

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Stefaminelle 0,02 mg/3 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

24 vaaleanpunaista kalvopäällysteistä tablettia (aktiiviset tabletit):

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,02 mg etinyyliestradiolia ja 3 mg drospirenonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 44 mg laktoosimonohydraattia.

4 valkoista kalvopäällysteistä lumetablettia:

Tabletti ei sisällä vaikuttavaa ainetta.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 89,5 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Aktiivinen tabletti on vaaleanpunainen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 5,7 mm.

Lumetabletti on valkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 5,7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oraalinen raskauden ehkäisy.

Stefaminelle-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmisteen käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät, ja millainen Stefaminelle-valmisteen käytön VTE:n riski on verrattuna muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskeihin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Miten Stefaminellea otetaan

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä päivittäin suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Tabletteja otetaan ilman taukoja. Yksi tabletti otetaan kerran

päivässä 28 perättäisen päivän ajan. Uusi läpipainopakkaus aloitetaan heti seuraavana päivänä kun edellisen pakkauksen viimeinen tabletti on otettu. Tyhjennysvuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivän kuluessa lumelääkkeiden ottamisen aloittamisesta (pakkauksen viimeinen rivi), eikä välttämättä pääty ennen seuraavan läpipainopakkauksen aloittamista.

Miten Stefaminele-tablettien käyttö aloitetaan

- Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (eli päivänä, jolloin kuukautisvuoto alkaa).

- Vaihto yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, ehkäisyrenkas tai ehkäisylaastari)

Stefaminele-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemmin käytettyjen yhdistelmäehkäisytablettien viimeisen aktiivisen tabletin (vaikuttavia aineita sisältävän tabletin) ottamista seuraavana päivänä, mutta viimeistään seuraavana päivänä aiemman yhdistelmävalmisteen tavanomaisen tablettitauon tai lumetablettijakson jälkeen. Jos käytössä on ollut ehkäisyrenkas tai ehkäisylaastari, Stefaminele-tablettien käyttö on aloitettava mieluiten aiemman ehkäisyvälineen poistopäivänä, mutta viimeistään silloin, kun seuraava ehkäisyväline olisi pitänyt asettaa paikalleen.

- Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, progestiini-injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä

Minipilleristä voidaan siirtyä käyttämään Stefaminele-tabletteja koska tahansa ja implantaatista tai kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä. Kaikissa näissä tapauksissa lisäehkäisyä tulee kuitenkin käyttää jotakin estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita.

- Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Tablettien käyttö suositellaan aloitettavaksi 21–28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, 7 ensimmäisen tablettipäivän aikana tulee käyttää lisäksi jotain estemenetelmää. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai on odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

Imetys: ks. kohta 4.6.

Tablettien unohtaminen

Läpipainopakkauksen viimeisen (4.) rivin lumetabletteja ei tarvitse ottaa huomioon. Ne tulee kuitenkin hävittää, jotta vaikuttavia aineita sisältävien tablettien ottoväli ei pitkity tarpeettomasti. Seuraavat ohjeet koskevat ainoastaan **unohtettuja vaikuttavia aineita sisältäviä tabletteja**:

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 24 tuntia**, tablettien raskautta ehkäisevä vaikutus ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **yli 24 tuntia**, tablettien raskautta ehkäisevä vaikutus saattaa olla heikentynyt. Unohtuneiden tablettien ottamiseen sovelletaan seuraavaa kahta perussääntöä:

1. Suositeltava aika lumetablettien ottamiselle on 4 päivää. Tablettien ottamista ei saa koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus–aivolisäke–munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista 7 peräkkäisenä päivänä.

Seuraava käytännön ohje voidaan antaa:

- Päivä 1–7

Unohtunut tabletti otetaan välittömästi muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Estemenetelmään perustuvaa lisäehkäisyä käytetään seuraavien 7 päivän aikana. Jos nainen on ollut yhdynnässä edellisten 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampi vaikuttavaa ainetta sisältävä tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä lumetablettijaksoa unohtuneet tabletit ovat.

- Päivä 8–14

Unohtunut tabletti otetaan muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Jos tabletit on otettu oikein ensimmäistä unohtunutta tablettia edeltäneiden 7 päivän aikana, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos unohtuneita tabletteja on useampi kuin yksi, lisäehkäisyä on käytettävä 7 päivän ajan.

- Päivä 15–24

Ehkäisyn luotettavuus on voinut heikentyä, koska lumetablettivaihe on lähellä.

Ehkäisyn luotettavuuden heikkeneminen voidaan kuitenkin yhä estää muuttamalla tablettien ottamisen aikataulua. Jompaakumpaa seuraavista vaihtoehdoista noudatettaessa ei tarvita lisäehkäisyä, jos tabletit on otettu oikein ensimmäistä unohtunutta tablettia edeltäneiden 7 päivän aikana. Jos näin ei ole, on noudatettava ensimmäistä vaihtoehtoa ja käytettävä lisäehkäisyä 7 päivän ajan.

1. Unohtunut tabletti otetaan muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Sen jälkeen tabletit otetaan normaaliin aikaan, kunnes vaikuttavaa ainetta sisältävät tabletit on käytetty loppuun. Viimeisen rivin 4 lumetablettia hävitetään. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan välittömästi. Tyhjennysvuotoa ei todennäköisesti tule ennen toisen läpipainopakkauksen vaikuttavaa ainetta sisältävien tablettien loppumista, mutta tiputtelu- tai läpäisyvuotoa voi esiintyä päivinä tablettien käyttöjakson aikana.
2. Nykyisen läpipainopakkauksen vaikuttavaa ainetta sisältävien tablettien ottaminen lopetetaan. Sen jälkeen otetaan viimeisen rivin lumetabletteja enintään 4 päivän ajan, mukaan lukien päivät, jolloin tabletti on unohtunut, ja jatketaan sitten seuraavalla läpipainopakkauksella.

Jos useampi tabletti on jäänyt ottamatta eikä tyhjennysvuotoa tule lumetablettivaiheessa, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä

Ruoansulatuskanavan vakavien häiriöiden (esim. oksentelu tai ripuli) yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä, ja tällöin tulee käyttää lisäehkäisyä. Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin kuluessa vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamisesta, tulee uusi, korvaava tabletti ottaa niin pian kuin mahdollista. Jos mahdollista, tulee uusi tabletti ottaa 24 tunnin sisällä siitä, kun nainen normaalisti ottaa tabletin. Jos aikaa uuden tabletin ottamiseen on kulunut yli 24 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita kohdassa 4.2. Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia ottoaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräinen tabletti (tabletit) toisesta pakkauksesta.

Tyhjennysvuodon lykkääminen

Jos kuukautisia halutaan viivästyttää, jatketaan toisen Stefaminelle-valmisteen läpipainopakkauksen käyttöä ilman nykyisen läpipainopakkauksen lumetablettien ottamista. Tablettien ottamista voidaan jatkaa toisen läpipainopakkauksen vaikuttavaa ainetta sisältävien tablettien loppumiseen asti. Lykkäysvaiheen aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Stefaminelle-valmisteen käyttöä jatketaan normaalisti lumetablettivaiheen jälkeen.

Kuukautisten alkaminen voidaan siirtää nykyiseen verrattuna toiseen viikonpäivään lyhentämällä tulevaa lumetablettivaihetta halutulla määrällä tabletteja. Mitä lyhyempi tauko on, sitä todennäköisemmin tyhjennysvuotoa ei tule, ja seuraavan läpipainopakkauksen aikana esiintyy läpäisy- tai tiputteluvuotoa (samaa tapaan kuin kuukautisten lykkäyksen yhteydessä).

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava heti.

- Laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboemبولian riski (ks. kohta 4.4)
- Valtimotromboembolia tai sen riski
 - valtimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. angina pectoris)
 - aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemiamia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
 - anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita

- monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia.
- Vaikea maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta tai akuutti munuaisten vajaatoiminta.
- Tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain.
- Sukuhormoniriippuvaiset maligniteetit tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa).
- Emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä.
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.
- Ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviriin yhdistelmää ja dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden tai glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Stefaminelle-valmisteen soveltuvuudesta on keskusteltava naisen kanssa, jos hänellä esiintyy mikä tahansa alla mainituista tiloista tai riskitekijöistä.

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehotettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Stefaminelle-valmisteen käyttöä keskeyttää.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö tulee keskeyttää tromboosilöydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Antikoagulanttihoitoon (kumariinit) teratogeenisyyden vuoksi potilasta tulee neuvoa käyttämään asianmukaista vaihtoehtoista ehkäisy menetelmää ko. hoidon aikana.

Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemboolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pieni VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Stefaminelle-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienemmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Stefaminelle-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.**

Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyi VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä).

Arviolta noin 9–12 naiselle¹ 10 000:sta, jotka käyttävät drospirenonia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehitty VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6².

¹ Ilmaantuvuus arvioitiin kaikista epidemiologisista tutkimustuloksista vertaamalla eri valmisteiden suhteellisia riskejä levonorgestreelia sisältäviin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin.

