

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cemisiana 0,03 mg/2 mg kalvopäällysteinen tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yhdessä vaikuttavaa ainetta sisältävässä valkoisessa tabletissa on 0,03 mg etinyyliestradiolia ja 2 mg dienogestia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi valkoinen tabletti sisältää 58 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi vihreä lumetabletti sisältää 53 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaikuttavaa ainetta sisältävä tabletti on valkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on noin 5,0 mm.

Lumetabletti on vihreä, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on noin 5,0 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Oraalinen raskauden ehkäisy.
- Keski vaikean aknen hoito naisilla, joille soveltuvasta paikallishoidosta tai suun kautta otettavasta antibiootihoidosta ei ole ollut apua, ja jotka valitsevat suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen.

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Annostus

#### Miten Cemisiana-valmistettä otetaan

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä päivittäin suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Yksi tabletti otetaan kerran vuorokaudessa 28 perättäisen päivän ajan. Uusi läpipainopakkaus aloitetaan heti vihreiden lumetablettien 7 päivän ottojakson jälkeen. Tyhjennysvuoto tulee yleensä lumetablettijakson aikana. Vuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivän

kuluessa viimeisen vaikuttavaa ainetta sisältävän valkoisen tabletin ottamisesta, eikä välttämättä pääty ennen seuraavan läpipainopakkauksen aloittamista.

### **Miten Cemisiana-tablettien käyttö aloitetaan**

Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana)

Vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (eli päivänä, jolloin kuukautisvuoto alkaa).

- Vaihto toisista yhdistelmäehkäisytableteista

Cemisiana-tablettien käyttö on aloitettava mieluiten aiemmin käytettyjen yhdistelmäehkäisytablettien viimeisen hormoneja sisältävän tabletin ottamista seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemmin käytettyjen yhdistelmäehkäisytablettien tablettitaun tai viimeisen lumetabletin ottamisen jälkeisenä päivänä.

- Vaihto ehkäisyrenkaasta tai ehkäisylaastarista

Cemisiana-tablettien käyttö on aloitettava mieluiten kiertokohtaisen pakkauksen viimeisen ehkäisyrenkaan tai ehkäisylaastarin poistopäivänä, mutta viimeistään silloin, kun seuraava ehkäisväline olisi pitänyt asettaa paikalleen.

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

Minipilleristä voidaan siirtyä käyttämään Cemisiana-tabletteja koska tahansa ja implantaatista tai kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä. Kaikissa näissä tapauksissa lisäehkäisynä tulee kuitenkin käyttää jotakin estemenetelmää 7 ensimmäisen vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien ottopäivän 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.

### **Vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien unohtaminen**

Jos vaikuttavaa ainetta sisältävän valkoisen tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 12 tuntia**, tablettien raskautta ehkäisevä vaikutus ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos vaikuttavaa ainetta sisältävän valkoisen tabletin unohtamisesta on kulunut **yli 12 tuntia**, tablettien raskautta ehkäisevä vaikutus saattaa olla heikentynyt. Unohtuneiden tablettien ottamiseen sovelletaan seuraavaa kahta perussääntöä:

1. Vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien ottamista ei saa koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.

2. Hypotalamus–aivolisäke–munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien ottamista 7 peräkkäisenä päivänä.

Seuraava käytännön ohje voidaan antaa:

### **Viikko 1**

Unohtunut vaikuttavaa ainetta sisältävä valkoinen tabletti otetaan muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat valkoiset tabletit otetaan tavanomaiseen 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 valkoinen tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä tavanomaista vihreiden lumetablettien ottojaksoa unohtuneet tabletit ovat.

### **Viikko 2**

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

### **Viikko 3**

Ehkäisyn luotettavuus on voinut heikentyä, koska vihreiden lumetablettien 7 päivän ottojakso on lähellä. Ehkäisyn luotettavuuden heikkeneminen voidaan kuitenkin yhä estää muuttamalla vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien ottamisen aikataulua. Jompaakumpaa seuraavista vaihtoehtoista noudatettaessa ei tarvita lisäehkäisyä, jos kaikki valkoiset tabletit on otettu oikein ensimmäistä unohtunutta valkoista tablettia edeltäneiden 7 päivän aikana. Jos näin ei ole, on noudatettava ensimmäistä vaihtoehtoa ja käytettävä lisäehkäisyä 7 päivän ajan.

