

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cleonita 0,02 mg/3 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

24 vaaleanpunaista kalvopäällysteistä tablettia (vaikuttavaa tablettia):

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,02 mg etinyliestradiolia ja 3 mg drospirenonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 44 mg laktoosimonohydraattia.

4 valkoista kalvopäällysteistä lumetablettia:

Tabletti ei sisällä vaikuttavia aineita

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 89,5 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaikuttavat tabletit: Vaaleanpunaiset, pyöreät ja sileät kalvopäällysteiset tabletit, koko 5,7 x 3,5 mm.

Lumetabletit: Valkoiset, pyöreät ja sileät kalvopäällysteiset tabletit, koko 5,7 x 3,5 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Tabletteja otetaan jatkuvasti. Tabletteja otetaan yksi päivässä 28 perättäisen päivän ajan. Kukin seuraava läpipainopakkaus aloitetaan edellisen pakkauksen viimeistä tablettia seuraavana päivänä. Tyhjennysvuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivän kuluttua lumetablettien (viimeinen rivi) käytön aloittamisesta eikä se välttämättä ole päättynyt ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

Miten Cleonita-tablettien käyttö aloitetaan

- Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana)
Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron 1. päivänä (ensimmäisenä vuotopäivänä).
- Siirtyminen hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari)

Cleonita-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisyvalmisteen viimeisen vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamista seuraavana päivänä, mutta viimeistään seuraavana päivänä aiemman yhdistelmävalmisteen tavanomaisen tablettitauon tai lumetablettijakson jälkeen. Jos käytössä on ollut ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari, Cleonita-tablettien käyttö tulee mieluiten aloittaa samana päivänä kuin valmiste poistetaan, mutta viimeistään silloin, kun uusi ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari olisi pitänyt laittaa.

- Siirtyminen pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (progestiinipilleri, injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä

Progestiinipilleristä voidaan siirtyä koska tahansa (implantaatista ja kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä), mutta kaikissa näissä tapauksissa tulee käyttää lisäehkäisyä 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 aloitetaan 21–28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, tulee 7 ensimmäisen tablettipäivän aikana käyttää lisäksi jotain estemenetelmää. Jos on jo tapahtunut yhdyntä, raskaus 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 lumetabletit voidaan ohittaa. Ne tulisi kuitenkin hävittää, ettei lumetablettivaihetta vahingossa pidennetä. Seuraavat neuvot koskevat vain **unohdettuja vaikuttavia tabletteja**:

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

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **yli 24 tuntia**, valmisteen ehkäisyteho voi olla heikentynyt. Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

1. Suositeltu hormonittomien tablettien jakso on 4 päivää, eikä tablettien ottamista tule koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

- 1.–7. päivä

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisi otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan tulee käyttää jotain estemenetelmää, kuten kondomia. Jos tabletin unohtamista edeltävien 7 päivän aikana on tapahtunut yhdyntä,

raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä lumetablettivaihetta unohtuneet tabletit ovat.

- 8.–14. päivä

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisi otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos useampi kuin 1 tabletti on unohtunut, käyttäjää on neuvottava käyttämään lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

- 15.–24. päivä

Ehkäisyteho on uhattuna, sillä lumetablettivaihe on lähellä.

Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla tablettien ottoaikataulua. Kun noudatetaan jompaakumpaa seuraavista vaihtoehdoista, lisäehkäisyä ei tarvita, edellyttäen, että tabletteja on otettu oikein 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos näin ei kuitenkaan ole tapahtunut, on toimittava alla olevista ensimmäisen ohjeen mukaan ja käytettävä myös lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisi otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan, kunnes vaikuttavat tabletit on käytetty. Viimeisen rivin 4 lumetablettia on heitettävä pois. Seuraava läpipainopakkaus on aloitettava heti. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen vaikuttavien tablettien osan loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Käyttäjää voidaan myös neuvoa keskeyttämään vaikuttavien tablettien ottaminen käytössä olevasta läpipainopakkauksesta. Hänen on sen jälkeen otettava viimeisen rivin lumetabletteja enintään 4 päivän ajan mukaan lukien ne päivät, jolloin tabletit on unohdettu ottaa, ja sitten jatkettava uudesta läpipainopakkauksesta.