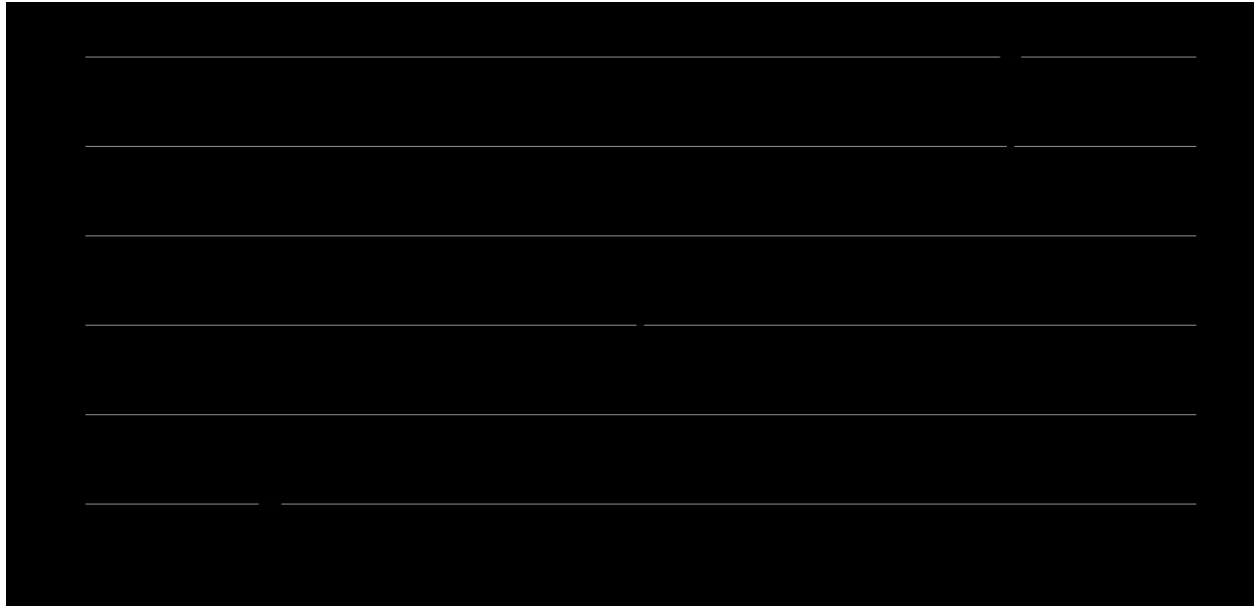
² Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3–3,6.

Molemmissa tapauksissa VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.

VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 %:ssa tapauksista.

VTE-tapausten määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana

VTE-tapausten määrä



Yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei käytetä (2 tapausta)

Levonorgestreelia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet (5–7 tapausta)

Drospirenonia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet (9–12 tapausta)

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä tromboosia on erittäin harvoin raportoitu esiintyneen muissa verisuonissa (esim. maksan, suoliliepen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoissa ja valtimoissa).

Laskimotromboemolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboemolisten komplikaatioiden riski voi suurentua huomattavasti, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti jos riskitekijöitä on useita (ks. taulukko).

Stefaminelle-valmiste on vasta-aiheista naiselle, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on

otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät

Ris kitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisy menetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Stefaminelle-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä

Suonikohjujen ja pinnallisen laskimontukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin alkamiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.

Laskimotromboemboolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 "Hedelmällisyys, raskaus ja imetys")

Laskimotromboemboolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea pyöräytyys tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Jotkut näistä oireista (esim. hengenahdistus, yskä) ovat epäspesifisiä, ja ne voidaan tulkita virheellisesti yleisluontoisemmiksi tai vähemmän vaikeiksi tapahtumiksi (esim. hengitystieinfektioiksi).

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla mm.: äkillinen kipu, turvotus ja sinertävä värimuutos raajassa.

Jos tukos tulee silmään, oireena voi olla esim. kivuton näön hämärtyminen, joka voi edetä näön menetykseen. Joskus näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

Valtimotromboemboolian (ATE) riski

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboemboolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö (TIA), aivohalvaus) riski. Valtimotromboembooliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboemboolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Stefaminelle-valmiste on vasta-aiheista, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboembooliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Risikitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehotettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.

Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston haittatapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

Valtimotromboemبولian (ATE) oireet

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtäminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

Ohimenevät oireet viittaavat siihen, että tapahtuma on ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Kasvaimet

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on kohdunkaulasyövän riskin raportoitu kasvaneen yhdistelmäehkäisyvalmisteen pitkäaikaikäkäytön (> 5 vuotta) yhteydessä, mutta yksimielisyyttä ei ole siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät, kuten seksuaalikäyttäytyminen ja muut tekijät (esim. ihmisen papilloomavirus, HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinaisen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiä koko elinaikana. Tutkimukset eivät anna kuitenkaan näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu suurentunut riski voi johtua rintasyövän

varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

Harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Endometriumsyövän ja munasarjasyövän riski on tavanomaista pienempi runsashormonisten yhdistelmäehkäisytablettien (50 µg etinyyliestradiolia) käyttäjillä. Ei ole vahvistettu, onko näin myös vähemmän hormoneja sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.

Muut tilat

Stefaminelle-valmisteen progestiini-komponentti on aldosteronin antagonisti, jolla on kaliumia säästävää ominaisuuksia. Useimmissa tapauksissa ei ole odotettavissa kaliumtason nousua. Eräässä kliinisessä tutkimuksessa kuitenkin joidenkin potilaiden, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka käyttivät samanaikaisesti kaliumia säästäviä lääkkeitä, seerumin kaliumpitoisuus nousi drospirenonin käytön aikana hieman, mutta ei kuitenkaan merkitsevästi. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkistaa seerumin kaliumtaso ensimmäisen hoitosyklin aikana potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joiden seerumin kaliumtaso on ennen hoidon aloittamista ollut viitealueen yläosassa, etenkin siinä tapauksessa, että potilas käyttää samanaikaisesti myös kaliumia säästäviä lääkevalmisteita. Ks. myös kohta 4.5.

Naisilla, joilla on hypertriglyseridemia tai joiden suvussa sitä esiintyy, saattaa olla suurentunut haimatulehduksen riski yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on tarpeen lopettaa vain näissä harvoissa tapauksissa. Jos aiempaan hypertension liittyy jatkuvasti kliinisesti merkittävästi kohonnut verenpaine yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana eikä verenpainelääkkeillä saavuteta riittävää vastetta, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä voidaan tarvittaessa jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu esiintyneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, SLE, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikentyminen.

Perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksan toiminta-arvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana ilmennyt tai aiemman sukupuolisteroidien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukoosinsietoon, matalaestrogeenisia yhdistelmäehkäisytabletteja (< 0,05 mg etinyyliestradiolia) käyttävien naisten

diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana ja etenkin ehkäisytablettien käytön alkuvaiheessa.

Endogeenisen masennuksen, epilepsian, Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen on raportoitu pahentuneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

Maksaläiskä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskien saamiseen taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Yksi vaaleanpunainen tabletti sisältää 44 mg laktoosimonohydraattia. Yksi valkoinen tabletti sisältää 89,5 mg vedetöntä laktoosia. Laktoositonta ruokavaliota noudattavien potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, tulee huomioida tämä laktoosimäärä.

Lääkärintutkimus/konsultaatio

Ennen Stefaminelle-valmisteen käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi), ja raskaus on suljettava pois. Naisen verenpaine on mitattava, ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus ottaen huomioon vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Stefaminelle-valmisteen käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

Naista on myös neuvottava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Tarkastuskäyntien tiheyden ja luonteen pitää perustua vakiintuneisiin hoitosuosituksiin, ja ne on toteutettava kunkin naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

Naisia on varoitettava siitä, että hormonaaliset ehkäisyvalmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) tai muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

ALAT-arvon kohoaminen

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviriin yhdistelmää ja dasabuviriä sisältävillä lääkevalmisteilla, ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvojen (ALAT) kohoamista yli 5-kertaisiksi viitealueen ylärajaan (ULN, upper limit of normal) nähden esiintyi merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää lääkevalmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Lisäksi ALAT-arvojen nousua havaittiin glekapreviirilla/pibrentasviirilla hoidetuilla potilailla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten yhdistelmäehkäisyvalmisteita (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Tehon heikkeneminen

Yhdistelmäehkäisytablettien tehoa voivat heikentää esimerkiksi vaikuttavia aineita sisältävän tabletin unohtaminen (kohta 4.2), ruoansulatuskanavaoireet vaikuttavia aineita sisältävien tablettien käytön aikana (kohta 4.2) tai muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (kohta 4.5).

Syklikontrollin heikkeneminen

Kaikki yhdistelmäehkäisytabletit voivat aiheuttaa epäsäännöllistä verenvuotoa (tiputtelu- tai läpäisyvuotoa) etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia vasta noin kolme kiertoa kestävän sopeutumisvaiheen jälkeen.

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon. Asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet, mahdollisesti myös kaavinta, ovat perusteltuja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi

Joillakin käyttäjillä ei ehkä esiinny tyhjennysvuotoa lumetablettivaiheessa. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, nainen ei todennäköisesti ole raskaana. Jos tabletteja ei ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä tai jos tyhjennysvuoto on jäänyt tulematta kahden peräkkäisen kierron aikana, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen valmisteen käytön jatkamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huom. Samanaikaisesti käytettyjen lääkitysten lääketiedot on tarkistettava mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi.

- Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, ribaviriinin kanssa tai ilman tai glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, saattaa suurentaa ALAT-arvon kohoamisen riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Tästä syystä Stefaminelle-valmistetta käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisymenetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisymenetelmään) ennen yhdistelmähoidon aloittamista kyseisillä lääkevalmisteilla. Stefaminelle -valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua yhdistelmähoidon päättymisestä.

- Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Stefaminelle -valmisteseen

Lääkeaineinteraktioita voi esiintyä käytettäessä maksaentsyymejä indusoivia lääkevalmisteita, mikä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan ja voi heikentää ehkäisyvalmisteen tehoa ja/tai aiheuttaa läpäisyvuotoja.

Kuinka toimia

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo parin hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen induktio havaitaan yleensä muutaman viikon sisällä. Induktio voi jatkua vielä neljän viikon ajan hoidon päätyttyä.

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkevalmisteita, tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää lisäehkäisynä tilapäisesti jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää tulee käyttää koko lääkehoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen. Jos lääkehoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettien pakkaus, tulee seuraava pakkaus aloittaa heti edellisen loputtua ilman tavanomaista tablettitaukoa.

Pitkäaikainen hoito

Naisille, jotka pitkäaikaisesti käyttävät maksaentsyymejä indusoivia lääkeaineita, suositellaan jonkin

muun luotettavan, ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä.