1. Unohtunut vaikuttavaa ainetta sisältävä valkoinen tabletti otetaan muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Seuraava läpipainopakkaus on aloitettava heti, kun viimeinen valkoinen tabletti on otettu. Vihreiden lumetablettien sijasta on aloitettava vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien ottaminen seuraavasta läpipainopakkauksesta. Tyhjennysvuotoa ei todennäköisesti tule ennen toisen läpipainopakkauksen tablettien loppumista, mutta tiputtelu- tai läpäisyvuotoa voi esiintyä valkoisten tablettien käytön aikana.

2. Nykyisen läpipainopakkauksen vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien ottaminen lopetetaan. Sen jälkeen otetaan vihreitä lumetabletteja enintään 7 päivän ajan, mukaan lukien päivät, jolloin tabletti on unohtunut, ja jatketaan sitten seuraavalla läpipainopakkauksella.

Jos useampi vaikuttavaa ainetta sisältävä valkoinen tabletti on jäänyt ottamatta eikä tyhjennysvuotoa tule normaalin vihreiden lumetablettien ottojakson aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

### **Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä**

Jos esiintyy vaikeita ruoansulatuselimistön häiriöitä, imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja lisäehkäisyä tarvitaan. Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin kuluessa vaikuttavaa ainetta sisältävän valkoisen tabletin ottamisesta, tulee uusi, korvaava tabletti ottaa niin pian kuin mahdollista. Jos aikaa uuden valkoisen tabletin ottamiseen on kulunut yli 12 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita kohdassa 4.2 ”Vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien unohtaminen”. Jos

nainen ei halua muuttaa valkoisten tablettien normaalia ottoaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräinen valkoinen tabletti (tabletteja) toisesta läpipainopakkauksesta.

### **Tyhjennysvuodon lykkääminen**

Kuukautisia voidaan siirtää myöhemmäksi aloittamalla uusi Cemisiana-läpipainopakkaus heti edellisen jälkeen ilman vihreiden lumetablettien ottamista. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, mutta kuitenkin enintään toisen pakkauksen loppumiseen saakka. Lykkäysvaiheen aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Cemisiana-valmisteen käyttöä jatketaan normaalisti tavanomaisen 7 päivän vihreiden lumetablettien ottojakson jälkeen.

Kuukautisten alkaminen voidaan siirtää nykyiseen verrattuna toiseen viikonpäivään lyhentämällä tulevaa vihreiden lumetablettien ottojaksoa halutulla määrällä tabletteja. Mitä lyhyempi lumetablettijakso on, sitä todennäköisemmin tyhjennysvuoto jää tulematta, ja seuraavan pakkauksen käytön aikana voi esiintyä läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

#### *Aknen hoito*

Aknen näkyvä lieventyminen vie tavallisesti vähintään kolme kuukautta, ja paranemista on ilmoitettu vielä kuuden kuukauden jälkeen. Potilaiden hoidon jatkamistarve on arvioitava 3–6 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta ja säännöllisesti sen jälkeen.

### **Erityisryhmiä koskevia lisätietoja**

#### *Lapset ja nuoret*

Cemisiana on tarkoitettu käytettäväksi vain menarken jälkeen.

#### *Geriatriset potilaat*

Ei oleellinen. Cemisiana ei ole tarkoitettu käytettäväksi vaihdevuosien jälkeen.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Cemisiana on vasta-aiheinen naisilla, joilla on vaikea maksasairaus. Ks. myös kohta 4.3.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Cemisiana-valmistetta ei ole tutkittu erikseen munuaisten vajaatoimintapotilailla. Saatavilla olevien tietojen perusteella hoitoa ei tarvitse muuttaa kyseisessä potilasryhmässä.

