

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Leverette, 0,15 mg/0,03 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

21 kollast õhukese polümeerikattega tabletti (toimeaineid sisaldavad tabletid):

0,15 mg levonorgestreeli ja 0,03 mg etüüülöstradiooli

INN. *Levonorgestrelum, ethinylestradiolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

84,32 mg laktoosmonohüdraati.

7 valget õhukese polümeerikattega tabletti (platseebotabletid):

Platseebotablett ei sisalda toimeaineid.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

89,50 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Toimeaineid sisaldavad tabletid: kollased, ümmargused, läbimõõduga 6 mm ja paksusega veidi vähem kui 4 mm.

Platseebotabletid: valged, ümmargused, läbimõõduga 6 mm ja paksusega ligikaudu 3...4 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamistee: suukaudne

Annustamine

Tabletid võetakse iga päev ligikaudu samal kellaajal, vajadusel koos vähese vedelikuga, vastavalt blisterribal näidatud järjekorrale. Tablette võetakse pidevalt. 28 järjestikuse päeva jooksul võetakse iga päev üks tablett. Iga järgmist ribapakendit alustatakse järgmisel päeval pärast eelmise ribapakendiga lõpetamist. Vereeritus algab tavaliselt 2. kuni 3. platseebotablettide võtmise päeval (viimasest reast) ning ei pruugi olla lõppenud selleks ajaks, kui alustatakse uue ribapakendi kasutamist.

Manustamisviis

- Ei ole eelnevalt [eelmisel kuul] hormonaalset kontratseptsiooni kasutanud

Tablettide võtmist alustatakse naise normaalse menstruaaltsükli esimesel päeval (esimesel menstruaalverejooksu päeval). Lubatud on alustada ka 2. kuni 5. päeval, kuid sel juhul tuleb esimesel 7 ravipäeval kasutada lisaks mittehormonaalset kontratseptsioonimeetodit (barjäärimeetodit).

Üleminek mõnelt muult kombineeritud hormonaalselt rasestumisvastaselt vahendilt (kombineeritud oraalne kontratseptiiv (KOK), tuperõngas, transdermaalne plaaster). Leverette kasutamist on soovitatav alustada eelmise KOK viimase aktiivse pilli võtmisele järgneval päeval (või järgmisel päeval pärast tuperõnga või plaastri eemaldamist), kuid mitte hiljem kui tavapärasele tabletivabale (rõnga- või plaastrivabale) vahemikule või eelmise hormonaalse kontratseptiivi viimase platseebotableti võtmisele järgneval päeval.

- Üleminek progesterooni monoteraapia meetodilt (suukaudne kontratseptiiv või ainult progesterooni sisaldav implantaat, süste) või progesterooni vabastavalt emakasiseselt vahendilt (ESV)

Kui eelnevalt kasutati ainult progesterooni sisaldavat suukaudset kontratseptiivi, võib üleminek toimuda igal päeval; implantaadilt või ESV-lt üleminek toimuv vahendi eemaldamise päeval ning süstivalt kontratseptiivilt järgmise plaanipärase süste päeval. Igal juhul on hädavajalik kasutada lisaks mittehormonaalset kontratseptsioonimeetodit (barjäärimeetodit) Leverette võtmise esimese 7 päeva jooksul.

- Pärast esimese trimestri aborti

Leverette kasutamist võib alustada otsekohe. Sellisel juhul puudub vajadus kasutada täiendavad kontratseptsioonimeetodid.

- Pärast teise trimestri aborti või lapse sünni

Tablettide võtmist alustatakse 21 kuni 28 päeva pärast teise trimestri aborti või sünnitust. Imetamise kohta vt lõik 4.6. Hiljem alustades tuleb kasutada täiendavat mittehormonaalset kontratseptsioonimeetodit (barjäärimeetodit) esimesel 7 tabletivõtmise päeval. Kui seksuaalvahekord on juba toimunud, siis tuleb enne Leverette kasutamist välistada rasedus või peab naine ära ootama esimese menstruatsiooni.

Võtmata jäänud tabletid

Kui tablett jäi võtmata blisterriba viimaselt realt, siis need on platseebotabletid ja see ei oma tähtsust. Siiski tuleks võtmata jäänud tabletid ära visata, et mitte tahtmatult pikendada platseebotablettide võtmise perioodi.

Järgnevad soovitusel kehtivad üksnes aktiivsete tablettide unustamisel (blistri 1. kuni 3. rida):

Kui tablett jäi võtmata, kuid see meenus ning tablett võeti 12 tunni jooksul alates tavapärasest ajast, siis ei ole rasestumisvastane kaitse vähenenud. Järgmised tabletid võetakse tavapärasel ajal.

