

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zarelle 75 mikrogrammaa tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mikrogrammaa desogestreeeliä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraattia 55 mg, soijaöljyä (enintään 0,026 mg)
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoisia, pyöreitä tabletteja, joiden halkaisija on noin 5 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ehkäisytehon saavuttamiseksi Zarelle-tabletteja on käytettävä annettujen ohjeiden mukaan (katso "Miten Zarelle-tabletteja käytetään" ja "Zarelle-tablettien käytön aloittaminen").

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa. Koska steroidihormonien metabolia voi heikentyä vaikeaa maksasairautta sairastavilla potilailla, Zarelle-valmistetta ei saa käyttää näille naisille niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Zarelle-valmisteen tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaille nuorille ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Miten Zarelle -tabletteja käytetään

Tabletit otetaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan niin, että lääkkeenoton väli on aina 24 tuntia.

Ensimmäinen tabletti otetaan kuukautisten ensimmäisenä päivänä. Sen jälkeen otetaan yksi tabletti päivittäin jatkuvasti, mahdollisista vuodoista välittämättä. Uusi pakkaus aloitetaan heti seuraavana päivänä edellisen pakkauksen loputtua.

Zarelle -tablettien käytön aloittaminen

Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä (kuluneen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (ensimmäisenä vuotopäivänä). Tablettien käyttö voidaan aloittaa myös 2.–5. vuotopäivänä, mutta tällöin suositellaan lisäksi jonkin estemenetelmän käyttöä ensimmäisen kierron 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen tablettien käyttö tulisi aloittaa heti. Lisäehkäisyä ei tällöin tarvita.

Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Naista on neuvottava aloittamaan käyttö 21.–28. päivänä (minä tahansa näistä päivistä) synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos nainen aloittaa käytön myöhemmin, häntä on neuvottava käyttämään lisäehkäisyä (estemenetelmää) ensimmäisten 7 tablettipäivän ajan. Jos nainen on kuitenkin jo ollut yhdynnässä, on raskaus suljettava pois ennen Zarelle-tablettien käytön aloittamista tai naisen on odotettava ensimmäisiä kuukautisiaan.

Lisätietoja käytöstä imetyksen aikana, ks. kohta 4.6.

Käytön aloittaminen siirryttäessä Zarelle -valmisteeseen muusta ehkäisymenetelmästä

Vaihto yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti (COC = combined oral contraceptive), emätinrenkas tai ehkäisyalaastari)

Zarelle -tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteeseen viimeisen vaikuttavaa ainetta sisältävän tabletin ottamista seuraavana päivänä tai emätinrenkaan tai ehkäisyalaastarin poistopäivänä. Lisäehkäisyä ei tällöin tarvita. Kaikkia ehkäisymenetelmiä ei välttämättä ole saatavilla kaikissa EU-maissa.

Tablettien käyttö voidaan aloittaa myös viimeistään tablettien tai ehkäisyalaastarin tavallista taukojaksoa tai edellisen yhdistelmävalmisteeseen plasebotablettijaksoa seuraavana päivänä, mutta tällöin suositellaan lisäksi jonkin estemenetelmän käyttöä ensimmäisen kierron 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

Vaihto pelkkää progesteriinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, ehkäisyruiske, implantaatti) tai progesteriinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä (hormonikerukka)

Minipilleristä voidaan vaihtaa milloin tahansa (ehkäisykapselista tai kohdunsisäisestä ehkäisimestä sen poistopäivänä, ehkäisyruiskeesta seuraavana injektioapäivänä).

Tabletin unohtaminen

Valmisteeseen ehkäisyteho voi heikentyä, jos tablettien ottoväli on yli 36 tuntia. Jos tabletin unohtumisesta on kulunut alle 12 tuntia, unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraava tabletti otetaan tavalliseen aikaan. Jos tabletin unohtamisesta on kulunut yli 12 tuntia, on seuraavan 7 päivän ajan käytettävä lisäehkäisyä. Jos tabletteja on unohtunut ensimmäisen viikon aikana Zarelle-tablettien aloittamisen jälkeen ja käyttäjä on ollut yhdynnässä unohtamista edeltäneen viikon aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Ohjeet ruuansulatuselimistön häiriöiden varalle

Jos käyttäjällä esiintyy vakavia ruuansulatuselimistön häiriöitä, imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja lisäehkäisy on tarpeen. Jos käyttäjä oksentaa 3–4 tunnin kuluessa tabletin ottamisesta, imeytyminen saattaa olla epätäydellistä. Tällöin tässä kohdassa 4.2 annetut ohjeet tabletin unohtamisesta pätevät.