Kirjallisuudessa on raportoitu alla mainittuja yhteisvaikutuksia.

Lääkeaineet, jotka lisäävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tehon heikkeneminen):

Barbituraatit, bosentaani, karbamatsepiini, fenytioini, primidoni, rifampisiini ja HIV-lääkkeet ritonaviiri, nevirapiini ja efavirensi sekä mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatssepiini, topiramaatti ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus sukupuolihormonien puhdistumaan:

Useat HIV-proteasiin estäjien ja ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien HCV-proteasiin estäjien yhdistelmät) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin plasmakonsentraatiota käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tämän vuoksi samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenveto pitää tarkastaa potentiaalisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen lisäohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteasiin estäjää tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee lisäksi käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

Aineet jotka vähentävät yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit):

Entsyymi-inhibiittoreiden ja yhdistelmäehkäisytablettien välisten mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkittävyys on tuntematon.

Vahvojen CYP3A4-inhibiittoreiden ja yhdistelmäehkäisyvalmisteiden yhtäaikainen käyttö voi nostaa plasman estrogeenin ja/tai progestiinin pitoisuutta.

Drospirenoni (3 mg päivässä) / etinyyliestradioli (0,02 mg päivässä) -yhdistelmällä tehdyssä moniannostutkimuksessa yhtäaikainen vahvan CYP3A4-inhibiittorin, ketokonatsolin, annostelu 10 päivän ajan nosti drospirenonin AUC-arvoa (0-24 h) 2,7-kertaiseksi ja etinyyliestradiolin AUC-arvoa (0-24 h) 1,4-kertaiseksi.

Etorikoksibin 60–120 mg päiväannoksen on havaittu nostavan etinyyliestradiolin plasmapitoisuutta 1,4–1,6-kertaiseksi käytettäessä samanaikaisesti 0,035 mg etinyyliestradiolia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa.

- Stefaminelle -valmisteiden vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa muiden lääkkeiden metaboliaan, jolloin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi joko lisääntyä (esim. siklosporiini) tai vähentyä (esim. lamotrigiini).

Vapaaehtoisilla naisilla tehtyjen *in vivo* -interaktiotutkimusten (merkkiaineina omepratsoli, simvastatiini tai midatsolaami) perusteella 3 mg:n drospirenoniannoksen kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus muiden vaikuttavien aineiden metabolian kanssa on epätodennäköistä.

Kliinisen tutkimustiedon perusteella etinyyliestradioli estää CYP1A2-substraattien puhdistumaa, jmkä johtaa heikkoon (mm. teofylliini) tai kohtalaiseen (tisanidiini) nousuun näiden plasmapitoisuuksissa.

- Muut yhteisvaikutukset

Potilailla, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa, drospirenonin ja ACE-estäjien tai NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkittävästi seerumin kaliumpitoisuuteen. Stefaminelle-tablettien samanaikaista käyttöä aldosteroniantagonistien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa ei kuitenkaan ole tutkittu. Tällaisissa tapauksissa tulisi testata seerumin kaliumpitoisuus ensimmäisen hoitajakson aikana. Ks. myös kohta 4.4.

- Laboratoriotutkimukset

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, kantajaproteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin sekä veren hyytymis- ja fibrinolysiparametreihin. Muutokset tapahtuvat yleensä viitealueen sisällä. Drospirenoni lisää lievän antimineralokortikoidisen vaikutuksensa vuoksi plasman reniiniaktiivisuutta ja plasman aldosteronipitoisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Stefaminelle-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Stefaminelle-tablettien käytön aikana, valmisteen käyttö tulee lopettaa heti. Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski lapsella ei ole suurentunut raskautta edeltäneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, eikä teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu tiineys- ja imetysaikana esiintyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Näiden eläinkokeiden perusteella vaikuttavien aineiden hormonivaikutusten mahdollisesti aiheuttamia haittavaikutuksia ei voida poissulkea. Yhdistelmäehkäisytablettien raskaudenaikaisesta käytöstä saadun yleisen kliinisen kokemuksen mukaan ei kuitenkaan ole todettu, että niillä olisi varsinaisia ihmiseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Stefaminelle-tablettien raskauden aikaisesta käytöstä tähän mennessä kertyneen tiedon perusteella ei voida tehdä päätelmiä raskauteen, sikiön tai vastasyntyneen terveyteen kohdistuvista negatiivisista vaikutuksista. Epidemiologisia tutkimuksia ei vielä ole.

Kun Stefaminelle-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemboolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi yhdistelmäehkäisytabletteja suositellaan yleensä käytettäväksi vasta, kun lapsi on vieroitettu rintamaidosta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja, joilla voi olla vaikutusta lapseen, voi erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Hedelmällisyys

Stefaminelle on tarkoitettu raskauden ehkäisyyn. Tietoja hedelmällisyyden palautumisesta on kohdassa 5.1.

4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.

4.8 Haittavaikutukset

Vakavat haittavaikutukset yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla ks. myös kohta 4.4.

Stefaminelle-tablettien käyttäjillä on raportoitu seuraavia haittatapahtumia.

Haittavaikutukset esitetään oheisessa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmän mukaan (MedDRA SOCs). Esiintyvyyksiluvut perustuvat kliinisiin tutkimuksiin. Taulukossa on käytetty sopivinta MedDRA-termiä kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta.

Haittavaikutukset, joita on raportoitu käytettäessä Stefaminelle-valmistetta ehkäisytabletteina tai keskivaikean acne vulgariksen hoidossa, esitettynä MedDRA-elinjärjestelmän ja -termin mukaan.

Elinjärjestelmä (MedDRA-versio 9.1)	Yleinen ≥1/100, <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000, <1/100	Harvinainen ≥1/1 0000, <1/1 000	Tuntematon (koska käytettävissä oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot			kandidiaasi	
Veri ja imukudos			anemia trombosytopenia	
Immuunijärjestelmä			allerginen reaktio	yliherkkyys
Umpieritys			umpierityshäiriö	
Aineenvaihdunta ja ravitus			lisääntynyt ruokahalu ruokahaluttomuus hyperkalemia hyponatremia	
Psyykkiset häiriöt	tunneherkkyys	masennus hermostuneisuus uneliaisuus	orgasmikyvyttömyys unettomuus	
Hermosto	päänsärky	huimaus parestesia	kiertohuimaus vapina	
Silmät			konjunktiviitti silmien kuivuminen näköhäiriöt	
Sydän			takykardia	
Verisuonisto		migreeni suonikohjut hypertensio	laskimotromboembolia	

			valtimotromboembolia laskimotulehdus verisuonihäiriö nenäverenvuoto pyörtyminen	
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi	vatsakipu oksentelu dyspepsia ilmavaivat gastriitti ripuli	vatsan suureneminen ruoansulatuskanavan häiriö ruoansulatuskanavan täysinäisyyden tunne hiatushernia suun kandidiaasi ummetus suun kuivuminen	
Maksa ja sappi			sappikipu sappirakon tulehdus	
Iho ja ihonalainen kudος		akne kutina ihottuma	maksäläiskät ekseema alopecia dermatitis acneiformis ihon kuivuminen erythema nodosum runsaskarvaisuus ihosairaus ihon arpijuovat kosketusihottuma valoherkkä ihottuma ihokyhmyt	erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos		selkäkipu raajakipu lihaskrampit		
Sukupuolielimet ja rinnat	rintojen kipu metrorragia* amenorrea	emättimen hiivatulehdus lantiokipu rintojen suureneminen fibrokystiset rinnat kohdun/emättimen verenvuoto* erite emättimestä kuumat aallot emätintulehdus kuukautishäiriöt dysmenorrea hypomenorrea menorragia emättimen kuivuus	yhdyntäkivut vulvovaginiitti verenvuoto yhdynnän jälkeen tyhjennysvuoto rintakysta rinnan hyperplasia rinnan neoplasma kohdunkaulan polyyppi endometriumin atrofia munasarjakysta kohdun laajentuminen	

		epäilyttävä Papanäyte libidon vähentyminen		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		voimattomuus lisääntynyt hikoilu edeema (yleistynyt edeema, ääriosien edeema, kasvojen edeema)	pahoinvointi	
Tutkimukset		painon nousu	painon lasku	

*vuotohäiriöt loppuvat yleensä hoidon jatkuessa

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on havaittu valtimoiden ja laskimoiden tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näitä tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), laskimoveritulppa ja keuhkoembolia. Tapahtumia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu esiintyneen seuraavia vakavia haittatapahtumia, joista on kerrottu enemmän kohdassa 4.4:

- Laskimotromboemboliset tapahtumat
- Valtimotromboemboliset tapahtumat
- Hypertensio
- Maksakasvaimet
- Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: Crohnin tauti, colitis ulcerosa, epilepsia, kohdun lihaskasvain, porfyria, SLE, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, kolestaasiin liittyvä keltaisuus
- Kloasma
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet.
- Perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita.
- Ehkäisytablettien käyttäjillä on hyvin vähän suurentunut rintasyöpädiagnoosien esiintyvyys. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Varmaa näyttöä riskin yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole. Katso tarkemmin kohdista 4.3 ja 4.4.

Yhteisvaikutukset

Läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisyn pettäminen voi seurata muiden lääkevalmisteiden (entsyymi-induktorien) ja suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden yhteisvaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Stefaminelle-tablettien yliannostuksesta ei ole toistaiseksi kokemusta. Muiden yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvän kokemuksen perusteella mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidoottia ei ole ja hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä (ATC): Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet.
ATC-koodi: G03AA12

Pearlin luku (menetelmän virhearvo): 0,41 (ylempi kaksisuuntainen 95 % luottamusraja: 0,85).
Pearlin kokonaisluku (menetelmän virhearvo + potilaan virhearvo): 0,80 (ylempi kaksisuuntainen 95 % luottamusraja: 1,30).

Stefaminelle-tablettien ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja muutokset kohdun limakalvolla.