Kui tavalisest tabletivõtmise ajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, siis ei ole täielik rasestumisvastane kaitse enam tagatud. Vahejäänud tablettide puhul kehtib kaks põhilist reeglit:

1. Tablettide võtmist ei tohi kunagi katkestada kauem kui 7 päevaks.
2. Hüpotalamus-hüpofüüs-munasarja telje mahasurumiseks tuleb tablette võtta regulaarselt vähemalt 7 päeva järjest.

Seega tuleb tableti vahelejäämisel lähtuda järgmistest reeglitest:

- 1. nädal

Vahelejäänud tablett võetakse nii kiiresti kui võimalik, isegi kui see tähendab, et ühel päeval tuleb võtta kaks tabletti. Ülejäänud tabletid võetakse tavapärasel ajal. Lisaks tuleb järgmise 7 päeva jooksul kasutada mittehormonaalset kontratseptsioonimeetodit, nt kondoomi. Kui 7 päeva jooksul enne tableti unustamist on toimunud seksuaalvahekord, siis tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette on jäänud võtmata ja mida lähemal tavalisele platseebotablettide nädalale, seda suurem on rasestumise võimalus.

- 2. nädal

Viimati võtmata jäänud tablett tuleb võtta nii kiiresti kui võimalik, isegi kui see tähendab, et kaks tabletti tuleb võtta korraga. Ülejäänud tabletid võetakse tavapärasel ajal. Eeldusel et kasutaja võttis tablette korrektselt 7 päeval enne tableti unustamist, puudub vajadus kasutada täiendavaid kontratseptsioonimeetodeid. Kui see ei ole nii või kui ta on unustanud võtmata rohkem kui ühe tableti, tuleb kasutajale soovitada täiendavat kontratseptsiooni vahendit järgmise 7 päeva jooksul.

- 3. nädal

Rasestumisvastase kaitse languse risk on seotud läheneva platseebotableti intervalliga. Tabletivõtmise graafikut kohandades on võimalik säilitada rasestumisvastane kaitse. Valides ühe kahest järgnevalt kirjeldatud võimalusest ning eeldusel, et enne tableti unustamist võttis naine 7 päeva jooksul kõik tabletid korrektselt, puudub vajadus rakendada kontratseptsiooniks lisakaitsevahendeid. Kui see ei ole nii, tuleb naisele soovitada esimest võimalust neist kahest ning ta peab kasutama lisakaitsevahendeid järgmise 7 päeva jooksul:

1. Naine võtab viimati vahele jäänud tableti niipea kui see talle meenub, isegi juhul kui see tähendab, et ta peab võtma kaks tabletti korraga. Seejärel jätkab ta tablettide võtmist tavapärasel ajal. Järgmise pakendiga alustatakse kohe pärast käesoleva pakendi lõpetamist, st ilma pausita kahe pakendi vahel. Naisel ei teki tõenäoliselt ärajätuveritsust enne kui teise pakendi lõpus, kuid tal võib esineda määrimist vereeritust tabletivõtmise päevadel.

2. Naisele võib soovitada ka võimalust lõpetada käesolevast pakendist aktiivsete tablettide võtmine. Selle asemel võib ta alustada tablettide võtmist viimasest reast (platseebotabletid), võttes neid kokku seitse päeva, sh vahele jäänud tabletid ning seejärel jätkab järgmise blisterpakendiga.

Kui naine on unustanud mitu tabletti ja seejärel ei tekkinud esimesel normaalsel platseebotableti perioodil vereeritust, siis tuleb arvestada võimaliku rasedusega.

Soovitus seedetrakti häirete korral

Raskekujuliste seedetrakti häirete korral (oksendamine või kõhulahtisus) ei pruugi toimeained täielikult imenduda ning tuleb rakendada täiendavaid kontratseptsioonimeetodeid.

Kui oksendamine või tugev kõhulahtisus leidis aset 3...4 tunni jooksul pärast tableti võtmist, tuleb võtta uus tablett nii kiiresti kui võimalik. Uus tablett tuleb võimalusel võtta 12 tunni jooksul alates tavapärasest tabletivõtmise ajast. Kui on möödunud üle 12 tunni, kehtivad naisele samad soovitused nagu vahelejäänud tablettide korral. Kui naine ei soovi muuta oma tavapärasest tabletivõtmise graafikut, siis tuleb lisatablett võtta varupakendist.