Jos useampi tabletti on jäänyt ottamatta eikä tyhjennysvuotoa tule seuraavan lumetablettivaiheen aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä

Vaikeiden ruoansulatuskanavan häiriöiden (esim. oksentelu tai ripuli) yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin tulee käyttää lisäehkäisyä. Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin sisällä vaikuttavan tabletin ottamisesta, on uusi (korvaava) tabletti otettava mahdollisimman pian. Jos mahdollista, tulee uusi tabletti ottaa 24 tunnin sisällä tavallisesta tabletin ottamisajasta. Jos uuden tabletin ottamiseen on kulunut yli 24 tuntia, noudatetaankohdassa 4.2 ”Tablettien unohtaminen” olevia ohjeita. Jos käyttäjä ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräinen tabletti / ylimääräiset tabletit toisesta läpipainopakkauksesta.

Tyhjennysvuodon siirtäminen

Kuukautiset voidaan siirtää jatkamalla seuraavasta Cleonita-läpipainopakkauksesta ottamatta nykyisen läpipainopakkauksen lumetabletteja. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, kuitenkin enintään toisen pakkauksen vaikuttavien tablettien loppumiseen saakka. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Cleonita-tablettien tavanomainen käyttö aloitetaan uudestaan lumetablettivaiheen jälkeen.

Jos käyttäjä haluaa muuttaa kuukautisten alkamispäivää nykyisestä joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan neuvoa lyhentämään seuraavaa lumetablettivaihetta niin monella päivällä kuin hän haluaa. Mitä lyhyempi vaihe on, sitä suurempi on riski, että tyhjennysvuotoa ei tule ja että seuraavan läpipainopakkauksen aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (niin kuin kuukautisia siirrettäessä).

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.

- Laskimotromboosi (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)
- Valtimotromboosi 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 hyperhomokysteinemia 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 mellitus, johon liittyy verisuonikomplikaatioita
 - vaikea-asteinen hypertensio
 - vaikea-asteinen dyslipoproteinemia
- Vaikea-asteinen maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- Vaikea-asteinen tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- Tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt maksakasvain (hyvän- tai pahanlaatuinen)
- Sukupuolihormoniriippuvaiset maligniteetit tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- Emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä
- Aiemmin sairastettu migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
- Yliherkkyys Cleonita-tabletin vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille.
- Cleonita-tablettien samanaikainen käyttö ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Cleonita-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 Cleonita-valmisteen käyttö keskeyttää. .

Antikoagulanttihoitoon mahdollisuus on myös otettava huomioon. Asianmukainen vaihtoehtoinen ehkäisy menetelmä tulee aloittaa antikoagulanttihoitoon teratogeenisyyden vuoksi (kumariinit).

Laskimotromboembolian (VTE) riski

Minkä tahansa hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboembolian 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 Cleonita -valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää [kauppanimi] -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).