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisyvalmisteen 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 hyperhomokysteinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardiolipiinivasta-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.
- Tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu haimatulehdus, jos siihen on liittynyt vaikea hypertriglyseridemia
- Vaikea maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- Tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- Tiedossa olevat tai epäillyt sukupuolihormoniriippuvaiset maligniteetit (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- Diagnosoimaton emätinverenvuoto
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Cemisiana-valmisteen samanaikainen käyttö ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Varoitukset

Cemisiana-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 Cemisiana -valmisteen käyttö keskeyttää.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö tulee lopettaa, jos naiselle kehittyä laskimo- tai valtimotromboembolia tai sellaista epäillään. Jos naiselle aloitetaan antikoagulanttihoito, hänen on käytettävä asianmukaista vaihtoehtoista ehkäisy menetelmää antikoagulanttihoiton (kumariinit) teratogeenisuuden vuoksi.

- Verenkiertohäiriöt

##### Laskimotromboembolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboembolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pie nin VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa 1,6 – kertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Cemisiana-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pie nimmän valmiste en käyttämisestä saa tehdä vasta sen jälkeen, kun ehkäisyä harkits evan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin 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).

Pieniannoksisia suun kautta otettavia yhdistelmäehkäisyvalmisteita (< 50 mikrog etinyyliestradiolia) käyttäville naisille tehdyissä epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että noin 6–12 naiselle 10 000:sta kehittyy VTE yhden vuoden aikana.

Arviolta noin kuudelle<sup>1</sup> naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana.

Arviolta 8–11<sup>2</sup> naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät dienogestia ja etinyyliestradiolia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana.

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

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

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

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Meta-analyysin tulokset osoittavat, että VTE:n riski dienogestin ja etinyyliestradiolin käyttäjillä on hieman suurempi kuin levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä (riskisuhde 1,57 ja riski vaihtelee välillä 1,07–2,30).

### **Laskimotromboemolian riskitekijät**

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

Cemisiana-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: Laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät**

<b>Riskitekijä</b>	<b>Kommentti</b>
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa.  Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.

<p>Pitkittynyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma</p> <p>Huomioitavaa: tilapäinen immobilisaatio, mukaan lukien yli 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä</p>	<p>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.</p> <p>Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Cemisiana -valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.</p>
<p>Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)</p>	<p>Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.</p>
<p>Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet</p>	<p>Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia</p>
<p>Ikääntyminen</p>	<p>Eryisesti yli 35 vuoden ikä</p>

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 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..

Keuhkoemboolian oireita voivat olla:

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

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

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

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

### **Valtimotromboembolian (ATE) riski**

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

### **Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät**

Valtimotromboembolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Cemisiana -valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboemboliariskin (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: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät**

<b>Riskitekijä</b>	<b>Kommentti</b>
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 <sup>2</sup> )	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, esim. alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston häirtäytymisiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemia ja systeeminen lupus erythematosus (SLE)

### **Valtimotromboembolian (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
  - tajunnanmenetys 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, ruuansulatushäiriöiden 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 ilmoitettu kohdunkaulan syöpäriskin suurenemista pitkän aikaa yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneillä naisilla. On kuitenkin ristiriitaista, missä määrin ilmiö johtuu sukupuolikäyttäytymisen tilannetta sekoittavista vaikutuksista ja muista tekijöistä kuten ihmisen papilloomaviruksesta (HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä riski palautuu yleensä iänmukaisen taustalla vaikuttavan riskin tasolle vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana.

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 vaikeaa ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Maligniteetit voivat olla henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia.

- Muut tilat

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. Jos verenpaine kohoaa pitkäkestoisesti ja kliinisesti merkittävästi yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, lääkärin on syytä keskeyttää yhdistelmäehkäisytablettien käyttö ja hoitaa kohonnutta verenpainetta. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä voidaan tarvittaessa jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio. Jos aiempaan hypertension liittyy jatkuvasti kliinisesti merkittävästi kohonnut verenpaine yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana eikä verenpainelääkkeillä saavuteta riittävää vastetta, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava.