Kolme kiertoa kestäneessä ovulaation estämistä koskeneessa tutkimuksessa, jossa vertailtiin drospirenoni 3 mg / etinyyliestradioli 0,020 mg -valmistetta 24 päivän ja 21 päivän hoito-ohjelmissa, munarakkuloiden kehitys estyi voimakkaammin 24 päivän hoito-ohjelmassa. Kun hoitajakson kolmannen kierron aikana tehtiin tahallisia annostusvirheitä, munasarjojen aktiivisuutta, läpäisyvuoto mukaan lukien, esiintyi suuremmalla osalla 21 päivän hoito-ohjelmaa noudattavista naisista kuin 24 päivän hoito-ohjelmaa noudattavista naisista. Munasarjojen toiminta palasi hoitajaksoa edeltäneelle tasolle hoitajaksoa seuranneen kierron aikana 91,8 %:lla 24 päivän hoito-ohjelmaa noudattaneista naisista.

Stefaminelle on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja drospirenonia (progestogeeni). Raskauden ehkäisyyn käytettävällä drospirenoniannoksella on myös antiandrogeeninen ja lievä antimineralokortikoidinen vaikutus. Sillä ei ole estrogeenista, glukokortikoidista eikä antiglukokortikoidista vaikutusta. Drospirenonin farmakologinen profiili muistuttaaakin hyvin paljon luonnon keltarauhashormonia progesteronia.

Kliinisten tutkimusten perusteella on näyttöä siitä, että drospirenonin lievien antimineralokortikoidisten ominaisuuksien seurauksena drospirenoni 3 mg / etinyyliestradioli 0,020 mg -valmistetta on lievä antimineralokortikoidinen vaikutus.

Drospirenoni 3 mg / etinyyliestradioli 0,020 mg -valmisteen turvallisuutta ja tehoa keskivaikeaa acne vulgarista sairastavilla naisilla on tutkittu kahdessa monikeskuksisessa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa.

Kuuden kuukauden hoidon jälkeen drospirenoni 3 mg / etinyyliestradioli 0,020 mg -valmistetta oli saavutettu lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevä, 15,6 % -yksikköä suurempi vähenemä tulehdusvaurioissa (49,3 % vs. 33,7 %), 18,5 % -yksikköä suurempi vähenemä ei-tulehduksellisissa vaurioissa (40,6 % vs. 22,1 %) ja 16,5 % -yksikköä suurempi vähenemä vaurioiden kokonaismäärässä

(44,6 % vs. 28,1 %). Lisäksi 11,8 % -yksikköä suurempi osa potilaista (18,6 % vs. 6,8 %) oli ISGA-asteikolla (Investigator's Static Global Assessment) arvioituna oireettomia tai lähes oireettomia.

5.2 Farmakokineetiikka

Drospirenoni

Imeytyminen

Suun kautta otettu drospirenoni imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa noin 38 ng/ml saavutetaan 1–2 tunnissa kerta-annoksen ottamisen jälkeen. Drospirenonin biologinen hyötyosuus on 76–85 %. Samanaikaisella ruoan nauttimisella ei ole vaikutusta drospirenonin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Suun kautta otetun drospirenonin pitoisuus seerumissa laskee loppuvaiheen puoliintumisajan ollessa 31 tuntia.

Drospirenoni sitoutuu seerumin albumiiniin. Se ei sitoudu sukupuolihormonia sitovaan globuliiniin (SHBG) eikä kortikoidia sitovaan globuliiniin (CBG). Vain 3–5 % drospirenonin kokonaismäärästä seerumissa esiintyy vapaana steroidina. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu ei vaikuta drospirenonin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Drospirenonin jakautumistilavuus on keskimäärin $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformaatio

Suun kautta otettu drospirenoni metaboloituu lähes täydellisesti. Sen päämetaboliitit plasmassa ovat drospirenonihappo, jota muodostuu laktonirenkaan avautumisen jälkeen, ja 4,5-dihydro-drospirenoni-3-sulfaatti, joka muodostuu pelkistymistä seuraavan sulfaation seurauksena. Drospirenoniin kohdistuu myös CYP3A4:n katalysoima oksidatiivinen metabolia.

In vitro drospirenoni estää heikosti tai kohtalaisesti sytokromi P450 -entsyymejä CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4.

Eliminaatio

Drospirenonin metabolinen puhdistuma seerumista on $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Muuttumatonta lääkeainetta ei juurikaan erity. Drospirenonin metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan suhteessa 1,2–1,4. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 40 h.

Vakaa tila

Drospirenonin vakaan tilan huippupitoisuus seerumissa noin 70 ng/ml saavutetaan noin 8 päivän hoidon jälkeen. Drospirenonin terminaalista puoliintumisajasta ja valmisteen antovälistä johtuen drospirenonin pitoisuus seerumissa kumuloituu ensimmäisen hoitosyklin aikana noin 3-kertaiseksi.

Erityiset käyttäjäryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vakaan tilan drospirenonipitoisuus seerumissa naisilla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma CLcr, 50–80 ml/min), vastasi hyvin tilannetta naisilla, joilla oli normaali munuaisten toiminta. Drospirenonipitoisuus seerumissa oli noin 37 % korkeampi naisilla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CLcr 30–50 ml/min), verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin naisiin. Naiset, jotka sairastivat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, myös sietivät drospirenonihoitoa hyvin. Drospirenonihoidolla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia seerumin kaliumtasoon.

Maksan vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla havaittiin noin 50 % lasku oraaliossa puhdistumassa (CL/f) verrattuna normaalin maksan toiminnan omaaviin vapaaehtoisiin. Havaitun drospirenonipuhdistuman pienenemisen ei todettu johtavan mihinkään olennaiseen eroon seerumin kaliumtasossa. Kaliumpitoisuuden suurenemista seerumissa yli normaalin ylärajan ei myöskään havaittu diabeteksen ja samanaikaisen spironolaktonihoidon yhteydessä (kaksi tekijää, jotka voivat altistaa potilaan hyperkalemialle). Voidaan todeta, että drospirenoni on hyvin siedetty potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B).

Etniset ryhmät

Drospirenonin ja etinyyliestradiolin farmakokinetiikassa ei havaittu olevan eroa japanilaisten ja kaukasialaisten naisten välillä.

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa noin 33 pg/ml saavutetaan kerta-annon jälkeen 1–2 tunnissa. Presysteemisen konjugaation ja maksan ensikierron metabolian johdosta etinyyliestradiolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60 %. Noin 25 %:lla koehenkilöistä samanaikainen ruoan nauttiminen vähensi etinyyliestradiolin hyötyosuutta, mutta lopuilla koehenkilöistä muutosta ei havaittu.

Jakautuminen

Etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa laskee kahdessa vaiheessa. Loppuvaiheen jakautumisvaiheen puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Etinyyliestradioli sitoutuu runsaasti, mutta ei spesifisesti plasman albumiiniin (noin 98,5 %) ja indusoi SHBG:n ja kortikoideja sitovan globuliinin (CBG) pitoisuuden nousua seerumissa. Jakautumistilavuus on noin 5 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyyliestradioli altistuu merkittävästi suolessa ja maksassa tapahtuvalle ensikierron metaboliolle. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta, mutta reaktiossa muodostuu laajasti erilaisia hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät vapaina metaboliitteina ja konjugoituneina glukuronidien ja sulfaattien kanssa. Etinyyliestradiolin metaboliitteitset tapahtuva plasmapuhdistuma on 5 ml/min/kg.

In vitro, etinyyliestradioli on CYP2C19, CYP1A1 ja CYP1A2-entsyymien palautuva inhibiittori sekä CYP3A4/5, CYP2C8 ja CYP2J2-entsyymien mekanismiin perustuva inhibiittori.

Eliminaatio

Etinyyliestradioli ei erity merkittävässä määrin muuttumattomassa muodossa. Etinyyliestradiolin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6, ja niiden eliminaation puoliintumisaika on noin 1 päivä.

Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan syklin jälkipuoliskolla, ja etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa kumuloituu 2,0–2,3-kertaiseksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laboratorioeläimillä drospirenonin ja etinyyliestradiolin vaikutukset rajoittuivat niihin, jotka liittyvät tunnettuun farmakologiseen vaikutukseen. Erityisesti lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin lajispesifisenä pidettäviä alkio- ja sikiötoksisia vaikutuksia. Kun eläimille annettiin suurempia annoksia

kuin ihmisille annettavat drospirenoni 3 mg / etinyyliestradioli 0,020 mg-annokset ovat, sen havaittiin vaikuttavan sukupuolen eriytymiseen rottien sikiöissä, mutta ei apinoissa

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vaikuttavaa ainetta sisältävät kalvopäällysteiset tabletit (vaaleanpunaiset):

- **Tabletin ydin:**
 - Laktoosimonohydraatti
 - Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)
 - Povidoni K-30 (E1201)
 - Kroskarmelloosinatrium
 - Polysorbaatti 80
 - Magnesiumstearaatti (E572)
- **Tabletin kalvopäällyste:**
 - Polyvinyylialkoholi
 - Titaanidioksidi (E171)
 - Makrogoli 3350
 - Talkki
 - Keltainen rautaoksidi (E172)
 - Punainen rautaoksidi (E172)
 - Musta rautaoksidi (E172)

Kalvopäällysteiset lumentabletit (valkoiset):

- **Tabletin ydin:**
 - Vedetön laktoosi
 - Povidoni K-30 (E1201)
 - Magnesiumstearaatti (E572)
- **Tabletin kalvopäällyste:**
 - Polyvinyylialkoholi
 - Titaanidioksidi (E171)
 - Makrogoli 3350
 - Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkaus koot

Kirkas tai hieman läpinäkymätön läpikuultava PVC/PVDC-Al-läpipainopakkaus. Jokainen läpipainopakkaus sisältää 24 vaaleanpunaista, vaikuttavaa ainetta sisältävää kalvopäällysteistä tablettia ja 4 valkoista kalvopäällysteistä lumetablettia.