Ärajätuveritsuse alguspäeva muutmine või ärajätuveritsuse edasilükkamine

Ärajätuveritsuse edasilükkamiseks jäetakse platseebotabletid käesolevast ribapakendist võtmata ning jätkatakse tablettide võtmist järgmisest ribapakendist. Ärajätuveritsust on võimalik edasi lükata nii kaua kui soovitakse, kuni on ära võetud kõik aktiivsed tabletid teisest ribapakendist. Selle aja jooksul võib aga esineda määrimist või läbimurdeveritsust. Pärast platseebotablettide faasi jätkatakse Leverette regulaarset võtmist.

Menstruatsiooni esimese päeva üleviimiseks mõnele muule nädalapäevale lühendatakse eesseisvat platseebotablettide perioodi nii mitme päeva võrra nagu soovitakse. Mida lühem on intervall, seda suurem on võimalus, et ärajätuveritsust ei teki ning järgmise paki kasutamise ajal võib esineda määrimist ja läbimurdeveritsust (täpselt nagu menstruatsiooni edasilükkamisel).

4.3 Vastunäidustused

Kombineeritud suukaudseid kontratseptiive (KOK) ei tohi kasutada ühegi allpool loetletud seisundi korral. Kui mõni neist seisunditest peaks esimest korda ilmnema KOK kasutamise ajal, tuleb ravimi kasutamine otsekohe lõpetada.

- Venosne tromboos (süvaveenide tromboos, kopsuemboolia) või selle esinemine anamneesis.
- Arteriaalne tromboos (nt müokardiinfarkt) või prodromaalseisundid (nt transitoorne isheemiline atakk, stenokardia) või nende esinemine anamneesis.
- Tserebrovaskulaarne atakk või selle esinemine anamneesis.
- Arteriaalse või venoosse tromboosi raske või mitme riskiteguri olemasolu võib samuti olla vastunäidustuseks (vt lõik 4.4):
 - veresoonte kahjustusega suhkurtõbi;
 - raske hüpertensioon;
 - raske düslipoproteineemia.
- Pärilik või omandatud eelsoodumus venoosse või arteriaalse tromboosi tekkeks, nt APC resistentsus, antitrombiin-III defitsiit, proteiin C defitsiit, proteiin S defitsiit, hüperhomotsüsteineemia ja antifosfolipiidi antikehad (antikardioliini antikehad, luupusantikoagulant).
- Raske maksahaigus või selle esinemine anamneesis, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Maksakasvaja või selle esinemine anamneesis (hea- või pahaloomuline).
- Teadaolev või kahtlustatav suguhormoonsõltuv (nt suguelundite või rinnanäärmete) pahaloomuline kasvaja.
- Diagnoosimata vaginaalne verejooks.
- Anamneesis migreen koos fokaalsete neuroloogiliste sümptomitega.
- Ülitundlikkus toimeainete levonorgestreeli või etüüülöstradioli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Kui esineb mõni allpool mainitud seisunditest/riskifaktoritest, tuleks kaaluda KOK kasutamisest saadava kasu ja võimaliku riski suhet igal naisel individuaalselt ning nõustada patsienti, enne kui ta otsustab seda kasutama hakata. Mis tahes mainitud seisundi või riskiteguri halvenemise, ägenemise või esmakordse avaldumise korral peab naine pöörduma oma arsti poole nii kiiresti kui võimalik. Arst peab seejärel otsustama, kas lõpetada Leverette kasutamine.

Vereringehäired

Ükskõik millise kombineeritud suukaudse kontratseptiivi (KOK) kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) riski võrreldes mittekasutamisega. VTE lisarisk on suurim kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste pillide esmakordse kasutamise esimesel aastal või kui naine alustab uuesti KOK kasutamist pärast pillivaba intervalli kestusega vähemalt üks kuu.

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et VTE esinemissagedus väikese östrogeenisaldusega (<50 mikrogrammi etüüülöstradioli) suukaudsete kontratseptiivide kasutajate seas on vahemikus 20...40 juhtu 100 000 naise-aasta kohta, kuid riskimäär varieerub sõltuvalt kasutatavast gestageenist. Võrdluseks: pille mittekasutavatel naistel esineb 5...10 haigusjuhtu 100 000 naise-aasta kohta.

Ükskõik millise kombineeritud suukaudse kontratseptiivi kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) riski võrreldes mittekasutamisega. VTE lisarisk on suurim kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste pillide esimesel kasutamise aastal. See risk on aga väiksem kui rasedusaegne VTE risk, mis on arvestuslikult 60 juhtu 100 000 raseduse kohta. VTE lõpeb surmaga 1...2% juhtudest.