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

Perinnöllistä angioödeemaa sairastavilla naisilla estrogeenin käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioödeeman 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.

#### ALAT-arvon kohoaminen

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria sisältävillä lääkevalmisteilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvojen (ALAT) kohoamista yli 5-kertaiseksi viitealueen ylärajaan nähden (ULN, upper limit of normal) esiintyi merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää lääkevalmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukoosinsietoon, pieniannoksisia 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 depression, epilepsian, Crohnin taudin ja haavaisen koliitin on ilmoitettu pahentuneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

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

Maksaläiskä voi tulla varsinkin niille naisille, joilla on ollut maksaläiskä raskauden aikana. Maksaläiskien saamiseen taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyä l'istusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

### **Lääkärintarkastus**

Ennen Cemisiana -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 Cemisiana -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**

Yhdistelmäehkäisytablettien tehoa voivat heikentää esimerkiksi tabletin unohtaminen (ks. kohta 4.2), ruoansulatuskanavan häiriöt (ks. kohta 4.2) tai muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

## **Syklikontrollin heikkeneminen**

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

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon, ja tällöin asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet ovat perusteltuja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi. Niihin voi kuulua myös kaavinta.

Joillakin naisilla ei välttämättä tule tyhjennysvuotoa vihreiden lumetablettien ottojakson aikana. 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 kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Huom. Samanaikaisten käytettyjen muiden lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin tulee tutustua mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi.

### **Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Cemisiana-valmisteeseen**

Mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkkeiden kanssa voi esiintyä yhteisvaikutuksia, jotka voivat lisätä sukupuolihormonien puhdistumaa ja aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisyntä pättämisen.

### Hoito

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo muutaman päivän hoidon jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio saavutetaan yleensä muutamassa viikossa. Entsyymi-induktio saattaa säilyä noin 4 viikkoa lääkityksen lopettamisen jälkeen.

### *Lyhytkestoinen hoito*

Entsyymejä indusioivia lääkkeitä käyttävien naisten on käytettävä tilapäisesti estemenetelmää tai muuta ehkäisyntä menetelmää yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi. Estemenetelmää tulee käyttää koko samanaikaisen lääkehoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen päättymisen jälkeen. Jos lääkitys jatkuu vielä yhdistelmäehkäisytablettiliuskan tablettien loppumisen jälkeen, lumetabletit on jätettävä ottamatta ja siirryttävä heti seuraavaan yhdistelmäehkäisytablettiliuskaan.

### *Pitkäaikaishoito*

Naisille, jotka käyttävät maksaentsyymejä indusioivia lääkkeitä pitkäaikaisesti, suositellaan jonkin muun luotettavan, ei-hormonaalisen ehkäisyntä menetelmän käyttöä.

Kirjallisuudessa on raportoitu alla mainittuja yhteisvaikutuksia.

*Yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa lisäävät aineet (entsyymi-induktio heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa), esimerkiksi:*

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

Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan, esimerkiksi:

Monet HIV-proteasiinestäjien ja ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien HCV-estäjien yhdistelmät) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin pitoisuutta plasmassa, jos samanaikaisesti käytetään yhdistelmäehkäisytabletteja. Näiden muutosten nettovaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Siksi samanaikaisesti käytettävän HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenvetoon on tutustuttava mahdollisten yhteisvaikutusten varalta ja niitä koskevien suositusten osalta. Naisen, joka käyttää proteasiinestäjää tai ei-nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

Yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa vähentävät aineet (entsyymi-inhibiittorit):

Entsyymi-inhibiittorien ja yhdistelmäehkäisytablettien mahdollisten yhteisvaikutusten kliinistä merkittävyyttä ei tunneta.

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa estrogeenin, progestiinin tai molempien pitoisuutta plasmassa.

Etorikoksibiannosten 60 mg/vrk ja 120 mg/vrk on havaittu suurentavan etinyyliestradiolin pitoisuuden plasmassa 1,4-kertaiseksi ja vastaavasti 1,6-kertaiseksi, kun samanaikaisesti on käytetty yhdistelmäehkäisyvalmistetta, joka sisältää 0,035 mg etinyyliestradiolia.