Hoidon seuranta

Ennen Zarelle -valmisteeseen määräämistä potilaalta on otettava tarkat esitiedot. Perusteellista gynekologista tutkimusta suositellaan raskauden poissulkemiseksi. Ennen Zarelle -valmisteeseen määräämistä on selvítettävä potilaan mahdolliset vuotohäiriöt, kuten oligomenorrea ja amenorrea. Lääkärintarkastusten väli määritellään

tapauskohtaisesti. Jos potilaalle määrättävä valmiste saattaa vaikuttaa johonkin potilaalla todettuun tai mahdolliseen piilevään sairauteen (ks. kohta 4.4), kontrollikäynnit ajoitetaan tämän mukaisesti.

Zarelle -valmisteen säännöllisestä käytöstä huolimatta käyttäjällä voi esiintyä vuotohäiriöitä. Jos vuotoja esiintyy hyvin usein ja ne ovat epäsäännöllisiä, tulee harkita jotakin toista ehkäisymenetelmää. Jos oireet jatkuvat, elimellinen syy on suljettava pois tutkimuksilla.

Amenorrean hoito Zarelle -valmisteen käytön aikana riippuu siitä, onko tabletit otettu ohjeiden mukaan. Raskaustesti voi olla aiheellinen.

Zarelle -valmisteen käyttö on lopetettava, jos käyttäjä tulee raskaaksi.

Käyttäjille on kerrottava, että Zarelle ei suojaa HIV-tartunnalta (AIDS) eikä muiltakaan sukupuolitaudeilta.

4.3 Vasta-aiheet

- Akuutti laskimopuolen tromboembolinen häiriö.
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt vaikea maksasairaus, niin kauan kuin maksan toimintakokeen arvot eivät ole normalisoituneet.
- Todetut tai epäillyt maligniteetit, joihin sukupuolihormonit vaikuttavat.
- Diagnosoimaton emätinverenvuoto.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Allergisuus maapähkinöille tai soijalle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Minkä tahansa seuraavassa mainitun tilan tai riskitekijän ilmetessä on progestiinin käytöstä aiheutuvaan hyötyä punnittava siitä mahdollisesti koituvia haittoja vasten erikseen kussakin tapauksessa, ja käyttäjän kanssa on keskusteltava asiasta, ennen kuin hän päättää Zarelle -valmisteen käytön aloittamisesta. Jos jokin näistä tiloista ilmaantuu tai pahenee, käyttäjän on otettava yhteys lääkäriin. Lääkärin on tällöin päätettävä, pitääkö Zarelle -valmisteen käyttöä keskeyttää.

Rintasyövän riski kasvaa yleisesti iän myötä. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä rintasyövän riski on hieman suurentunut. Suurentunut riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisen jälkeen. Riski ei riipu yhdistelmäehkäisytablettien käytön kestosta vaan käyttäjän iästä. Odotettavissa oleva tapausten määrä 10 000:ta naista kohti, jotka käyttävät yhdistelmäehkäisytabletteja (tai ovat lopettaneet käytön 10 vuoden sisällä) suhteessa ei-käyttäjiin saman ajanjakson aikana on arvioitu eri ikäryhmissä ja esitetään seuraavassa taulukossa.

Ikäryhmä	Tapauksia odotettavissa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä	Tapauksia odotettavissa ei-käyttäjillä
16–19 vuotta	4,5	4
20–24 vuotta	17,5	16
25–29 vuotta	48,7	44
30–34 vuotta	110	100
35–39 vuotta	180	160
40–44 vuotta	260	230

Pelkästään progestiinia sisältävien ehkäisytablettien, kuten Zarelle -valmisteen, käyttäjillä riski on mahdollisesti samaa luokkaa kuin yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä. Pelkästään progestiinia sisältävien ehkäisytablettien osalta tätä ei ole kuitenkaan pitävästi osoitettu. Verrattuna riskiin sairastua rintasyöpään koko elinaikana on yhdistelmäehkäisytablettien aiheuttama riski pieni. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin yhdistelmäehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut tapaukset. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiltä

havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta toteamisesta, ehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista.