VTE üldine absoluutne risk (esinemissagedus) levonorgestreeli ja 30 mikrogrammi etüüülöstradioli sisaldavate kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel on ligikaudu 20 juhtu 100 000 naise-aasta kohta. Epidemioloogilistes uuringutes on kombineeritud KOKide kasutamist seostatud ka müokardi infarkti, transitoorse isheemilise ataki ja insuldi riski suurenemisega.

Äärmiselt harvadel juhtudel on pillide kasutajatel teatatud tromboosist teistes veresoontes, nt maksas, mesenteeriumi, neeru, võrkkesta veenides ja arterites. Puudub üksmeel, kas nende sündmuste esinemisel on seos hormonaalsete kontratseptiivide kasutamisega.

Venoosse arteriaalse tromboosi sümptomid võivad olla järgmised:

- ebatavaline ühepoolne valu ja/või turse jalgas;
- äkki tekkinud tugev valu rinnus, kiirgumisega või ilma kiirgumiseta vasakusse kätte;
- äkki tekkinud õhupuudus;
- äkki tekkinud kõha;
- mistahes ebatavaline, tugev, kauakestev peavalu;
- äkki tekkinud osaline või täielik nägemise kaotus;
- diploopia;
- ebaselge kõne või afaasia;
- peapööritus;
- minestamine koos fokaalsete krampidega või ilma;
- nõrkus või väga väljendunud tuimus, mis tekib järsku ühes kehapooles või kehaosas;
- motoorsed häired;
- „äge“ kõht.

Venoosse trombemboolia riski kombineeritud suukaudsete pillide kasutajatel suurendavad:

- vanuse suurenemine;
- positiivne perekondlik anamnees (venoosne trombemboolia õel-vennal või isal-omal suhteliselt noores eas). Kui kahtlustatakse pärilikku eelsoodumust, peaks naine pöörduma spetsialisti konsultatsioonile, enne kui langetatakse otsus ükskõik millise hormonaalse kontratseptiivi kasutamise kohta;
- rasvumus (kehamassi indeks üle 30 kg/m²);
- pikaajaline immobilisatsioon, ulatuslik kirurgiline operatsioon, mistahes jalaoperatsioon või ulatuslik trauma. Neis olukordades on soovitatav lõpetada kombineeritud suukaudsete pillide kasutamine (plaanilise operatsiooni korral vähemalt neli nädalat enne seda) ning mitte jätkata varem kui kaks nädalat pärast liikuvuse täielikku taastumist.

Puudub ühtne seisukoht veenivarikoosi ja pindmise tromboflebiidi rolli kohta venoosse trombemboolia tekkimisel või progresseerumisel.

Arteriaalsete trombemboolsete komplikatsioonide riski suurendavad:

- vanuse suurenemine;
- suitsetamine (üle 35-aastastel naistel on rangelt soovitatav loobuda suitsetamisest, kui nad soovivad kasutada KOKi);
- düslipoproteineemia;
- hüpertensioon;
- migreen, eriti migreen koos fokaalsete neuroloogiliste sümptomitega;
- südameklapirike;
- atriaalne fibrillatsioon;
- rasvumus (kehamassi indeks üle 30 kg/m²);
- positiivne perekondlik anamnees (arteriaalne tromboos õel-vennal või isal-omal suhteliselt noores eas). Kui kahtlustatakse pärilikku eelsoodumust, peaks naine pöörduma spetsialisti konsultatsioonile, enne kui langetatakse otsus ükskõik millise KOKi kasutamise kohta;

Ühe tõsise või mitme erineva riskiteguri olemasolu venoosse või arteriaalse haiguse tekkeks võib samuti olla vastunäidustus pillide kasutamiseks. Tuleb kaaluda ka antikoagulantravi võimalust. KOKi kasutajatele tuleb eriti rõhutada, et nad pöörduksid võimalike tromboosi sümptomite tekkimisel arsti poole. Kahtlustatud või kinnitatud tromboosi korral tuleb lõpetada KOKi kasutamine. Antikoagulantravi (kumariinide) teratogeensuse tõttu tuleb alustada adekvaatse alternatiivse kontratseptsioonimeetodi kasutamist.

Tuleb arvestada suurenenud trombemboolia riskiga puerpeeriumi perioodil (vt lõik 4.6).

Vereringe kõrvaltoimetega seostatud muud haigusseisundid on järgmised: suhkurdiabeet, süsteemne erütematoosne luupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohn'i tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.

Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine KOKi kasutamise ajal (mis võib olla tserebrovaskulaarse tüsistuse eelnähtuks) võib olla põhjuseks lõpetada otsekohe KOKi kasutamine.