### **Cemisiana-valmisteen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin**

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa tiettyjen muiden lääkeaineiden metaboliaan. Pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi siis joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini). *In vitro* -tietojen perusteella vaikuttaa kuitenkin epätodennäköiseltä, että dienogesti estäisi CYP-entsyymejä terapeuttisella annoksella.

Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että etinyyliestradioli estää CYP1A2-substraattien puhdistumaa ja suurentaa niiden pitoisuuksia plasmassa lievästi (esim. teofylliini) tai kohtalaisesti (esim. titsanidiini).

### **Muuntyyppiset yhteisvaikutukset**

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 Cemisiana-valmistetta käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisy menetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisy menetelmään) ennen yhdistelmähoidon aloittamista kyseisillä lääkevalmisteilla. Cemisiana -valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua yhdistelmähoidon päättymisestä.

Laboratoriotutkimukset

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa tiettyjen laboratoriotutkimusten tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esimerkiksi kortikosteroideja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden) pitoisuuteen plasmassa, hiilihdyraattineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiarvoihin. Muutokset pysyvät yleensä viitearvoalueella.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Cemisiana-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Cemisiana-tablettien käytön aikana, valmisteen käyttö pitää lopettaa välittömästi.

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 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.

Kun Cemisiana-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. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Nämä määrät saattavat vaikuttaa lapseen. Siksi Cemisiana-valmistetta ei pidä käyttää ennen kuin lapsi on vieroitettu rintamaidosta.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

Jäljempänä olevassa taulukossa on yhteenveto kliinisissä tutkimuksissa (N = 4 942) ilmoitetuista haittavaikutuksista, kun etinyliestradiolia/dienogestia on käytetty ehkäisytabletteina ja keskivaikean aknen hoidossa naisilla, joilla ehkäisytabletit eivät olleet vasta-aiheisia ja asianmukaiset paikallishoidot olivat epäonnistuneet. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyydet on luokiteltu seuraavasti: yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ja harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ). Muiden haittavaikutusten, joita on havaittu vain markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa ja joiden yleisyyttä ei ole voitu arvioida, yleisyydeksi on merkitty ”tunteamaton”.

<b>Elinjärjestelmä MedDRA-versio 12.0)</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tunteamaton</b>
Infektiot		Vaginiitti/vulvovaginiitti Emättimen kandidiaasi tai muu emättimen ja ulkosynnyntien sieninfektio	Salpingo-ooforiitti Virtsatieinfektio Kystiitti Mastiitti Servisiitti Sieni-infektio Kandidiaasi Suun herpes Influenssa Keuhkoputkitulehdus Sinuiitti Ylähengitystieinfektiot Virusinfektio	

<b>Elinjärjestelmä MedDRA-versio 12.0)</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tunte maton</b>
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Myooma Rinnan lipooma	
Veri ja imukudos			Anemia	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	
Umpieritys			Virilismi	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Ruokahalun voimistuminen	Ruokahaluttomuus	
Psyykkiset häiriöt		Masentuneisuus	Masennus Psykyen häiriö Unettomuus Unihäiriö Aggressiivisuus	Mielialan ailahtelu Libidon heikkeneminen Libidon voimistuminen
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Migreeni	Aivoinfarkti Aivoverenkiertohäiriöt Dystonia	
Silmät			Silmien kuivuminen Silmien ärsytys Oskillopsia Näön heikkeneminen	Huono piilolinssien sieto
Kuulo ja tasapainoelin			Äkillinen kuulonmenetyk Tinnitus Kiertohuimaus Kuulon heikkeneminen	
Sydän			Sydän- ja verisuonihäiriö Takykardia <sup>2</sup>	
Verisuonisto		Hypotensio Hypertensio	Laskimotromboembolia Valtimotromboembolia Keuhkoveritulppa Tromboflebiitti Diastolinen hypertensio Ortostaattinen verenkierron säätelyhäiriö Kuumat aallot Suonikohjut Laskimohäiriöt Laskimokipu	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma Hyperventilaatio	