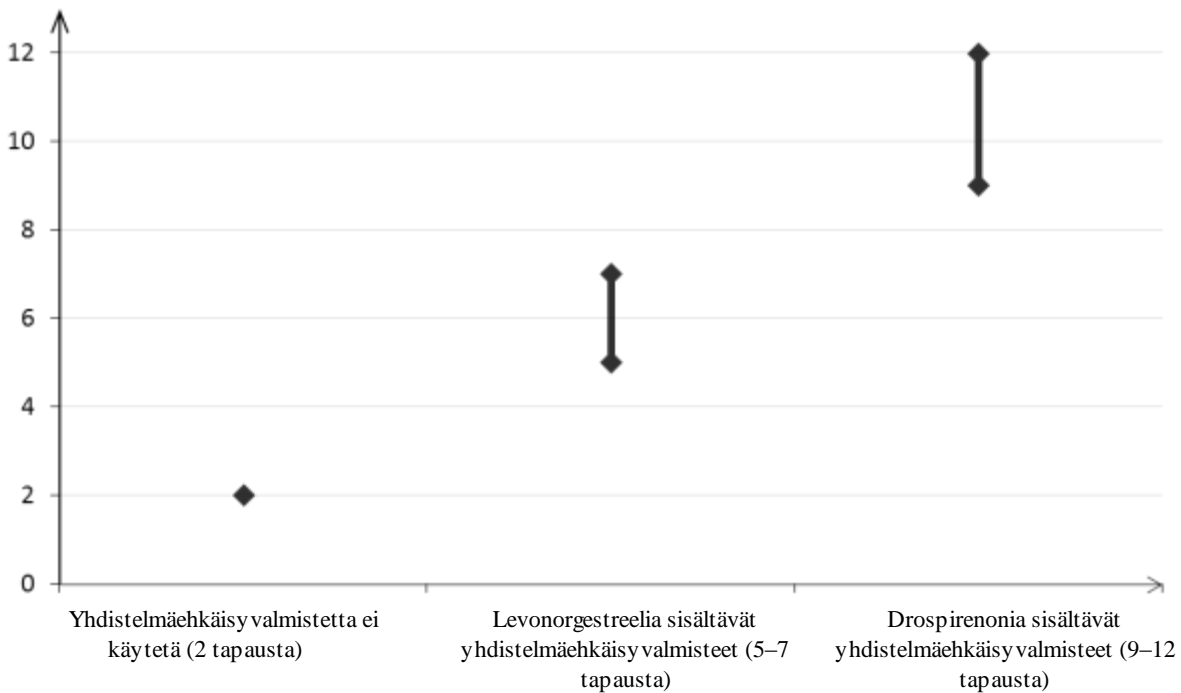
Arviolta noin 9–12 naiselle¹ 10 000:sta, jotka käyttävät drospirenonia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyi VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6².

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



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.

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

Laskimotromboembolian riskitekijät

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

Cleonita -valmiste on vasta-aiheinen naisella, 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: Laskimotromboembolian (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 raskaudenehkäisy menetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Cleonita -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, hemolyttis-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 "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.

Keuhkoemboolian 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. 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). Cleonita -valmiste on vasta-aiheinen, 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 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
Muut verisuoniston haittatapahtumiin 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 pyörtyminen, 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 raportoitu kohdunkaulasyövän riskin kasvaneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön (>5 vuotta) yhteydessä, mutta yksimielisyyttä ei ole siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät, kuten sukupuolikäyttäytyminen, ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riski 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, on yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnosien suurentunut määrä pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Käyttäjiltä diagnosoidut rintasyövät ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyövät.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on harvoissa tapauksissa todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin vatsaontelon sisäisiin verenvuotoihin. Maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita erotusdiagnostisesti, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Korkeampiannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (0,05 mg etinyyliestradiolia) käytettäessä kohdun limakalvon syövän ja munasarjasyövän riski pienenee. Se, koskeeko tämä myös matala-annoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja, on vielä vahvistamatta.

ALAT-arvojen kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa hepatiitti C:tä (HCV) sairastavia potilaita hoidettiin ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviriä sisältävillä lääkkeillä ja dasabuvirilla ritonavirin kanssa tai ilman sitä, transaminaasiarvojen (ALAT) todettiin nousseen yli viisinkertaisiksi suhteessa normaaliarvojen ylärajaan (ULN) merkitsevästi useammin niillä naisilla, jotka käyttivät myös etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita (CHC) (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

- Muut tilat

Cleonita-valmisteiden sisältämä progestiini on aldosteroniantagonisti, jolla on kaliumia säästäviä ominaisuuksia. Valtaosalla käyttäjistä seerumin kaliumtason nousua ei ole odotettavissa. Joillakin lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kliinisessä tutkimuksessa kuitenkin havaittu vähäistä, mutta ei merkitsevää, seerumin kaliumtason nousua kaliumia säästävien lääkkeiden ja drospirenonin samanaikaisen käytön yhteydessä. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkistaa seerumin kaliumtaso ensimmäisen hoitosyklin aikana niillä potilailla, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa ja joiden kaliumpitoisuus seerumissa on ennen hoitoa viitealueen ylärajalla, ja varsinkin, jos potilas käyttää samanaikaisesti kaliumia säästäviä lääkkeitä. Katso myös kohta 4.5.