Kasvajad

Mõnedes epidemioloogilistes uuringutes on teatatud emakakaelavähi riski suurenemisest KOKi pikaajalistel kasutajatel, kuid siiani on selgusetu, millisel määral mõjutavad seda segavad tegurid nagu seksuaalkäitumise erisused ja inimese papilloomiviirus (HPV).

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüsil leiti, et kombineeritud suukaudseid pille kasutavatel naistel esineb veidi suurem suhteline risk rinnanäärmevähi diagnoosimiseks ($RR = 1,24$). Pärast KOKi kasutamise lõpetamist väheneb suurenenud risk järk-järgult 10 aasta jooksul. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastastel naistel harva, siis rinnanäärmevähi lisadiagnooside arv praegu või hiljuti KOKi kasutanute seas on väike võrreldes rinnanäärmevähi üldise riskiga. Need uuringud tõesta põhjuslikkusest.

Täheldatud riski suurenemise põhjuseks võib olla rinnanäärmevähi varasem diagnoosimine KOKi kasutajatel, KOKi bioloogilised toimed või kombinatsioon mõlemast. KOKi kunagi kasutanute seas ei ole rinnanäärmevähi avastamise hetkel reeglina kliiniliselt nii kaugele arenenud kui nendel, kes ei ole kunagi KOKi kasutanud.

Harvadel juhtudel on teatatud healoomulistest maksakasvajatest ning veelgi harvem pahaloomulistest maksakasvajatest KOKi kasutajatel. Üksikjuhtudel on need kasvajad põhjustanud eluohtlikke kõhuõõnesiseid verejookse. Kui KOKi kasutaval naisel esineb tugev valu ülakõhus, maksa suurenemine või kõhuõõnesise verejooksu nähud, tuleb diferentsiaaldiagnostikas arvestada võimaliku maksakasvajaga.

Muud seisundid

Hüpertriglütserideemiaga naistel või nendel, kellel see on perekondlikus anamneesis, võib olla suurem risk pankreatiidi tekkeks KOKi kasutamise ajal.

Kuigi paljudel KOKi kasutavatel naistel on teatatud vererõhu vähesest tõusust, esineb kliinilise tähtsusega vererõhu tõusu harva. Vaid harvadel juhtudel on KOKi kasutamise kohene lõpetamine õigustatud. Kui KOKi kasutamise ajal varasema hüpertensiooniga patsiendil tekib siiski püsiv kliinilise tähtsusega hüpertensioon või oluline vererõhu tõus, mis ei allu piisavalt hüpertensioonivastasele ravile, tuleb KOKi kasutamine lõpetada. Kui antihüpertensiivse raviga saavutatakse normotensiivsed väärtused, võib sobivuse korral alustada uuesti KOKi kasutamist.

Järgmiste seisundite tekkest või ägenemisest on teatatud nii KOKi kasutamisel kui ka raseduse ajal, kuid seos KOKi kasutamisega ei ole siiski üheselt tõestatud: ikterus ja/või kihelus, mis on tingitud kolestaasist; sapikivide moodustumine, porfüüria, süsteemne erütematoosne luupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, Sydenham'i korea, gestatsioonih herpes ja otoskleroosist tingitud kuulmislangus.

Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid angioödeemi sümptomeid vallandada või ägestada.

Ägedad või kroonilised maksafunktsiooni häired võivad vajada KOKi kasutamise katkestamist kuni maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni. KOKi kasutamine tuleb lõpetada, kui kordub varasema raseduse ajal või suguhormoonide kasutamisel esinenud kolestaatiline ikterus ja/või kolestaasiga seotud kihelus.

Kuigi KOKid võivad omada toimet perifeersele insuliiniresistentsusele ja glükoositaluvusele, puuduvad tõendid raviskeemi muutmise vajadusest väikesaannuselisi KOKe (sisaldavad

< 0,05 mikrogrammi etüüülöstradiooli) kasutaval diabeetikutel. Siiski tuleb KOKi võtvaid diabeediga naisi hoolikalt jälgida, eriti KOKi kasutamise algfaasis.

KOKi kasutamise ajal on teatatud endogeense depressiooni, epilepsia, Crohn'i tõve ja haavandilise koliidi ägenemisest.

Mõnikord võivad tekkida kloasmid, eriti naistel, kellel on anamneesis raseduskloasmid. Naistel, kellel on kalduvus kloasmi tekkeks, tuleb kombineeritud suukaudsete pillide kasutamise ajal hoiduda päikese- ja ultraviolettkiirgusest.

Meditasiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne Leverette esmakordset kasutamist või ravi taasalgust tuleb koguda täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonnaanamnees) ja välistada rasedus. Tuleb mõõta vererõhku ja teostada füüsiline läbivaatus juhindudes vastunäidustustest (vt lõik 4.3) ja hoiatustest (vt lõik 4.4). Naisele tuleb soovitada, et ta loeks tähelepanelikult ka pakendi infolehte ning järgiks selles antud soovitusi. Edasiste perioodiliste kontrolluuringute sagedus ja olemus peab põhinema kehtival kliinilise praktika juhistel ning olema kohandatud individuaalselt igale naisele.

Naistele tuleb selgitada, et suukaudsed kontratseptiivid ei kaitse HIV-nakkuse (AIDS-i) ega teiste sugulisel teel levivate haiguste eest.

Efektiivsuse vähenemine

Leverette kombineeritud suukaudsete pillide efektiivsus võib väheneda:

- kui tablett jääb võtmata (vt lõik 4.2)
- seedetrakti häirete korral (vt lõik 4.2)
- kui samaaegselt võetakse teatud ravimeid (vt lõik 4.5).

Tsüklikontrolli vähenemine

Kõigi KOKide kasutamisel võib esineda ebaregulaarset veritsust (määrimist või läbimurdeveritsust), eriti esimesel kasutamise kuul. Seetõttu omab ebaregulaarse veritsuse hindamine mõtet alles pärast kohanemisperioodi ehk ligikaudu kolme tsükli möödumisel.

Kui veritsuse ebaregulaarne muster püsib või tekib pärast eelnevaid regulaarseid tsükleid, tuleb kaaluda võimalikke mittehormonaalseid põhjuseid ning teostada vajalikud diagnostilised uuringud, et välistada pahaloomuline protsess või rasedus. See hõlmab ka võimalikku küretaaži.

Mõnedel naistel ei teki platseebotablettide võtmise ajal ärajätuveritsust. Kui KOKi on võetud vastavalt juhiste lõigus 4.2, siis on vähetõenäoline, et naine võiks olla rase. Kui aga KOKi ei võetud vastavalt neile juhistele enne esmakordset ärajätuveritsuse puudumist või kui on vahele jäänud kaks ärajätuveritsust, tuleb enne KOKi kasutamise jätkamist välistada rasedus.

Hoiatused abiainete kohta

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi defitsiidi või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Märkus: võimalike koostoimete identifitseerimiseks lugege samaaegselt kasutatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid.

Koostoimed

Suukaudsete kontratseptiivide ja muude ravimite koostoimete tagajärjeks võivad olla rasestumisvastase toime vähenemine ja/või läbimurdeveritsus ja/või rasestumisvastase toime kadumine.

Maksaainevahetus:

Koostoimeid võib esineda maksaensüüme indutseerivate ravimitega, mille tulemuseks võib olla suguhormoonide kliirensi suurenemine (nt fenütoiin, barbituraadid, primidoon, karbamasepiin,

rifampitsiin, bosentaan ja HIV ravimid (nt ritonaviir, nevirapiin) ja tõenäoliselt ka okskarbasepiin, topiramaat, felbamaat, griseofulviin ja taimset ravimit naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid). Maksimaalne ensüümi induktsioon esineb üldjuhul 10 päeva pärast ravimi võtmise alustamist, kuid võib püsida vähemalt 4 nädala jooksul pärast ravimi kasutamise lõpetamist.

Enterohepaatilise tsirkulatsiooniringe häired:

Mõnede kliiniliste teadete alusel on võimalik, et östrogeenide enterohepaatiline ringe võib väheneda teatud antibiootiliste ainete (nt penitsilliinide, tetratsükliini) samaaegsel manustamisel, mistõttu võib väheneda etünüülöstradiooli sisaldus seerumis.

Soovitused

Naised, kes kasutavad lühiajaliselt mõnda eelpool nimetatud ravimiklassi kuuluvat ravimit või toimeainet (maksaensüüme indutseeriv ravim), va rifampitsiin, peavad ajutiselt kasutama lisaks KOKile ka barjäärimeetodit, st samaaegse ravimi manustamise ajal ja 7 päeva pärast nende ärajätmist.

Rifampitsiini kasutavad naised peavad lisaks KOKile kasutama barjäärimeetodit rifampitsiini kasutamise ajal ja 28 päeva pärast selle lõpetamist.

Naistel, kes saavad pikaajalist ravi maksa ensüüme indutseerivate toimeainetega, on soovitatav kasutada mõnda muud usaldusväärset mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit.

Naised, kes saavad antibiootikumravi (välja arvatud rifampitsiin, vt eespool), peavad kasutama barjäärimeetodit, kuni ravi lõpetamisest on möödunud 7 päeva.