Pakkauskoot:

1 x 28 kalvopäällystettyä tablettia
3 x 28 kalvopäällystettyä tablettia
6 x 28 kalvopäällystettyä tablettia
13 x 28 kalvopäällystettyä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29895

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06.09.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.06.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Stefaminelle 0,02 mg/3 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

24 rosa, filmdragerade tabletter (aktiva tabletter):

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,02 mg etinylestradiol och 3 mg drospirenon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 44 mg laktosmonohydrat.

4 vita, filmdragerade placebotabletter (inaktiva tabletter):

Tabletten innehåller ingen aktiv substans.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 89,5 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Den aktiva tabletten är en rosa, rund, filmdragerad tablett med diametern 5,7 mm.

Placebotabletten är en vit, rund, filmdragerad tablett med diametern 5,7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Peroralt antikonceptionsmedel.

Vid beslut att förskriva Stefaminelle ska den enskilda kvinnans riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Stefaminelle jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hur man tar Stefaminelle

Tabletterna ska tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt, vid behov med lite vätska, i den ordning som visas på blistret. Tabletterna ska tas utan avbrott. En tablett dagligen ska tas i 28 dagar i följd. Varje nytt

blister ska påbörjas dagen efter att den sista tablett i föregående blister har tagits. Bortfallsblödning börjar normalt på dag 2 eller 3 av perioden med placebotabletter (sista raden på blistret) och kan fortfarande pågå när nästa blister påbörjas.

Hur man börjar ta Stefaminelle

- Ingen tidigare användning av hormonellt antikonnptionsmedel (under den föregående månaden)

Tabletterna ska börja tas dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (dvs. på menstruationens första dag).

- Byte från ett kombinerat hormonellt antikonnptionsmedel (kombinerat peroralt antikonnptionsmedel, vaginalring eller depåplåster)

Kvinnan ska lämpligen börja med Stefaminelle första dagen efter den sista aktiva tablett (den sista tablett som innehåller aktiv substans) av sitt tidigare kombinerade perorala antikonnptionsmedel, men senast på första dagen efter den tablettfria perioden eller perioden med placebotabletter för sitt tidigare kombinerade orala antikonnptionsmedel. Vid användning av vaginalring eller depåplåster bör kvinnan lämpligen börja använda Stefaminelle första dagen efter att ringen eller plåstret har tagits bort men senast när nästa ring eller plåster skulle ha applicerats.

- Byte från ett antikonnptionsmedel som innehåller enbart gestagen (gestagenpiller, injektion, implantat) eller från ett gestagenavgivande intrauterint system (IUS)

Kvinnan kan byta från ett piller med enbart gestagen vilken dag som helst (från ett implantat eller IUS den dag implantatet eller systemet avlägsnas, från ett injicerbart antikonnptionsmedel när nästa injektion skulle ha getts) men bör alltid rådas att använda en barriärmetod som komplement under de första 7 dagarna med tabletter.

- Efter en abort i första trimestern

Kvinnan kan börja omedelbart. I detta fall behöver hon inte använda en kompletterande preventivmetod.

- Efter förlossning eller abort i andra trimestern

Kvinnan bör rådas att börja ta det perorala antikonnptionsmedlet dag 21 till 28 efter förlossning eller abort i andra trimestern. Om hon börjar senare ska kvinnan rådas att använda en barriärmetod som komplement de första 7 dagarna. Om hon redan har haft samlag ska graviditet dock uteslutas innan hon börjar ta det kombinerade perorala antikonnptionsmedlet. Alternativt måste kvinnan vänta till sin första menstruationsperiod.

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Glömd tablett

Placebotabletter från den sista (fjärde) raden i blistret kan hoppas över, men tabletterna bör kasseras så att inte perioden med placebotabletter oavsiktligen blir längre än avsett. Följande gäller endast **aktiva tabletter som glömts**.

Om **mindre än 24 timmar** har gått sedan tablett skulle ha tagits påverkas inte den kontraceptiva effekten. Tablett bör tas så snart misstaget upptäcks, och nästa tablett bör tas vid ordinarie tid.

Om **mer än 24 timmar** har gått sedan tablettens tagits kan den kontraceptiva effekten vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. Rekommenderad period med hormonfria tabletter är 4 dagar, tablettuppehållet får aldrig överskrida 7 dagar.
2. 7 dagar med oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarieraxeln.

I enlighet med detta kan följande råd ges i daglig praxis:

- Dag 1–7

Den senaste glömda tablettens ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter ska tabletterna tas vid ordinarie tidpunkt. Dessutom ska en barriärmetod, t.ex. kondom, användas under de följande 7 dagarna. Om samlag ägt rum under de 7 dagarna före den glömda tablettens bör möjligheten att kvinnan är gravid övervägas. Ju fler tabletter som glömts och ju närmare de ligger fasen med placebotabletter, desto större är risken för graviditet.

- Dag 8–14

Den senaste glömda tablettens ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter ska tabletterna tas vid ordinarie tidpunkt. Förutsatt att tabletterna tagits vid korrekt tidpunkt under de 7 dagarna före den första glömda tablettens behövs ingen extra preventivmetod. Om mer än en tablett har glömts bör kvinnan dock rådås att använda kompletterande skydd under 7 dagar.

- Dag 15–24

Risken för minskad skyddseffekt är överhängande med tanke på den kommande fasen med placebotabletter, men det går att förhindra nedsatt skyddseffekt genom att justera schemat för tablettintaget. Om kvinnan följer något av nedanstående alternativ behövs ingen kompletterande preventivmetod, förutsatt att tabletterna tagits vid rätt tidpunkt under de 7 dagarna före den första glömda tablettens. Om så inte är fallet bör det första alternativet följas, och dessutom bör kompletterande skydd användas under de följande 7 dagarna.

1. Den senaste glömda tablettens ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna vid ordinarie tidpunkt tills de aktiva tabletterna är slut. De 4 placebotabletterna i sista raden i blistret ska kasseras. Nästa blister ska påbörjas så snart den föregående har tagit slut. Troligen får kvinnan ingen bortfallsblödning förrän i slutet av delen med aktiva tabletter i det andra blistret, men hon kan få stänklödning eller genombrottsblödning under de dagar då hon tar tabletter.
2. Kvinnan kan också rådås att avsluta intaget av aktiva tabletter i det pågående blistret. Därefter ska hon ta placebotabletter från sista raden i upp till 4 dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa blister.

Om kvinnan har glömt tabletter och därefter inte får någon bortfallsblödning under fasen med placebotabletter bör det övervägas om hon kan vara gravid.

Råd vid gastrointestinala besvär

Vid svåra gastrointestinala besvär (t.ex. kräkning eller diarré) kan det hända att antikonceptionsmedlet inte tas upp fullständigt och att kompletterande skydd behövs. Vid kräkning inom 3–4 timmar efter intag av en aktiv tablett bör en ny (ersättnings)tablett tas så snart som möjligt. Om det är möjligt ska den nya tabletten tas inom 24 timmar från den ordinarie tidpunkten för tablettintag. Om mer än 24 timmar har gått gäller råden i avsnitt 4.2. Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för tablettintag måste hon ta den extra tabletten eller de extra tableterna från ett annat blister.

Uppskjutande av bortfallsblödning

Om kvinnan vill skjuta upp en bortfallsblödning ska hon fortsätta med ett nytt blister med Stefaminelle utan att ta placebotabletterna i det pågående bliset. Hon kan fortsätta skjuta upp blödningen så länge hon önskar tills de aktiva tableterna i nästa blister är slut. Under perioden när bortfallsblödningen skjuts upp kan stänklödning eller genombrottsblödning uppträda. Efter fasen med placebotabletter återupptas det vanliga intaget av Stefaminelle.

Om kvinnan vill förskjuta bortfallsblödningen till en annan veckodag än den vanliga i sitt schema kan hon rådask att förkorta nästa placebofas med så många dagar som behövs. Ju kortare intervall, desto större är risken för att hon inte får någon bortfallsblödning och får stänklödnigar och genombrottsblödning under nästa blister (precis som när en bortfallsblödning skjuts upp).

Administreringssätt

Peroral användning.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd uppstår för första gången under användningen av ett kombinerat peroralt antikonceptionsmedel ska behandlingen avbrytas omgående.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - Venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist
 - Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
 - Hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4)
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - Arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)

- Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)
- Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
- Hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi
- Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte har återgått till de normala.
- Svårt nedsatt njurfunktion eller akut njursvikt.
- Pågående eller tidigare levertumör (godartad eller elakartad).
- Könshormonberoende känd eller misstänkt malign tumör (t.ex. i genitalier eller bröst).
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne i Stefaminele som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir eller med läkemedel som innehåller glecaprevir/pibrentasvir (se avsnitten 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Stefaminele diskuteras med kvinnan.

Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan ta kontakt med sin läkare/barnmorska. Läkare/barnmorska ska då besluta om användningen ska avbrytas.

Vid misstänkt eller bekräftad VTE eller ATE ska användning av hormonella preventivmedel avbrytas. Om behandling med antikoagulantia påbörjas ska lämpligt alternativt preventivmedel användas pga teratogenicitet vid behandling med antikoagulantia (kumariner).