Koska progestiinin biologista vaikutusta maksasyöpään ei voida poissulkea, on maksasyöpää sairastaville naisille tehtävä yksilöllinen hyöty/riski-arvio.

Jos naisella on akuutti tai krooninen maksan toimintahäiriö, hänet on ohjattava erikoislääkärin vastaanotolle tutkittavaksi ja ohjeiden saamiseksi.

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttö ja tromboembolisten laskimosairauksien (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia) esiintyvyyden lisääntyminen ovat yhteydessä toisiinsa. Vaikka tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta, kun Zarelle -tabletteja käytetään raskauden ehkäisyyn ilman estrogeeniä, Zarelle -tablettien käyttö on lopetettava, jos käyttäjälle kehittyy tromboosi. Zarelle -tablettien käytön lopettamista on harkittava myös leikkaukseen tai sairauteen liittyvän pitkäaikaisen immobilisaation yhteydessä. Naisille, joilla on ollut tromboembolinen sairaus, on kerrottava tilan uusiutumisen mahdollisuudesta.

Progestiinit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon. Ei kuitenkaan ole näyttöä siitä, että pelkästään progestiinia sisältäviä ehkäisytabletteja käyttävien diabeetikkojen diabeteksen hoito-ohjeita olisi tarpeen muuttaa. Diabeetikoita on kuitenkin seurattava huolellisesti ensimmäisten käyttökuukausien aikana.

Jos Zarelle -tablettien käytön aikana kehittyy pysyvä hypertensio tai jos kohonnut verenpaine ei alene riittävästi verenpainelääkityksellä, on harkittava Zarelle -valmisteen käytön lopettamista.

Zarelle -valmisteen käyttö alentaa seerumin estradiolipitoisuuden varhaista follikulaarivaihetta vastaavalle tasolle. Toistaiseksi ei tiedetä, onko tällä kliinisesti merkittävää vaikutusta luun tiheyteen.

Perinteiset pelkästään progestiinia sisältävät tabletit eivät suojaa kohdunulkoiselta raskaudelta yhtä hyvin kuin yhdistelmäehkäisytabletit. Tämän ajatellaan johtuvan siitä, että pelkästään progestiinia sisältävien tablettien käytön aikana esiintyy usein ovulaatioita. Vaikka Zarelle säännönmukaisesti estää ovulaation, on kohdunulkoisen raskauden mahdollisuus otettava huomioon amenorrean ja vatsakivun erotusdiagnostiikassa.

Maksaläiskä voi joskus ilmaantua varsinkin niille naisille, joilla on ollut maksaläiskä raskauden aikana. Naisten, joilla on taipumusta saada maksaläiskä, tulee välttää auringonottoa ja ultraviolettisäteilyä Zarelle -tablettien käytön aikana.

Seuraavia sairauksia ja tiloja on ilmoitettu sekä raskauden että sukupuolisteroidien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteyttä progestiinin käyttöön ei ole osoitettu: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivimuodostus, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema, (perinnöllinen) angioedeema.

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.

Tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2), ruuansulatuselimistön häiriöt (ks. kohta 4.2) tai samanaikainen lääkitys (ks. kohta 4.5), joka alentaa etonogestreelin, desogestreelin aktiivisen metaboliitin, pitoisuutta plasmassa, voivat heikentää Zarelle-tablettien tehoa (ks. kohta 4.5).

Zarelle-tabletti sisältää laktoosia. Jos potilas sairastaa harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasin puutosta tai glukoosi-galaktoosiabsorptio-oireyhtymää, tätä lääkettä ei pidä käyttää.

Laboratoriokokeet

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä on havaittu, että steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa joidenkin laboratoriokokeiden tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden) pitoisuuksiin seerumissa, hiilihidraattiainevaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä normaalialueella. Ei ole tiedossa, kuinka suuressa määrin tätä ilmenee myös pelkästään progestiinia sisältävien ehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset

Huom: Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin on tutustuttava mahdollisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi.

Muiden lääkkeiden vaikutus Zarelle-valmisteeseen

Yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkkeiden kanssa, jotka voivat lisätä sukupuolihormonien puhdistumaa. Tämä voi johtaa läpäisyvuotoihin ja/tai ehkäisytehon heikkenemiseen.

Hoito

Entsyymi-induktio voi ilmetä jo muutaman hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio ilmenee yleensä muutaman viikon kuluessa. Lääkehoidon lopettamisen jälkeen entsyymi-induktion vaikutus voi kestää noin neljän viikon ajan.