Kui samaaegselt manustatav ravi kestab edasi pärast aktiivsete tablettide lõppemist käesolevast KOKi blisterpakendist, tuleb platseebotabletid minema visata ja jätkata kohe järgmise KOKi pakendiga.

Leverette mõju teistele ravimitele

Suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada teatud teiste toimeainete metabolismi. Ravimi kontsentratsioonid plasmas ja kudedes võivad vastavalt kas suureneda (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

Laboratoorsed analüüsid

Kontratseptiivsete steroidide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüsides tulemusi, sh maksa, kilpnäärme, neerupealiste ja neerufunktsiooni biokeemilisi parameetreid, (transport)valkude, nt kortikosteroidide siduva globuliini taset plasmas ja lipiidide/lipoproteiinide fraktsioone, süsivesikute metabolismi ning koagulatsiooni ja fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad üldiselt laboratoorsete normiväärtuste piiridesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Leverette ei ole raseduse ajal näidustatud.

Kui naine rasestub Leverette kasutamise ajal, tuleb edasine pillide võtmine otsekohe lõpetada. Siiski ei ole enamus epidemioloogilistest uuringutest näidanud, et enne rasedust KOKi kasutanud naiste puhul esineks suurem vastsündinu sünnidefektide risk ja KOKi tahtmatul manustamisel raseduse varajases faasis ei ole täheldatud teratogeenseid toimeid.

Imetamine

KOKid võivad mõjutada laktatsiooni, kuna vähendavad rinnapiima hulka ning muudavad selle koostist. Seega ei tohiks üldjuhul kombineeritud suukaudsete pillide kasutamist soovitada enne, kui laps on täielikult rinnapiimast võõrutatud. Väikesed kogused kontratseptiivseid steroide ja/või nende metaboliite võivad erituda rinnapiima. Need kogused võivad mõjutada last.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Leverette'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Organsüsteem	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Silma kahjustused			Kontaktläätsede talumatus
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhuvalu	Oksendamine Kõhulahtisus	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus
Uuringud	Kehakaalu suurenemine		Kehakaalu vähenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired		Vedelikupeetus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Migreen	
Psühhiaatrilised häired	Masendus Meeleolu muutused	Libiido langus	Libiido suurenemine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rindade hellus valu rindades	Rindade suurenemine	Eritis rinnast Tupevoolus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve Urtikaaria	Nodoosne erüteem Multiformne erüteem

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid,

ATC-kood: G03AA07

Üldine Pearli indeks (meetodi viga + patsiendi viga): 0,59 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir: 0,85).

KOKide rasestumisvastane toime põhineb erinevate tegurite koostoimel. Kõige tähtsamad on ovulatsiooni pärssimine ja muutused emakakaela sekreedis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etünnüülöstradiool

Imendumine

Suukaudselt manustatud etünnüülöstradiool imendub kiiresti ja täielikult. Maksimaalne tase plasmas, ligikaudu 100 pikogrammi/ml, saabub 1...1,5 tunni jooksul pärast 30 mikrogrammi etünnüülöstradiooli manustamist. Imendumise ja esmase maksapassaaži metabolismi käigus toimub etünnüülöstradiooli laialdane metabolism, mille tulemusel on keskmine suukaudne biosaadavus ligikaudu 40...60% (interindividuaalsed erinevused).

Jaotumine

Etünnüülöstradiool seondub suurel määral (ligikaudu 98%), kuid mittespetsiifiliselt seerumi albumiinile ning suurendab seerumis suguhormoone siduva valgu (SHBG) kontsentratsiooni. Etünnüülöstradiooli absoluutne jaotusmaht on 5 l/kg.

Biotransformatsioon

Etünnüülöstradiool allub presüsteemsele konjugatsioonile nii peensoole limaskestas kui maksas. Etünnüülöstradiooli metabolism toimub peamiselt aromaatsa hüdrosüleerimise teel, mille tulemusena tekivad erinevad hüdrosüleeritud ja metüleeritud metaboliidid, mis on seerumis vabade metaboliitide või glükuroniid- või sulfaatkonjugaatidena. Metaboliitide kliirens seerumist on 5 ml/min/kg.

Eritumine

Etünnüülöstradiooli tasemed seerumis vähenevad kahefaasiliselt, poolväärtusaegadega vastavalt ligikaudu 1...2 tundi ja 20 tundi. Etünnüülöstradiool ei eritu muutumatul kujul. Selle metaboliidid erituvad uriiniga ja sapiga vahetult 4:6. Eliminatsioon toimub umbes 1 päeva jooksul.