Cirkulationsrubbningar

Risk för venös tromboembolism (VTE)

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter som t.ex. Stefaminele kan ha en risk som är dubbelt så stor. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Stefaminele, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belegg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period om ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

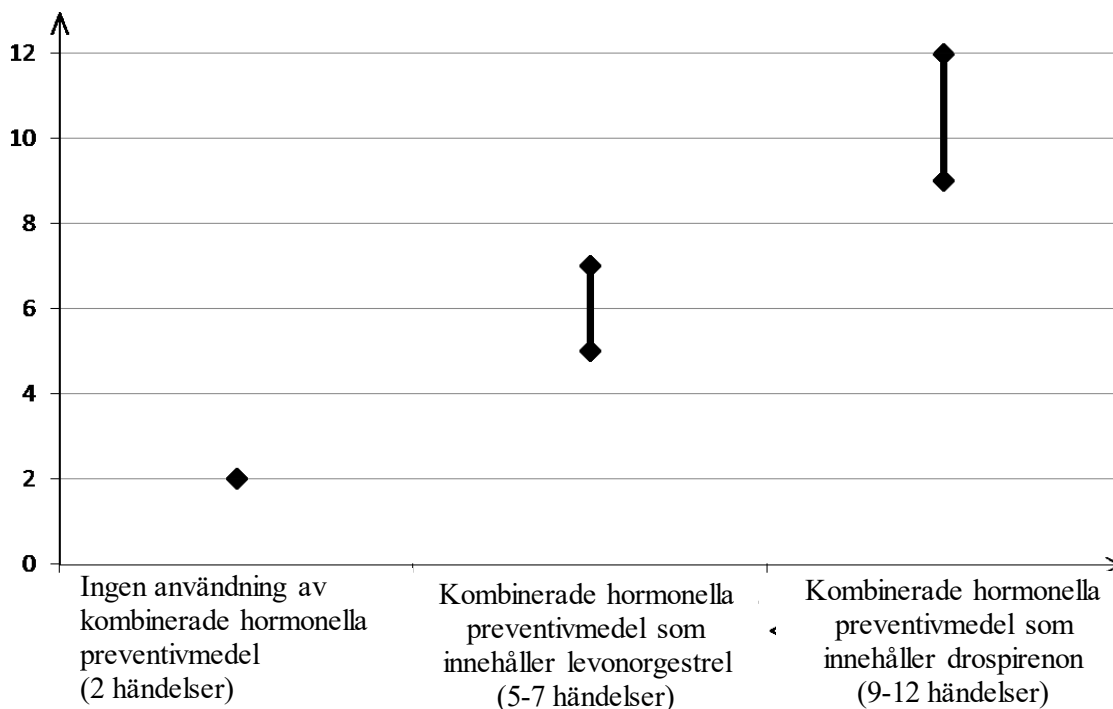
Man uppskattar¹ att av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande drospirenon kommer mellan 9 och 12 kvinnor att utveckla en VTE under ett år; detta kan jämföras med cirka 6² kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

I båda fallen är antalet VTE-händelser per år färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller under postpartumperioden.

VTE kan vara dödligt i 1–2 % av fallen.

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år

Antal VTE-händelser



I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel i andra blodkärl, t.ex. i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer.

Risikfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera

¹ Dessa förekomster uppskattades från samtliga epidemiologiska studiedata med hjälp av relativa risker för de olika produkterna jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

² Genomsnittsintervallet är på 5–7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke-användning på cirka 2,3 till 3,6

riskfaktorer föreligger (se tabell).

Stefaminelle är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa tromboser (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada Anm: tillfällig immobilisering inklusive flygresor >4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av plåstret/p-pillret/ringen (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om Stefaminelle inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecell-sjukdom.
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer och ytlig tromboflebit har för uppkomst eller progression av venös trombos.

Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet, och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet måste beaktas (för information om "Graviditet och amning" se avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungeemboli)

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- unilateral svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökade värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemoptys
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. andfåddhet och hosta) är icke-specifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta: plötslig smärta, svullnad och lätt blå missfärgning av en extremitet.

Om ocklusionen uppkommer i ögonen kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästa omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har också visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack (TIA), stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Risikfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Stefaminelle är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig eller flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att riskökningen är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Risikfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år
Rökning	Kvinnor över 35 år bör starkt rekommenderas att sluta röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella

	preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och informera hälso- och sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på en sida av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan anfall.

Tillfälliga symtom som tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Tumörer

En ökad risk för cervixcancer efter långvarig användning (>5 år) av kombinerade p-piller har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men det finns fortfarande olika uppfattningar om i vilken omfattning detta fynd kan tillskrivas andra sammansatta effekter av det sexuella beteendet och andra faktorer som t.ex. humant papillomavirus (HPV).

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier visade på en något förhöjd relativ risk (RR = 1,24) för att få diagnosen bröstcancer hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av tio år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos kvinnor som använder och nyligen har använt kombinerade p-piller liten i jämförelse med den generella risken för bröstcancer. Dessa studier visar inte på något kausalt samband. Den ökade risk som observerats kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, på de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller på en kombination av båda. Bröstcancer som diagnostiseras hos kvinnor som någon gång använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt framskriden än hos dem som aldrig använt p-piller.

I sällsynta fall har godartade levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade p-piller, och i ännu mer sällsynta fall elaktartade levertumörer. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. En levertumör bör beaktas i differentialdiagnosen då kvinnor som använder

kombinerade p-piller får allvarlig smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning.

Med användning av kombinerade p-piller med högre dos (50 µg etinylestradiol) minskar risken för endometrie-cancer och äggstockscancer. Om detta även gäller kombinerade p-piller med lägre doser återstår att bekräfta.

Andra tillstånd

Gestagenkomponenten i Stefaminelle är en aldosteronantagonist med kaliumsparande egenskaper. I de flesta fall förväntas ingen förhöjning av kaliumnivåerna. I en klinisk studie visade dock vissa patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion och samtidig användning av kaliumsparande läkemedel något, men inte signifikant, förhöjda kaliumnivåer under intag av drospirenon. Därför rekommenderas kontroll av kaliumserum under den första behandlingscykeln hos patienter med nedsatt njurfunktion och med en serumkaliumnivå som ligger i det övre referensintervallet, särskilt vid samtidig användning av kaliumsparande läkemedel. Se även avsnitt 4.5.

Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller hypertriglyceridemi i släkten, kan löpa ökad risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små blodtryckshöjningar har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade perorala antikonceptionsmedel är kliniskt relevanta ökningarna sällsynta. Det är endast i dessa sällsynta fall som det är motiverat att avbryta behandlingen med kombinerade p-piller. Om ett konstant förhöjt blodtryck eller en signifikant blodtryckshöjning inte svarar adekvat på blodtryckssänkande behandling då kombinerade p-piller används vid redan befintlig hypertoni, måste de kombinerade p-pillren sättas ut. Om det bedöms lämpligt kan p-pillerbehandlingen återupptas om normala blodtrycksvärden kan uppnås med blodtryckssänkande behandling.

Följande tillstånd har rapporterats uppstå eller försämrats vid både graviditet och användning av kombinerade p-piller, men övertygande belegg för ett samband med kombinerade p-piller saknas: ikterus och/eller klåda relaterat till kolestas, gallsten, porfyri, systemisk lupus erytematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis samt otosklerosrelaterad hörsel-förlust.

Hos kvinnor med ärftligt angioödem kan exogena östrogener framkalla eller förvärra symtomen på angioödem.

Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan innebära att de kombinerade p-pillren måste sättas ut tills markörerna för leverfunktion återgår till det normala. Vid återkommande kolestatisk ikterus och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare uppträtt under graviditet eller tidigare användning av könshormoner måste kombinerade p-piller sättas ut.

Även om kombinerade p-piller kan ha en effekt på perifer insulinresistens och glukostolerans finns det inga belegg för att det är nödvändigt att ändra doseringen för diabetiker som använder kombinerade p-piller med låg dos (som innehåller <0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor med diabetes bör dock observeras noga, särskilt i början av användningen av kombinerade p-piller.

Försämring av endogen depression, epilepsi, Crohns sjukdom och ulcerös kolit har rapporterats vid användning av kombinerade p-piller.

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och

självmod. Kvinnor ska rådats att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Kloasma kan ibland uppkomma, särskilt hos användare som har haft det under graviditet. Kvinnor som har en tendens till kloasma bör undvika solexponering och ultraviolettt strålning medan de använder kombinerade p-piller.

Varje rosa tablett av detta läkemedel innehåller 44 mg laktosmonohydrat och varje vit tablett innehåller 89,5 mg vattenfri laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption som står på laktosfri diet ska ta hänsyn till dessa mängder.

Medicinsk undersökning/konsultation

Innan användning av Stefaminelle påbörjas eller används igen ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en läkarundersökning ska utföras baserad på kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombosor, inklusive risken med Stefaminelle jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också informeras om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna.

Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnan ska informeras om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot HIV-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Förhöjning av ALAT

I kliniska studier med patienter som behandlades för hepatit C-virusinfektion (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin förekom transaminasförhöjningar (ALAT) som var 5 gånger den övre normalgränsen (ULN) signifikant oftare hos kvinnor som använde produkter som innehåller etinylestradiol såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Även hos patienter som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir observerades ALAT-förhöjningar hos kvinnor som använder produkter som innehåller etinylestradiol såsom kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitten 4.3 och 4.5).

Minskad effekt

Skyddseffekten hos kombinerade p-piller kan försämrats om kvinnan glömmet aktiva tabletter (se avsnitt 4.2), vid gastrointestinala störningar i samband med att en aktiv tablett tas (se avsnitt 4.2) eller vid samtidig användning av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Försämrad cykelkontroll

Oregelbundna blödningar kan förekomma med alla kombinerade p-piller (stänklödning eller genombrottsblödning), särskilt under de första månadernas användning. En anpassningsperiod på ca tre cykler behövs därför innan det är meningsfullt att göra en utvärdering av eventuella oregelbundna blödningar.

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler, bör icke-hormonella orsaker övervägas och adekvata diagnostiska åtgärder vidtas för att utesluta malignitet och graviditet. Detta kan innefatta kyrettagage.

Hos vissa kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under fasen med placebotabletter. Om p-pillret har tagits enligt anvisningarna i avsnitt 4.2 är kvinnan sannolikt inte gravid. Har det kombinerade p-pillret däremot

inte tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen eller om två bortfallsblödningar uteblir, ska graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda de kombinerade p-pillren.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Produktresumé för andra samtidigt använda läkemedel bör konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

- Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin eller glecaprevir/pibrentasvir kan öka risken för förhöjning av ALAT (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Därför måste användare av Stefaminelle byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. preventivmedel med enbart gestagen eller icke-hormonella metoder) innan behandling med denna läkemedelskombination inleds. Stefaminelle kan återinsättas 2 veckor efter att behandling med denna läkemedelskombination avslutats.