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

Vaikka vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu useilla yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Ehkäisytablettien käyttö on aiheellista lopettaa heti vain merkittävän verenpaineen nousun yhteydessä. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee keskeyttää, jos niiden käytön aikana hypertensiopotilaan verenpainearvot ovat jatkuvasti koholla tai jos verenpaine on merkittävästi koholla verenpainelääkityksestä huolimatta. Jos katsotaan asianmukaiseksi, yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normaalit verenpainearvot.

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, systeeminen lupus erythematosus (SLE), hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon menetys.

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

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktiot ovat normalisoituneet.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana tai aiemman sukupuolihormonien 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. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti erityisesti ehkäisytablettien käytön alkuvaiheessa.

Endogeenisen depression, epilepsian, Crohnin taudin ja colitis ulcerosan pahenemista on raportoitu ilmenneen 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.

Jokainen tämän lääkevalmisteen vaaleanpunainen tabletti sisältää 44 mg laktoosimonohydraattia tablettia kohden, ja jokainen valkoinen tabletti sisältää 89,5 mg laktoosia tablettia kohden. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos (Lapp-laktaasinpuutos) tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö ja jotka noudattavat laktoositonta ruokavaliota, ei tule käyttää tätä valmistetta.

Lääkärintarkastus

Ennen Cleonita-valmisteen käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista 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 Cleonita -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

Tehon heikkeneminen

Vaikuttavien tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2), ruoansulatuskanavan häiriö vaikuttavien tablettien käytön aikana (ks. kohta 4.2) tai muu samanaikainen lääkitys (ks. kohta 4.5) voi heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

Syklikontrollin heikentyminen

Kaikki yhdistelmäehkäisytablettivalmisteet voivat aiheuttaa epäsäännöllistä verenvuotoa emättimestä (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 ilmenee kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon. Maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi on perusteltua tehdä asianmukaisia diagnostisia toimenpiteitä. Näihin voi sisältyä kaavinta.

Joskus lumetablettien käytön aikana ei tule tyhjennysvuotoa. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, käyttäjä ei todennäköisesti ole raskaana. Jos valmistetta ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä tai jos jo kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomautus: Mahdolliset yhteisvaikutukset tulee tarkastaa samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoista.

- Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Cleonita-valmisteeseen
Lääkeaineinteraktioita voi esiintyä käytettäessä maksaentsyymejä indusoivia lääkkeitä, mikä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan ja voi aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai heikentää ehkäisyvalmisteen tehoa.

Kuinka toimia

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

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkkeitä, tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää lisäehkäisyä 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.

Tutkimuskirjallisuudessa 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-proteaasin estäjien ja ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien HCV-proteaasin estäjien yhdistelmät) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progesteronin 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 proteaasin estäjää tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee lisäksi käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

Sytokromi P450-järjestelmä ei osallistu drospirenonin plasmassa esiintyvien päämetaboliittien muodostumiseen, minkä takia tämän entsyymijärjestelmän estäjillä ei oleteta olevan vaikutusta drospirenonin metaboliaan.

- Cleonita-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin
Ehkäisytabletit saattavat muuttaa joidenkin muiden lääkeaineiden metaboliaa, jolloin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi joko nousta (esim. siklosporiini) tai laskea (esim. lamotrigiini).

In vitro -inhibitiotutkimusten ja vapaaehtoisilla naisilla tehtyjen in vivo -interaktiotutkimusten (merkkiaineina omepratsoli, simvastatiini ja midatsolaami) perusteella 3 mg:n drospirenoniannoksella ei todennäköisesti ole vaikutusta muiden lääkeaineiden metaboliaan.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria ritonaviirin kanssa tai ilman sitä käsittävien lääkehoitojen samanaikainen käyttö saattaa lisätä ALAT-arvojen kohoamisen riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Näin ollen Cleonita-tabletteja käyttävien naisten on siirryttävä käyttämään jotakin toista, vaihtoehtoista ehkäisymenetelmää (esim. pelkkää keltarauhashormonia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai hormonittomat menetelmät) ennen edellä mainittujen yhdistelmähoitojen aloittamista. Cleonita-valmisteen käytön voi aloittaa uudestaan 2 viikon kuluttua edellä mainittujen yhdistelmähoitojen päättymisen jälkeen.