Tasakaaluseisund

150 mikrogrammi levonorgestreeli ja 30 mikrogrammi etünnüülöstradiooli sisaldavate tablettide pideva kasutamise järel tõuseb etünnüülöstradiooli kontsentratsioon seerumis ligikaudu 40%. Tulenevalt seerumi kliirensi terminalse faasi erinevatest poolväärtusaegadest ning üks kord päevas manustamisskeemist saavutatakse tasakaaluseisund ligikaudu 5-päevase ravi järel.

Levonorgestreel

Imendumine

Suukaudselt manustatud levonorgestreel imendub kiiresti ja täielikult. Maksimaalne levonorgestreeli tase seerumis, ligikaudu 3...4 nanogrammi/ml, saabub umbes 1 tund pärast 150 mg levonorgestreeli võtmist. Levonorgestreeli biosaadavus pärast suukaudset manustamist on peaaegu 100%.

Jaotumine

Levonorgestreel seondub seerumi albumiinile ja suguhormoone siduvale globuliinile (SHBG). Vaid 1,5% ravimi üldkontsentratsioonist seerumis esineb vaba steroidina, ligikaudu 65% on spetsiifiliselt seondunud SHBG-le ja ligikaudu 35% on mittespetsiifiliselt seondunud albumiinidele. Etünnüülöstradiooli poolt põhjustatud SHBG kontsentratsiooni tõus mõjutab levonorgestreeli suhtelist

jaotumist erinevatesse proteiinifraktsioonidesse. Proteiinidega seondumise indutseerimine põhjustab SHBG-le seondunud fraktsiooni suurenemist ja albumiinile seondunud fraktsiooni vähenemist.

Biotransformatsioon

Levonorgestreel metaboliseerub täielikult steroidide metabolismi tüüpilisi radu pidi. Plasma kliirensi määr on ligikaudu 1,5 ml/min/kg.

Eritumine

Levonorgestreeli tasemed seerumis vähenevad kahefaasiliselt. Terminaalsele faasile on iseloomulikud poolväärtusajad kestustega ligikaudu 1 tund ja 20 tundi. Levonorgestreel metaboliseerub enne eritumist. Metaboliitide vahetuskord uriinis/sapis (väljaheites) on ligikaudu 1:1. Metaboliitide eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 1 ööpäev.

Tasakaaluseisund

Leverette tablettide pideva võtmise järel suureneb levonorgestreeli tase seerumis ligikaudu neljakordselt, saavutades tasakaaluseisundi ravitsükli teiseks pooleks. Levonorgestreeli farmakokineetikat mõjutab SHBG tase seerumis, mis suureneb 1,7 korda pärast östradioli sisaldavate kombineeritud suukaudsete pillide igapäevast võtmist. See toime viib kliirensi kiiruse vähenemisele, mis on tasakaaluseisundis ligikaudu 0,7 ml/min/kg.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Etüüülöstradioli ja levonorgestreeli farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse ning reproduktsoonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud teisi toimeid kui need, mida saab põhjendada etüüülöstradioli ja levonorgestreeli teadaoleva hormonaalse profiiliga. Siiski tuleb mees pidada, et suguhormoonid võivad soodustada teatud hormoonsõltuvate kudede ja tuumorite kasvamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Õhukese polümeerikattega toimeaineid sisaldavad tabletid (kollased)

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Povidoon K30

Krospovidoon tüüp A

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol, osaliselt hüdrolüüsitud

Titaandioksiid (E171)

Makrogool (3350)

Talk (E553b)

Kollane raudoksiid (E172).

Õhukese polümeerikattega platseebotabletid (valged)

Tableti sisu:

Veevaba laktoos

Povidoon K30

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol, osaliselt hüdrolüüsitud

Titaandioksiid (E171)

Makrogool (3350)

Talk (E553b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blistrid, mis koosnevad PVC/PVDC ja läbisurutavast alumiiniumfooliumkihist.

Pakendi suurused:

1 x 21+7 õhukese polümeerikattega tabletti (21 toimeaineid sisaldavat tabletti pluss 7 platseebotabletti)

3 x 21+7 õhukese polümeerikattega tabletti (21 toimeaineid sisaldavat tabletti pluss 7 platseebotabletti)

6 x 21+7 õhukese polümeerikattega tabletti (21 toimeaineid sisaldavat tabletti pluss 7 platseebotabletti)

13 x 21+7 õhukese polümeerikattega tabletti (21 toimeaineid sisaldavat tabletti pluss 7 platseebotabletti)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB „Ladee Pharma Baltics“
Žemaitijos g.13 / Šiauliai g.10
LT-01134 Vilnius
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

828213

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

28.10.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2013.