- Andra läkemedels effekt på Stefaminelle

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner och det kan leda till genombrottsblödningar och/eller utebliven preventiv effekt.

Hantering

Enzyminduktion kan ses redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligtvis inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen kvarstå under ca 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel bör temporärt använda en barriärmetod eller annan preventivmetod förutom det kombinerade p-pillret. Barriärmetoden måste användas under pågående läkemedelsbehandling och i 28 dagar efter avslutad behandling. Om samtidigt intag av annat läkemedel fortsätter efter det att de aktiva tablettorna i blisterkartan med p-piller tagit slut, måste nästa p-pillerkarta påbörjas omedelbart och den normalt tablettfria perioden hoppas över.

Långtidsbehandling

Till kvinnor som står på långtidsbehandling med leverenzyminducerande läkemedel rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

Ämnen som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskar effekten av kombinerade p-piller genom enzyminduktion), t.ex.

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och HIV-läkemedel ritonavir, nevirapin och efavirenz och troligen även felbammat, griseofulvin, oxkarbazepin, topirammat och produkter som innehåller extrakt av Johannesört (*Hypericum perforatum*).

Ämnen med varierande effekt på kombinerade p-pillers clearance:

När kombinerade p-piller administreras samtidigt som många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas, inklusive kombinationer av HCV-hämmare kan plasmakoncentrationen av östrogen eller gestagener öka eller minska. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevant i vissa fall.

Därför bör förskrivarinformationen för samtidigt administrerade HIV/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. I tveksamma fall bör tillägg av en barriärmetod användas av kvinnor som behandlas med proteashämmare eller icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas.

Substanser som minskar clearance av kombinerade p-piller (enzymhämmare):

Den kliniska relevansen för potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd.

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationer av östrogen eller progestin, eller båda.

En multipel dosstudie med drospirenon (3 mg/dag) och etinylestradiol (0,02 mg/dag) visar att samtidig administration av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol i 10 dagar ökar AUC (0–24 h) av drospirenon och etinylestradiol 2,7 gånger respektive 1,4 gånger.

När doser med etoricoxib 60–120 mg/dag tas samtidigt med ett kombinationspreparat som innehåller 0,035 mg etinylestradiol ökar plasmakoncentrationen av etinylestradiol 1,4–1,6 gånger.

- Stefaminelles effekt på andra läkemedel

Kombinerade p-piller kan påverka metaboliseringen av vissa andra aktiva substanser. Därmed kan koncentrationerna i plasma och vävnad antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Baserat på interaktionsstudier *in vivo* på kvinnliga försökspersoner där omeprazol, simvastatin eller midazolam användes som markör, är det osannolikt att det finns en kliniskt relevant interaktion mellan drospirenon i doser om 3 mg och metabolismen av andra aktiva substanser.

Kliniska data visar att etinylestradiol hämmar clearance av CYP1A2-substrat vilket ger en svag (t.ex. teofyllin) till måttlig (t.ex. tizanidin) ökning i plasmakoncentrationen för dessa.

- Övriga former av interaktioner

Hos patienter med nedsatt njurfunktion visade samtidig användning av drospirenon och ACE-hämmare eller NSAID-preparat ingen signifikant inverkan på kaliumhalten i serum. Samtidig användning av Stefaminelle och aldosteronantagonister eller kaliumsparande läkemedel har dock inte studerats. I detta fall bör kaliumhalten i serum testas före den första behandlingscykeln. Se även avsnitt 4.4.

- Laborrietester

Användning av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laborrietester, däribland biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av (bärrar)proteiner, t.ex. kortikosteroidbindande globulin- och lipid-/lipoproteinfractioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger normalt inom normala laborietvärden. Drospirenon orsakar förhöjd reninaktivitet och aldosteronhalt i plasma som induceras av drospirenonens milda antimineralokortikoida aktivitet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Stefaminelle är inte indicerat under graviditet.

Om kvinnan blir gravid under användning av Stefaminelle ska behandlingen omedelbart sättas ut. Omfattande epidemiologiska studier har varken visat någon ökad risk för medfödda defekter hos barn till kvinnor som använt kombinerade perorala antikonceptionsmedel före graviditeten eller någon teratogen effekt när kombinerade perorala antikonceptionsmedel av misstag tagits under graviditeten.

Djurstudier har visat oönskade effekter under graviditet och amning (se avsnitt 5.3). Baserat på dessa djurdata går det inte att utesluta oönskade effekter på grund av de aktiva substansernas hormonella verkan. Däremot har den allmänna erfarenheten av kombinerade p-piller under graviditet inte gett några belägg för faktiska oönskade effekter hos människa.

Tillgängliga data om användning av drospirenon/etinylestradiol under graviditet är alltför begränsade för att det ska gå att dra några slutsatser om negativa effekter av Stefaminelle på graviditeten eller på fostrets eller den nyföddes hälsa. I dagsläget finns inga epidemiologiska data.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Stefaminelle (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Mjölproduktionen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom de kan minska mängden och förändra bröstmjölken sammansättning. Därför ska användning av kombinerade p-piller generellt inte rekommenderas förrän kvinnan har slutat amma helt. Små mängder av de kontraktiva steroiderna och/eller deras metaboliter kan utsöndras i mjölken vid användning av kombinerade p-piller, i mängder som kan påverka barnet.

Fertilitet

Stefaminelle är indicerat för prevention av graviditet. För information om återgång till fertilitet, se avsnitt 5.1

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats hos användare av kombinerade p-piller.

4.8 Biverkningar

För allvarliga biverkningar hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel, se även avsnitt 4.4.

Nedanstående biverkningar har rapporterats vid användning av Stefaminelle.

I tabellen nedan rapporteras olika biverkningar enligt MedDRAs klassificering av organsystem (MedDRA SOCs). Frekvenserna bygger på data från kliniska prövningar. Den lämpligaste MedDRA-termen används för att beskriva en viss reaktion och dess synonymmer och relaterade tillstånd.

Läkemedelsbiverkningar som har förknippats med användning av Stefamelle som peroralt antikonceptionsmedel eller vid behandling av medelsvår acne vulgaris enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem.

Organsystem (MedDRA version 9.1)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Kandidainfektion	
Blodet och lymfsystemet			Anemi Trombocytemi	
Immunsystemet			Allergisk reaktion	Överkänslighet
Endokrina systemet			Endokrin sjukdom	
Metabolism och nutrition			Ökad aptit Anorexi Hyperkalemi Hyponatremi	
Psykiska störningar	Emotionell labilitet	Depression Nervositet Somnolens	Oförmåga till orgasm Insomni	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Parestesi	Vertigo Tremor	
Ögon			Konjunktivit Torra ögon Ögonsjukdom	
Hjärtat			Takykardi	
Blodkärl		Migrän Åderbräck Hypertoni	Venös tromboembolism (VTE) Arteriell tromboembolism (ATE) Flebit Kärlsjukdom Näsblödning Synkope	

Magtarmkanalen	Illamående	Buksmärta Kräkning Dyspepsi Gasbildning Gastrit Diarré	Förstorad buk Gastrointestinal sjukdom Gastrointestinal uppblåsthet Hiatusbråck Oral kandidos Förstoppning Muntorrhet	
Lever och gallvägar			Biliär smärta Kolecystit	
Hud och subkutan vävnad		Akne Klåda Hudutslag	Kloasma Eksem Alopeci Acneiform dermatit Torr hud Erythema nodosum Hypertrikos Hudsjukdom Striae i huden Kontaktdermatit Ljuskänslig dermatit Knuta i huden	Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Smärta i ryggen Smärta i extremitet Muskelkramp		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Smärta i bröstet Metrorragi* Amenorré	Vaginal kandidos Bäckensmärta Förstorade bröst Fibrocystiska bröstförändringar Uterin/vaginal blödning* Genital flytning Blodvallningar Vaginit Menstruationsrubbing Dysmenorré Hypomenorré Menorragi Vaginal torrhet Misstänkt Papanicolaous-utstryk Minskad libido	Dyspareuni Vulvovaginit Postkoital blödning Bortfallsblödning Bröstkysta Brösthyperplasi Brösttumör Cervikal polyp Endometrieatrofi Ovarialcysta Uterusförstoring	

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni Ökad svettning Ödem (Generaliserat ödem, perifert ödem, ansiktsödem)	Sjukdomskänsla	
Undersökningar		Viktökning	Viktminskning	

*oregelbundna blödningar som vanligen går över med fortsatt behandling

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och trombemboliska händelser, t.ex. myokardiell infarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker, venös trombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer i detalj i avsnitt 4.4.

Följande svåra biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade perorala antikonceptionsmedel och redovisades i avsnitt 4.4:

- Venös tromboembolisk sjukdom
- Arteriell tromboembolisk sjukdom
- Hypertoni
- Levertumörer
- Försämring av tillstånd för vilka sambandet med kombinerade perorala antikonceptionsmedel inte är säkert fastställt: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, uterusmyom, porfyri, systemisk lupus erytematosus, herpes gestationis, Sydenhams korea, hemolytiskt uremiskt syndrom, kolestatiskt ikterussyndrom
- Kloasma
- Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan innebära att de kombinerade p-pillren måste sättas ut tills markörerna för leverfunktion återgår till det normala
- Hos kvinnor med ärftligt angioödem kan exogena östrogener framkalla eller förvärra symtomen på angioödem
- Frekvensen av diagnosen bröstcancer är något förhöjd bland användare av perorala antikonceptionsmedel. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är det ökade antalet fall litet i jämförelse med den generella risken för bröstcancer. Orsakssambandet med kombinerade perorala antikonceptionsmedel är inte känt. Mer information finns i avsnitten 4.3 och 4.4.