Lyhytaikainen hoito

Maksan entsyymejä indusioivia lääkkeitä tai kasvirohdosvalmisteita käyttäville naisille on kerrottava, että Zarelle-tablettien teho saattaa heiketä. Zarelle-tablettien lisäksi on käytettävä estemenetelmää hoidon aikana sekä 28 päivän ajan maksan entsyymejä indusoivan lääkevalmisteen käytön lopettamisen jälkeen.

Pitkäaikainen hoito

Naisille, jotka käyttävät pitkäaikaisesti entsyymejä indusioivia lääkevalmisteita, on harkittava vaihtoehdoisen entsyymejä indusoimattoman ehkäisy menetelmän käyttöä.

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden puhdistumaa lisäävät aineet (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehon heikkeneminen) esim.

Barbituraatit, bosentaani, karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini, efavirensi sekä mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatsepiini, topiramaatti, rifabutiini ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät kasvirohdosvalmisteet.

Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden puhdistumaan

Yhtäaikaisesti hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa käytettynä monet HIV-proteaasin estäjiä (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri) ja ei-nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (esim. nevirapiini) sisältävät lääkeyhdistelmät ja/tai HCV (hepatiitti C -virus) -estäjiä sisältävät yhdistelmät (esim. bosepreviiri, telapreviiri), voivat suurentaa tai pienentää progestiinin pitoisuutta plasmassa. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tämän vuoksi samanaikaisesti käytettyjen HIV/HCV-lääkkeiden valmisteyhteenvedot pitää tarkastaa potentiaalisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen lisäohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteaasin estäjää tai ei-nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, on lisäksi käytettävä lisäehkäisyä joltain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

Aineet, jotka vähentävät hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit)

Voimakkaiden CYP 3A4 -estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini) tai kohtalaisten CYP

3A4 -estäjien (esim. flukonatsoli, diltiatseemi, erytromysiini) samanaikainen antaminen voi nostaa progestiiniin, mukaan lukien etonogestreelin, desogestreelin aktiivisen metaboliitin, pitoisuutta seerumissa.

Zarelle-valmisteen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet saattavat vaikuttaa muiden lääkkeiden metaboliaan. Siten muiden vaikuttavien aineiden pitoisuudet plasmassa ja kudoksissa saattavat joko nousta (esim. siklosporiini) tai laskea (esim. lamotrigiini).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Zarelle -valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi Zarelle -hoidon aikana, valmisteen käyttö tulee lopettaa.

Eläintutkimuksissa on todettu, että suuret progestiiniannokset voivat aiheuttaa naaraspuolisten sikiöiden maskulinisaatiota.

Laajoissa epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole todettu syntymävaurioiden riskin lisääntymistä lapsilla, joiden äidit ovat käyttäneet yhdistelmäehkäisytabletteja ennen raskaaksi tuloa, eikä teratogeenisiä vaikutuksia, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on vahingossa käytetty raskauden varhaisvaiheessa. Desogestreeliä sisältävistä yhdistelmäehkäisytableteista kerätyt haittavaikutustiedot eivät myöskään viittaa lisääntyneeseen riskiin.

Imetys

Kliinisestä tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella Zarelle-valmiste ei näytä vaikuttavan rintamaidon eritykseen tai laatuun (proteiini-, laktoosi- tai rasvapitoisuus). Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin tullut harvakseltaan ilmoituksia siitä, että rintamaidon erityks on vähentynyt Zarelle-valmistetta käytettäessä. Pieniä määriä etonogestreeliä erittyy rintamaitoon. Tämän vuoksi lapsi voi saada 0,01–0,05 mikrogrammaa etonogestreeliä painokiloa kohti päivässä (kun lapsi imee rintamaitoa arviolta 150 ml/kg/päivä). Muiden pelkästään progestogeenia sisältävien ehkäisytablettien tavoin Zarelle-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Saatavilla on jonkin verran pitkäaikaisia seurantatietoja lapsista, joiden äidit alkoivat käyttää Zarelle -tabletteja 4–8 viikkoa synnytyksen jälkeen. Lapsia imetettiin 7 kuukautta, ja heitä seurattiin 1,5 vuoden (n=32) tai 2,5 vuoden (n=14) ikään asti. Kasvun sekä fyysisen ja psykomotorisen kehityksen arvioinnissa ei todettu eroja verrattuna lapsiin, joiden äidit käyttivät kohdunsisäistä kuparikierukkaa. Saatavilla olevien tietojen perusteella Zarelle -tabletteja voi käyttää imetyksen aikana. Zarelle -tabletteja käyttävän äidin imettämän lapsen kasvua ja kehitystä on kuitenkin seurattava huolellisesti.