- Muut yhteisvaikutukset
Potilailla, jotka eivät sairastaneet munuaisten vajaatoimintaa, drospirenonin ja ACE-estäjien tai tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön ei havaittu vaikuttavan merkittävästi seerumin kaliumtasoon. Cleonita-valmisteen samanaikaista käyttöä aldosteroniantagonistien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa ei kuitenkaan ole tutkittu. Siksi tällaisissa tilanteissa seerumin kaliumtasoa on syytä seurata ensimmäisen hoitosyklin aikana. Katso myös kohta 4.4.

- Laboratoriokokeet
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 ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset tapahtuvat yleensä normaalien laboratorioarvojen vaihteluvälillä. Lievän antimineralkortikoidiaktiivisuuden takia drospirenoni aiheuttaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymistä ja indusoi plasman aldosteronimuodostusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Cleonita-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Jos raskaus ilmenee Cleonita-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 aikana.

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

Cleonita-tablettien raskaudenaikaisesta käytöstä tähän mennessä kertyneen tiedon perusteella ei voida tehdä päätelmiä Cleonita-valmisteen negatiivisista vaikutuksista raskauteen tai sikiön tai vastasyntyneen terveyteen. Toistaiseksi asianmukaista epidemiologista tutkimustietoa ei ole saatavilla.

Kun Cleonita-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 voi erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Näillä määrillä voi olla vaikutusta lapseen.

Hedelmällisyys

Cleonita on tarkoitettu raskauden ehkäisyyn. Tietoja hedelmällisyyden palauttamisesta on kohdassa 5.1.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkkeen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.

4.8 Haittavaikutukset

Cleonita-tablettien käyttäjillä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Haittavaikutukset esitetään oheisessa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmän mukaan (MedDRA SOCs). Esiintyvyydsluvut perustuvat kliinisiin tutkimuksiin. Sopivinta MedDRA-termiä käytetään kuvaamaan tiettyä reaktiota ja sen synonyymia sekä siihen liittyviä tiloja.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset, jotka on liitetty suun kautta otettavaan raskauden ehkäisyyn tai kohtalaisen acne vulgaris -tilan hoitoon käytettävään Cleonita-valmisteeseen, MedDRA-elinjärjestelmän ja MedDRA-termien mukaan

Elinjärjestelmä (MedDRA-versio 9.1)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot			Kandidiaasi	

Elinjärjestelmä (MedDRA-versio 9.1)	Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri- ja imukudos			Anemia Trombosytemia	
Immuunijärjestelmä			Allerginen reaktio	Yliherkkyys
Endokriiniset häiriöt			Endokriininen häiriö	
Aineenvaihdunta ja ravitse mus			Lisääntynyt ruokahalu Anoreksia Hyperkalemia Hyponatremia	
Psyykkiset häiriöt	Tunneherkkyys	Masennus Hermostuneisuus Uneliaisuus	Anorgasmia Unettomuus	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Parestesia	Heitehuimaus Vapina	
Silmät			Konjunktiviitti Kuivasilmäisyys Silmähäiriö	
Sydän			Takykardia	
Verisuonisto		Migreeni Suonikohjut Kohonnut verenpaine	Flebiitti Verisuoniston häiriöt Nenäverenvuoto Pyörtyminen Laskimo- tai valtimotromboembolia	
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi	Vatsakipu Oksentelu Dyspepsia Ilmavaivat Gastriitti Ripuli	Suurentunut vatsa Ruoansulatuskanavan häiriöt Ruoansulatuskanavan täyteys Palleatyrä Suun hiivatulehdus Ummetus Suun kuivuminen	
Maksa ja sappi			Sappikipu Kolekystiitti	
Iho ja ihonalainen kudos		Akne Kutina Ihottuma	Kloasma Ekseema Hiustenlähtö Aknetyyppinen ihottuma Kuiva iho Erythema nodosum Hypertrikoosi Iho-oireet Ihon arpijuovat Kontaktidermatiitti Valoherkkä dermatiitti Ihokyhmy	Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu Kipu raajoissa Lihaskrampit		
Sukupuolielimet ja	Rintojen kipu	Vaginakandidaasi	Dyspareunia	

