

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 Stefaminelle-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, ehkäisyrengas tai ehkäisyalaastari)

Stefaminelle-tablettien käyttö aloitetaan aiemmin käytettyjen yhdistelmäehkäisytablettien viimeisen aktiivisen tabletin (vaikuttavia aineita sisältävän tabletin) ottamista seuraavana päivänä. Jos käytössä on ollut ehkäisyrengas tai ehkäisyalaastari, Stefaminelle-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 Stefaminelle-tabletteja koska tahansa ja implantaatista tai kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektio päivänä. 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 **unohdettuja 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 laskimotromboembolian 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 (kardiolipinivasta-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 ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Varoitukset

Stefaminele-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 kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Stefaminele-valmisteen käyttöä keskeyttää.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö tulee keskeyttää tromboosilöydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Antikoagulanttihoitoon (kumariini) 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 Stefaminele- 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 Stefaminele- 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, kehittyy 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, kehittyy 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.

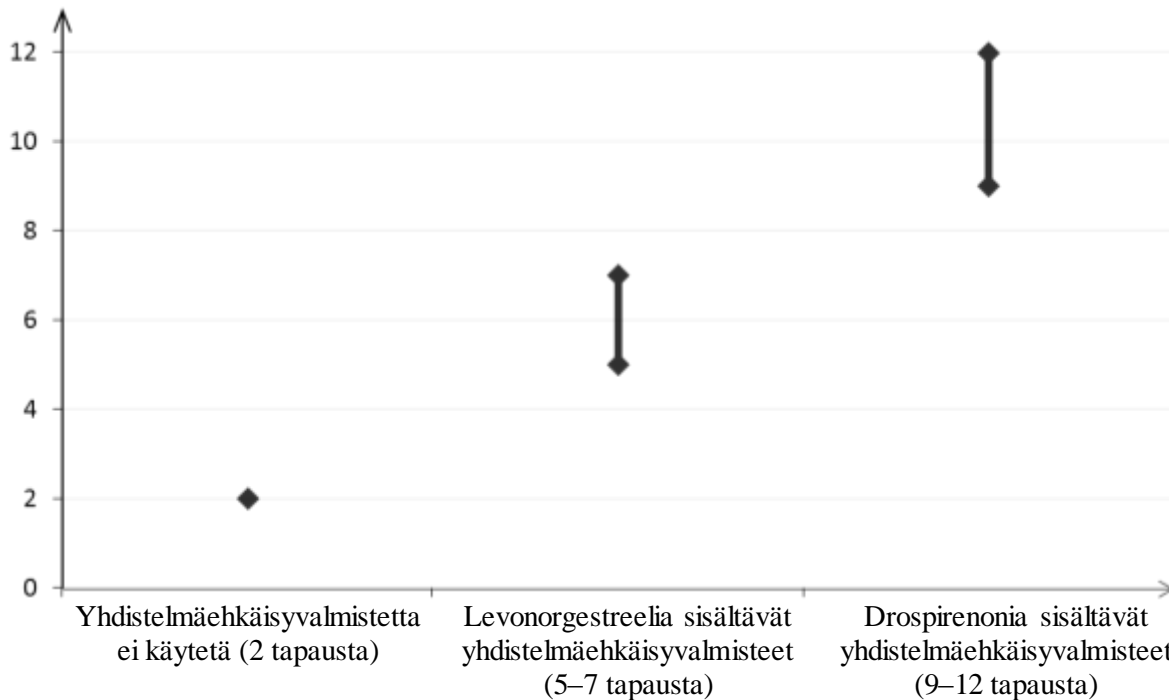
² Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3–3,6.

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



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

Laskimotromboemolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboembolisten 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

Riskitekijä	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 raskaudenehkäisymenetelmää 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 laskimotromboembooliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Erytyisesti 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 keuhkoemboolia)

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 pyöritys 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. hengitystieinfektioksi).

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

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehoitettava 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	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.

vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, alle 50-vuotiaana).	
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 häiritsevät tapahtumat liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

Valtimotromboemolian (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 pyörtymisen, 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 pitkäaikaiskäytön (> 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 harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin 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 säästäviä 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, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otosklerosiin 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 haavaisten 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.

Maksaläiskää 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 valtimoveritulppeiden 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 ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria sisältävillä lääkevalmisteilla, ribaviiriin 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 (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, 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 lääkkeitä, suositellaan jonkin muun luotettavan, ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä.

Kirjallisuudessa on raportoitu alla mainittuja yhteisvaikutuksia.

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

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

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus sukupuolihormonien puhdistumaan:

Useat HIV-proteaaasin estäjien ja ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien HCV-proteaaasin 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 proteaaasin 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 -valmisteen 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, j mikä 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 hoitojakson 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, hiilihydraattiainevaihdunnan parametreihin sekä veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. 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 laskimotromboemolian 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 käytäjillä.

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). Esiintyvyyssluvut 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 -termien 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	Tunte maton (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 kudos		akne kutina ihottuma	maksaläiskät 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		
Sukuelimet 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 epäilyttävä Papanäyte libidon vähentyminen	yhdyntäkivut vulvovaginiitti verenvuoto yhdynnän jälkeen tyhjennysvuoto rintakysta rinnan hyperplasia rinnan neoplasma kohdunkaulan polyyppi endometriumin atrofia munasarjakysta kohdun laajentuminen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		voimattomuus lisääntynyt hikoilu edeema	pahoinvointi	

		(yleistynyt edeema, ääriosien edeema, kasvojen edeema)		
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-haittatasapainon 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. Antidootia 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 muistuttaakin 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. Etinyliestradiolin 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 metaboliittien 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.

Vakaan 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 kumuloiduu ensimmäisen hoitosyklin aikana noin 3-kertaiseksi.

Eriyiset käyttäjäryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vakaan tilan drospirenonipitoisuus seerumissa naisilla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma CL_{cr}, 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 (CL_{cr} 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 oraalisisä 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 farmakokinetikassa 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 merkittävälle suolessa ja maksassa tapahtuvalle ensikierron metabolielle. 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 metaboliiteitse 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 merkitsevässä 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 lumetabletit (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 pakkauskoot

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 hävittämiseksi

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

05.12.2018