Hedelmällisyys

Zarelle on tarkoitettu raskauden ehkäisyyn. Tiedot hedelmällisyyden (ovulaation) palautumisesta, ks. kohta 5.1.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zarelle -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa useimmin raportoitu haittavaikutus on epäsäännölliset vuodot. Jonkinlaista vuotojen epäsäännöllisyyttä on raportoitu jopa 50 %:lla Zarelle -valmisteen käyttäjistä. Koska Zarelle estää ovulaation lähes 100-prosenttisesti, toisin kuin muut pelkästään progestiinia sisältävät ehkäisytabletit, epäsäännölliset vuodot ovat yleisempiä kuin käytettäessä muita pelkästään progestiinia sisältäviä ehkäisytabletteja. Vuotovälit voivat lyhentyä 20–30 %:lla naisista, kun taas 20 %:lla ne voivat pidentyä tai vuodot voivat jäädä kokonaan pois. Vuodon kesto voi myös pidentyä. Muutaman kuukauden käytön jälkeen

vuotovälit yleensä pidentyvät. Vuotorytmiin sopeutumista voidaan helpottaa tiedolla ja neuvonnalla sekä vuotopäiväkirjan avulla.

Zarelle -valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoidut yleisimmät (> 2,5 %) muut haittavaikutukset olivat akne, mielialan vaihtelu, rintojen arkuus, pahoinvointi ja painon nousu. Haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa.

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan: yleinen ($\geq 1/100$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$) ja harvinainen $< 1/1\ 000$.

Elinjärjestelmä (MedDRA)*	Haittavaikutuksen yleisyys		
	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot		Emätintulehdus	
Psykkiset häiriöt	Mielialan vaihtelu Masentunut mieliala Heikentynyt libido		
Hermosto	Päänsärky		
Silmät		Piilolinssi-intoleranssi	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu	
Iho ja ihonalainen kudos	Akne	Hiustenlähtö	Ihottuma, urtikaria, kyhmyruusu
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen arkuus, epäsäännöllinen kuukautisvuoto, amenorrea	Dysmenorrea, munasarjakystat	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys	
Tutkimukset	Painonnousu		

*MedDRA versio 9.0

Zarelle -valmisteen käytön aikana voi ilmetä vuotoa rinnoista. Joitakin harvoja kohdunulkoisia raskauksia on raportoitu (ks. kohta 4.4). Lisäksi saattaa esiintyä angioedeemaa (tai sen pahenemista) ja/tai perinnöllisen angioedeeman pahenemista (ks. kohta 4.4).

(Yhdistelmä)ehkäisytabletteja käyttävillä naisilla on raportoitu useita (vakavia) haittavaikutuksia. Näitä haittavaikutuksia ovat laskimo- ja valtimopuolen tromboemboliset häiriöt, hormoniriippuvaiset kasvaimet (esim. maksakasvaimet ja rintasyöpä) sekä maksaläiskät. Osa näistä haittavaikutuksista on käsitelty tarkemmin kohdassa 4.4.

Läpäisyvuoto ja/tai ehkäisyn pettäminen saattavat johtua muiden lääkkeiden (entsyymejä indusoivien) ja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden yhteisvaikutuksista (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Vakavia yliannostuksen aiheuttamia haittavaikutuksia ei ole raportoitu. Yliannostuksen yhteydessä saattaa oireina esiintyä pahoinvointia, oksentelua ja nuorilla tytöillä vähäistä emätinverenvuotoa. Vastalääkettä ei ole, ja hoidon tulee olla oireenmukainen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemisesti käytettävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, ATC-koodi: G03AC09.