Elinjärjestelmä (MedDRA-versio 9.1)	Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
rinnat	Metrorragia* Amenorrea	Lantiokipu Rintojen kasvu Fibrokystiset rinnat Kohtu- /emätinverenvuoto* Sukupuolien erite Kuumat aallot Vaginiitti Kuukautishäiriöt Dysmenorrea Hypomenorrea Menorragia Emättimen kuivuus Epäilyttävä Papanäyte Seksuaalisen halukkuuden heikkeneminen	Vulvovaginiitti Postkoitaalinen verenvuoto Tyhjennysvuoto Rintakysta Rintojen liikakasvu Rintakasvain Kohdunkaulan polyyppi Kohdun limakalvon atrofia Munasarjakysta Kohdun laajentuminen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Astenia Lisääntynyt hikoilu Edeema (yleistynyt edeema, perifeerinen edeema, kasvojen edeema)	Pahoinvointi	
Tutkimukset		Painonnousu	Painonlasku	

*Epäsäännöllinen vuoto häviää yleensä hoidon jatkuessa

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on raportoitu esiintyneen seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

- Valtimoiden ja laskimoiden tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näitä tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), laskimoveritulppa ja keuhkoembolia on esiintynyt yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttäneillä naisilla, joita kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.
- Kohonnut verenpaine
- 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, systeeminen lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, kolestaasiin liittyvä keltaisuus
- Kloasma
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktiot ovat normalisoituneet.
- Perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita.

Ehkäisytablettien käyttäjillä on hivenen suurentunut rintasyöpädiagnoosien esiintyvyys. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien suurentunut määrä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Syy-yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei tunneta. Katso lisätietoja kohdista 4.3 ja 4.4.

Yhteisvaikutukset

Läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisyn pettäminen voi seurata muiden lääkkeiden (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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Cleonita-tablettien yliannostuksesta ei ole toistaiseksi kokemusta. Muiden yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvän kokemuksen perusteella mahdollisia vaikuttavien tablettien 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-koodi: Progestiinit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmät.

ATC-koodi: G03AA12

Pearlin luku: 0,41 (kaksipuolisen 95 % luottamusvälin yläraja: 0.85).

Pearlin kokonaisluku (menetelmän epäonnistuminen + potilaasta johtuva epäonnistuminen): 0,80 (kaksipuolisen 95 % luottamusvälin yläraja: 1.30).

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

Kun kolmen syklin ovulaationestotutkimuksessa verrattiin drospirenonin 3 mg / etinyyliestradiolin 0,020 mg 24 päivän annostelua ja 21 päivän annostelua, 24 päivän annostelu esti enemmän munarakkulojen kehittymistä. Kun kolmannen syklin aikana tarkoituksellisesti lisättiin annosteluvirheitä, suuremmalla osuudella naisista 21 päivän annostelun ryhmässä oli munasarjojen toimintaa, esimerkiksi ei-toivottuja ovulaatioita, verrattuna naisiin, jotka olivat 24 päivän annostelun ryhmässä. Munasarjojen toiminta palasi käyttöä edeltäneelle tasolle tutkimusta seuraavan syklin aikana 91,8 % :lla naisista, jotka olivat 24 päivän annostelun ryhmässä.

Cleonita on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja drospirenonia (progestiini). Hoitoannoksella käytettynä drospirenonilla on myös antiandrogeeninen ja lievä antimineralkortikoidinen vaikutus. Sillä ei ole estrogeenista, glukokortikoidista eikä

antiglukokortikoidista vaikutusta. Drospirenonin farmakologinen profiili muistuttaakin hyvin paljon luonnollista keltarauhashormonia.

Kliinisten tutkimusten perusteella on näyttöä siitä, että drospirenonin lievien antimineralokortikoidisten ominaisuuksien seurauksena Cleonita-tableteilla on lievä antimineralokortikoidinen vaikutus.

Kaksi kaksoissokkoutettua, satunnaistettua ja lumekontrolloitua monikeskustutkimusta tehtiin etinyyliestradiolin/drospirenonin käytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta naisilla, joilla on kohtalainen acne vulgaris.