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt kan bero på interaktioner av andra läkemedel (enzyminducerare) med p-piller (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ännu inga erfarenheter av överdosering med Stefaminelle. På grundval av erfarenheter av kombinerade perorala antikonceptionsmedel kan eventuella symtom vid överdosering av aktiva tabletter vara: illamående, kräkningar och, hos mycket unga kvinnor, lätt vaginal blödning. Det finns inga antidoter och behandlingen bör vara symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp (ATC-kod): Gestagener och estrogener, ATC-kod: G03AA12.

Pearl-index för metodfel: 0,41 (övre tvåsidigt 95 % konfidensintervall: 0,85).

Generellt Pearl-index (metodfel + patientfel): 0,80 (övre tvåsidigt 95 % konfidensintervall: 1,30).

Den kontraceptiva effekten av Stefaminelle bygger på interaktion mellan olika faktorer, varav de viktigaste anses vara ovulationshämmning och förändringar i endometriet.

I en 3 cykler lång ovulationshämningsstudie, som jämförde drospirenon 3 mg / etinylestradiol 0,020 mg i en 24-dagars regim och en 21-dagars-regim, var 24-dagars-regimen förknippad med större hämning av follikelutveckling. Efter avsiktlig introduktion av doseringsfel under den tredje behandlingscykeln, visade en större andel kvinnor i 21-dagarsregimen ovarieaktivitet inkluderande ägglossning, jämfört med kvinnorna i 24-dagarsregimen. Under cykeln efter avslutad behandling återgick ovarieaktiviteten till nivåerna före behandlingsstart hos 91,8% av kvinnorna i 24-dagarsregimen.

Stefaminelle är ett kombinerat peroralt antikonceptionsmedel med etinylestradiol och gestagenet drospirenon. I terapeutisk dos har drospirenon även antiandrogena och milda antimineralkortikoida egenskaper. Det har ingen östrogen, glukokortikoid och antiglukokortikoid aktivitet. Detta ger drospirenon en farmakologisk profil som nära liknar den för det naturliga hormonet progesteron.

Det finns indikationer från kliniska studier på att de milda antimineralkortikoida egenskaperna hos drospirenon 3 mg/etinylestradiol 0,020 mg ger en mild antimineralkortikoid effekt.

Två dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade multicenterstudier har genomförts för att utvärdera effekt och säkerhet av drospirenon 3 mg/etinylestradiol 0,020 mg hos kvinnor med medelsvår acne vulgaris.

Efter sex månaders behandling jämfört med placebo visade drospirenon 3 mg/etinylestradiol 0,020 mg en statistiskt signifikant större minskning av inflammatoriska lesioner med 15,6 % (49,3 % jämfört med 33,7 %), av icke-inflammatoriska lesioner med 18,5 % (40,6 % jämfört med 22,1 %) och av totalt antal lesioner med 16,5 % (44,6 % jämfört med 28,1 %). Dessutom fick en större andel patienter, 11,8 % (18,6 % jämfört med 6,8 %), bedömningen ”clear” eller ”almost clear” på skalan Static Global Assessment (ISGA).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Drospirenon

Absorption

Peroralt administrerat drospirenon absorberas snabbt och nästan fullständigt. Maximala serumkoncentrationer av den aktiva substansen på cirka 38 ng/ml uppnås cirka 1–2 timmar efter en engångsdos. Biotillgängligheten är mellan 76 och 85 %. Samtidigt intag av mat påverkar inte biotillgängligheten för drospirenon.

Distribution

Efter peroral administrering minskar drospirenonnivåerna i serum med en terminal halveringstid på 31 timmar.

Drospirenon är bundet till serumalbumin och binder inte till könshormonbindande globulin (SHBG) eller kortikoidbindande globulin (CBG). Endast 3–5 % av de totala serumkoncentrationerna av den aktiva substansen föreligger som fri steroid. Den etinylestradiolinducerade ökningen av SHGB påverkar inte drospirenonens proteinbindning. Den genomsnittliga synbara distributionsvolymen för drospirenon är $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolism

Drospirenon metaboliseras i hög grad efter peroral administrering. Huvudmetaboliterna i plasma är syraformen av drospirenon, skapad genom öppning av laktonringen, och 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, bildad genom reduktion och efterföljande sulfatisering. Drospirenon kan även genomgå oxidativmetabolism katalyserad av CYP3A4.

Drospirenon är *in vitro* kapabel att hämma cytokrom P450-enzymerna CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 svagt till måttligt.

Eliminering

Metabol clearance för drospirenon i serum är $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Endast spår mängder av drospirenon utsöndras i oförändrad form. Metaboliterna av drospirenon utsöndras via faeces och urin i ett förhållande på cirka 1,2 till 1,4. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter via urin och faeces är cirka 40 timmar.

Steady state-förhållanden

Under en behandlingscykel är den maximala steady state-koncentrationen för drospirenon i serum cirka 70 ng/ml och denna nås efter cirka 8 dagars behandling. Drospirenonnivåerna i serum ackumuleras med en faktor på cirka 3 som en följd av förhållandet mellan terminal halveringstid och doseringsintervall.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Steady state-serumnivåerna av drospirenon hos kvinnor med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance CLcr, 50–80 ml/min) var jämförbar med dem hos kvinnor med normal njurfunktion. Serumnivåerna av drospirenon var i genomsnitt 37 % högre hos kvinnor med måttligt nedsatt njurfunktion (CLcr 30–50 ml/min) jämfört med dem hos kvinnor med normal njurfunktion. Drospirenon tolererades också väl av kvinnor med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion. Drospirenonbehandling visade ingen kliniskt signifikant effekt på kaliumkoncentrationen i serum.

Nedsatt leverfunktion

I en endosstudie minskade oral clearance (CL/F) med cirka 50 % hos frivilliga försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med hos personer med normal leverfunktion. Den observerade minskningen av drospirenonclearance hos frivilliga med måttligt nedsatt leverfunktion kunde inte kopplas till någon tydlig skillnad när det gäller kaliumkoncentrationerna i serum. Inte heller vid diabetes och samtidig behandling med spironolakton (två faktorer som kan predisponera en patient för hyperkalemi) sågs någon ökning av kaliumkoncentrationerna i serum över den övre gränsen för normalt. Slutsatsen är

således att drospirenon tolereras väl av patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B).

Etniska grupper

Inga kliniskt relevanta skillnader mellan japanska och kaukasiska kvinnor avseende farmakokinetiken för etinylestradiol eller drospirenon har observerats.

Etinylestradiol

Absorption

Peroralt administrerat etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt. Maximala serumkoncentrationer på cirka 33 pg/ml uppnås inom 1–2 timmar efter administrering av en peroral engångsdos. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 60 % till följd av presystemisk konjugering och första passage-metabolism. Samtidigt intag av mat minskade biotillgängligheten för etinylestradiol med cirka 25 % hos de undersökta patienterna medan ingen förändring sågs hos andra.

Distribution

Serumnivåerna av etinylestradiol minskar i två faser. Den terminala dispositionsfasen karakteriseras av en halveringstid på cirka 24 timmar. Etinylestradiol binder i hög men icke-specifik grad till serumalbumin (cirka 98,5 %) och inducerar en ökning av serumkoncentrationerna av SHBG och CGB. En synbar distributionsvolym på cirka 5 l/kg fastställdes.

Metabolism

Etinylestradiol genomgår betydande första-passage-metabolism i mag-tarmkanalen och i levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt genom aromatisk hydroxylering, men det bildas även ett stort antal hydroxylerade och metylerade metaboliter. Dessa återfinns som fria metaboliter och som konjugat med glukuronider och sulfater. Den metaboliska clearancehastigheten för etinylestradiol är cirka 5 ml/min/kg.

Etinylestradiol är in vitro en reversibel hämmare av CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2 samt även en mekanismbaserad hämmare av CYP3A4/5, CYP2C8 och CYP2J2.

Eliminering

Etinylestradiol utsöndras inte i oförändrad form i någon större omfattning. Metaboliterna för etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6. Halveringstiden för metabolitutsöndringen är cirka 1 dygn.

Steady state-förhållanden

Steady state-förhållanden uppnås under den andra halvan av behandlingscykeln och serumnivåerna av etinylestradiol ackumuleras med en faktor på cirka 2,0–2,3.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos försöksdjur var effekterna av etinylestradiol och drospirenon begränsade till sådana som förknippas med substansens kända farmakologiska verkan. Framför allt reproduktionstoxicitetsstudierna visade embryotoxiska och fetotoxiska effekter på djur som anses vara artspecifika. Vid exponeringar som överskrider dem som gäller för användare av drospirenon 3 mg/etinylestradiol 0,020 mg observerades effekter på sexuell differentiering hos råttfoster men inte hos apor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Aktiv filmdragerad tablett (rosa):

- **Tablettkärna:**
 - Laktosmonohydrat
 - Majsstärkelse, pregelatiniserad
 - Povidon K-30 (E1201)
 - Natriumkroskarmellos
 - Polysorbat 80
 - Magnesiumstearat (E572)
- **Filmdragering:**
 - Polyvinylalkohol
 - Titandioxid (E171)
 - Makrogol 3350
 - Talk
 - Gul järnoxid (E172)
 - Röd järnoxid (E172)
 - Svart järnoxid (E172)

Filmdragerade placebotabletter (vita):

- **Tablettkärna:**
 - Vattenfri laktos
 - Povidon K-30 (E1201)
 - Magnesiumstearat (E572)
- **Filmdragering:**
 - Polyvinylalkohol
 - Titandioxid (E171)
 - Makrogol 3350
 - Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar till något opak transparent PVC/PVDC-Al-bliester. Varje bliester innehåller 24 rosa, aktiva filmdragerade tabletter och 4 vita filmdragerade placebotabletter.

Förpackningsstorlekar:

- 1 x 28 filmdragerade tabletter
- 3 x 28 filmdragerade tabletter
- 6 x 28 filmdragerade tabletter

13 x 28 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

29895

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06.09.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.06.2021