Vaikutusmekanismi

Zarelle on pelkästään progestiinia sisältävä ehkäisytabletti, joka sisältää desogestreeli-nimistä progestogeenia. Muiden pelkästään progestogeenia sisältävien ehkäisytablettien tavoin Zarelle-valmistetta voivat käyttää ne naiset, jotka eivät voi tai halua käyttää estrogeeniä. Toisin kuin perinteisten pelkästään progestiinia sisältävien ehkäisytablettien teho, Zarelle -valmisteen ehkäisyteho perustuu pääasiassa ovulaation estoon. Valmiste lisää myös kohdunkaulan liman viskositeettia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkittaessa kahta kiertoa (ovulaation määritelmänä oli yli 16 nmol/l progesteronitaso viitenä peräkkäisenä päivänä) ovulaation esiintyvyys ITT-ryhmässä (käyttäjä- ja menetelmävirheet yhteensä) oli 1 % (1/103) (95 %:n luottamusväli 0,02–5,29 %). Ovulaatio estyi ensimmäisestä hoitokierrosta lähtien. Kun samassa tutkimuksessa Zarelle -valmisteen käyttö lopetettiin kahden syklin (56 perättäistä päivää) jälkeen, ovulaatio tapahtui keskimäärin 17 päivän kuluttua (vaihteluväli 7–30 päivää).

Tehoa mittaavassa vertailututkimuksessa (jossa seuraavan tabletin otto sai myöhästyä enintään kolme tuntia) Zarelle -valmisteen ITT-Pearl-indeksi oli 0,4 (95 %:n luottamusväli 0,09–1,20 %) ja 30 µg levonorgestreelin 1,6 (95 %:n luottamusväli 0,42–3,96 %).

Zarelle -valmisteen Pearl-indeksi on verrattavissa yhdistelmäehkäisytableteilla saatuun Pearl-indeksiin yhdistelmätabletteja käyttävässä väestössä. Zarelle -hoito alentaa estradiolipitoisuuden varhaista follikulaarivaihetta vastaavalle tasolle. Sillä ei ole todettu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia hiilihydraattiainevaihduntaan, rasva-ainevaihduntaan eikä hemostaasiin.

Pediatriset potilaat

Kliinisiä tietoja turvallisuudesta ja tehosta alle 18-vuotiaille nuorille ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Zarelle -valmisteen oraalisien annosten jälkeen desogestreeli (DSG) imeytyy nopeasti ja muuttuu etonogestreeliksi (ENG). Vakaassa tilassa huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1,8 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta, ja etonogestreelin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on n. 70 %.

Jakautuminen

Etonogestreeli sitoutuu 95,5–99-prosenttisesti seerumin proteiineihin, pääasiassa albumiiniin ja vähäisemmässä määrin sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG).

Biotransformaatio

Desogestreeli metaboloituu hydroksylaation ja dehydrogenaation kautta aktiiviseksi metaboliitiksi, etonogestreeliksi. Etonogestreeli metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450-3A (CYP3A)-isoentsyymien kautta ja konjugoituu sen jälkeen sulfaateiksi ja glukuronideiksi.

Eliminaatio

Etonogestreelin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 30 tuntia sekä kerta-annoksen että toistuvien annosten jälkeen. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 4–5 vuorokauden kuluttua. Laskimonsisäisen annon jälkeen etonogestreelin puhdistuma seerumista on noin 10 litraa tunnissa. Etonogestreeli ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja ulosteisiin (suhteessa 1,5:1) joko vapaina steroideina tai konjugaatteina. Imettävillä naisilla etonogestreeliä erittyä äidinmaitoon; maito/seerumisuhde on 0,37–0,55. Näiden tietojen perusteella on arvioitu, että imeväisen saama etonogestreeliannos on 0,01–0,05 mikrog/kg vuorokaudessa, jos lapsi saa päivittäin äidinmaitoa 150 ml/kg.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa arvioidaan munuaissairauden vaikutusta desogestreelin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa arvioidaan maksasairauden vaikutusta desogestreelin farmakokinetiikkaan. Steroidihormonien metabolia voi kuitenkin olla huono naisilla, joiden maksan toiminta on heikentynyt.

Etniset ryhmät

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa arvioidaan farmakokinetikkaa etnisillä ryhmillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologisissa tutkimuksissa ei ole todettu muita kuin desogestreelin hormonaalisten ominaisuuksien perusteella selitettävissä olevia vaikutuksia.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttavalla aineella, etonogestreelillä, on ympäristöriski kaloille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Povidoni K30

RRR- α -tokoferoli

Soijaöljy

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu

Steariinihappo.

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Polyetyleeniglykoli
Titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot:

1 x 28 kalvopäällysteistä tablettia

3 x 28 kalvopäällysteistä tablettia

6 x 28 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C,
DK-3400 Hillerød
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31497

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.10.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.09.2020