Lumelääkkeeseen verrattuna kuuden kuukauden hoidon jälkeen etinyyliestradioli/drospirenoni vähensi tulehduksellisia leesioita 15,6 % (49,3 % vs. 33,7 %), ei-tulehduksellisia leesioita 18,5 % (40,6 % vs. 22,1 %) ja kaikkia leesioita yhteensä 16,5 % (44,6 % vs. 28,1 %). Tulokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Lisäksi suuremmalla osalla koehenkilöistä, 11,8 % (18,6 % vs. 6,8 %), arviointi oli ”oireeton” tai ”lähes oireeton” Investigator’s Static Global Assessment (ISGA) -asteikolla.

5.2 Farmakokinetiikka

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 laajasti. Sen päämetaboliitit plasmassa ovat drospirenonihappo, jota muodostuu laktonirenkaan avautumisen jälkeen, ja 4,5-dihydro-drospirenoni-3-sulfaatti. Sytokromi P450 -järjestelmä ei osallistu kummankaan päämetaboliitin muodostumiseen. Vähäisiä määriä drospirenonia metaboloituu sytokromi P450 3A4:n kautta ja drospirenonin on in vitro havaittu kykenevän estämään sen lisäksi myös sytokromi P450 1A1, sytokromi P450 2C9 ja sytokromi 450 2C19 -entsyymejä.

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 ulosteeseen ja virtsaan erittymisen puoliintumisaika on noin 40 tuntia.

Vakaa tila

Hoitosyklin aikana drospirenonin vakaan tilan huippupitoisuus seerumissa noin 70 ng/ml saavutetaan noin 8 päivän hoidon jälkeen. Drospirenonin terminaalisen puoliintumisajan ja valmisteen antovälin välisestä suhteesta johtuen drospirenonin pitoisuus seerumissa kumuloituu noin kolminkertaiseksi.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta-potilaat

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 kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CLcr 30–50 ml/min), verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin naisiin. Myös naiset, jotka sairastivat lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa, sietivät drospirenonihoitoa hyvin. Drospirenonihoidolla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia seerumin kaliumtasoon.

Maksan vajaatoiminta-potilaat

Kerta-annostuskimuksessa, kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla havaittiin noin 50 % lasku oraalissa puhdistumassa (CL/f) verrattuna normaalin maksan toiminnan omaaviin vapaaehtoisiiin. 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 kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B).

Etniset ryhmät

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

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa noin 33 pg/ml saavutetaan suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen 1–2 tunnissa. Presysteemisen konjugaation ja maksan ensikierron metabolian johdosta etinyyliestradiolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60 %. Noin 25 prosentilla koehenkilöistä samanaikainen ruoan nauttiminen vähensi etinyyliestradiolin hyötyosuutta, mutta loppuilla 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 on alttiina presysteemiselle konjugaatiolle sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisella hydroksylaatiolla, minkä seurauksena syntyy suuri joukko hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät sekä vapaina että glukuron- ja sulfaattikonjugaatteina. Etinyyliestradiolin metaboliiteitse tapahtuva plasmapuhdistuma on 5 ml/min/kg.

Eliminaatio

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

Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan hoitosyklin 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 Cleonita-annokset ovat, tämän havaittiin vaikuttavan sukupuolen eriytymiseen rottien sikiöillä, mutta ei apinoilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vaikuttavat tabletit (vaaleanpunaiset tabletit):

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Esigelatinisoitu tärkkelys (maissi)
Povidoni K-30 (E1201)
Natriumkroskarmelloosi
Polysorbaatti 80
Magnesiumstearaatti (E572)

Tabletin kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 3350
Talkki (E553b)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

Lumetabletit (valkoiset tabletit):

Tabletin ydin:

Laktoosi
Povidoni K-30 (E1201)
Magnesiumstearaatti (E572)

Tabletin kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 3350
Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei edellytä erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini-läpipainopakkaukset ja PVC/PVDC-kalvo.

Pakkauskoot:

- 1 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (24 vaikuttavaa tablettia ja 4 lumetablettia)
- 2 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (24 vaikuttavaa tablettia ja 4 lumetablettia)
- 3 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (24 vaikuttavaa tablettia ja 4 lumetablettia)
- 6 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (24 vaikuttavaa tablettia ja 4 lumetablettia)
- 13 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (24 vaikuttavaa tablettia ja 4 lumetablettia)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76-78
220 Hafnarfjordur
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

30611

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.1.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.11.2018