<b>Elinjärjestelmä MedDRA-versio 12.0)</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu <sup>3</sup> Pahoinvointi Oksentelu Ripuli	Gastriitti Enteriitti Dyspepsia	
Iho ja ihonalainen kudos		Akne Hiustenlähtö Ihottuma <sup>4</sup> Kutina <sup>5</sup>	Allerginen dermatiitti Atooppinen dermatiitti / neurodermatiitti Ekseema Psoriaasi Voimakas hikoilu Maksaläiskät Pigmenttihäiriö/ hyperpigmentaatio Seborrea Hilse Hirsutismi Ihohäiriö Ihoreaktio Appelsiini-iho Hämähäkkiluomi	Nokkosihottuma a Kyhmyruusu Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos			Selkäkipu Tuki- ja liikuntaelimestön vaivat Lihaskipu Raajakipu	
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen kipu <sup>6</sup>	Poikkeava tyhjennysvuoto <sup>7</sup> Välivuoto <sup>8</sup> Rintojen suureneminen <sup>9</sup> Rintojen turvotus Dysmenorrea Eritevuoto sukuelimistä/emättimestä Munasarjakystat Lantiokipu	Kohdunkaulan dysplasia Kohdun sivuelinten kysta Kohdun sivuelinten kipu Rintakysta Fibrokystiset rinnat Yhdyntäkivut Galaktorrea Kuukautishäiriöt	Eritevuoto rinnoista
Syynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt			Oireeton polymastia	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys <sup>10</sup>	Rintakipu Ääreisosien turvotus Influenssan kaltainen sairaus Tulehdus Kuume Ärtyisyys	Nesterentio

<b>Elinjärjestelmä MedDRA-versio 12.0)</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
Tutkimukset		Painon nousu	Veren triglyseridipitoisuuksien kohoaminen Hyperkolesterolemia Painon lasku Painon vaihtelu	

<sup>2</sup> mukaan lukien sykkeen nopeutuminen

<sup>3</sup> mukaan lukien ylä- ja alavatsakipu, epämukava tunne vatsassa / vatsan pullotus

<sup>4</sup> mukaan lukien makulaarinen ihottuma

<sup>5</sup> mukaan lukien yleistynyt kutina

<sup>6</sup> mukaan lukien epämukava tunne rinnoissa ja rintojen arkuus

<sup>7</sup> mukaan lukien menorragia, hypomenorrea, oligomenorrea ja amenorrea

<sup>8</sup> mukaan lukien verenvuoto emättimestä ja välivuodot

<sup>9</sup> mukaan lukien rintojen pinkeys ja turvotus

<sup>10</sup> mukaan lukien heikotus ja huonovointisuus

Luettelossa on käytetty haittavaikutusta parhaiten kuvaavaa MedDRA-termiä. Synonyymejä tai haittavaikutuksiin liittyviä tiloja ei ole lueteltu, mutta nekin on otettava huomioon.

#### 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.

#### *Kasvaimet*

- Ehkäisytablettien käyttäjillä on hyvin vähäisesti 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.
- Maksakasvaimet (hyvän- ja pahanlaatuiset)
- Kohdunkaulan syöpä

#### *Muut tilat*

- Naiset, joilla on hypertriglyseridemia (haimatulehduksen riski suurenee yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä)
- Hypertensio
- Sellaisten sairaustilojen esiintyminen tai paheneminen, joiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivimuodostus, porfyria, SLE, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema
- Perinnöllistä angioödeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioödeeman oireita
- Maksatoiminnan häiriöt
- Glukoosinsiedon muutokset tai vaikutus perifeeriseen insuliiniresistenssiin
- Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus
- Maksaläiskät



## Yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden (entsyymi-indusorien) ja ehkäisytablettien välillä voivat aiheuttaa läpäisyvuotoa ja/tai ehkäisyntämisen (ks. kohta 4.5).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Perorallisen etinyyliestradiolin ja dienogestin akuutti toksisuus on hyvin vähäistä. Jos esimerkiksi lapsi ottaa useita Cemisiana-tabletteja samanaikaisesti, toksiset oireet ovat epätodennäköisiä. Yliannostuksen mahdollisia oireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja odottamaton verenvuoto. Emätinverenvuotoa voi esiintyä nuorilla tytöillä ennen ensimmäisiä kuukautisia, jos he ottavat tätä lääkevalmistetta vahingossa. Spesifistä hoitoa ei yleensä tarvita. Elintoimintoja tukevaa hoitoa on annettava tarvittaessa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: G03AA

Kaikkien hormonaalisten ehkäisymenetelmien epäonnistumisriski on erittäin pieni, jos niitä käytetään ohjeiden mukaisesti. Epäonnistumisriski voi olla suurempi, jos valmistetta ei käytetä ohjeiden mukaisesti (esim. tabletti unohtuu).

Etinyyliestradiolia/dienogestia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa laskettiin seuraavat Pearl-luvut: korjaamaton Pearl-luku: 0,454 (95 % luottamusvälin yläraja: 0,701); korjattu Pearl-luku: 0,182 (95 % luottamusvälin yläraja: 0,358).

Cemisiana on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja dienogestia (progestiini).

Cemisiana-tablettien ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja kohdunkaulan liman muutokset.

Dienogesti on nortestosteronijohdos, jonka affiniteetti progesteronireseptoreihin *in vitro* on 10-30 kertaa vähäisempi kuin muilla synteettisillä progestiineilla. Eläimistä saatujen *in vivo* -tietojen perusteella dienogestilla on voimakas progestationaalinen aktiiviteetti ja antiandrogeninen aktiiviteetti. Dienogestilla ei ole merkittävää androgeenista, mineralokortikoidista eikä glukokortikoidista vaikutusta *in vivo*.

Pelkän dienogestin ovulaatiota estäväksi annokseksi määritettiin 1 mg/vrk.

Endometriumien syövän ja munasarjasyövän riski on tavanomaista pienempi suurempiannoksisten yhdistelmäehkäisytablettien (50 mikrog etinyyliestradiolia) käyttäjillä. Ei ole vahvistettu, onko näin myös pienempiannoksisten yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.

Etinyylestradiolin ja dienogestin yhdistelmän antiandrogeeninen vaikutus perustuu mm. seerumin androgeenipitoisuuden pienenemiseen. Monikeskustutkimuksessa etinyylestradiolin/dienogestin todettiin lievittävän lievän ja keskivaikean aknen oireita merkittävästi ja vaikuttavan suotuisasti seborreaan.

## 5.2 Farmakokinetiikka

- Etinyylestradioli

### Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyylestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Noin 67 pg/ml:n huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1,5–4 tunnissa. Suuri osa etinyylestradiolista metaboloituu imeytymisen ja maksan ensikierron aikana, jolloin suun kautta otetun etinyylestradiolin biologinen hyötyosuus on keskimäärin noin 44 %.

### Jakautuminen

Etinyylestradioli sitoutuu runsaasti mutta ei spesifisesti albumiiniin (noin 98 %) ja indusoi SHBG:n (sukupuolihormoneja sitova globuliini) pitoisuuden nousua seerumissa. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 2,8–8,6 l/kg.

### Biotransformaatio

Etinyylestradioli on kohde presysteemiselle konjugaatiolle sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyylestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisella hydroksylaatiolla, minkä seurauksena syntyy suuri joukko hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät sekä vapaina metaboliitteina että glukuroni- ja sulfaattikonjugaatteina. Ilmoitettu puhdistuma oli noin 2,3–7 ml/min/kg.

### Eliminaatio

Seerumin etinyylestradiolipitoisuudet pienenevät kahdessa poistumisvaiheessa. Ensimmäisen vaiheen puoliintumisaika on noin 1 tunti ja toisen noin 10–20 tuntia. Etinyylestradioli ei erity muuttumattomassa muodossa, mutta sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6. Metaboliittien eliminaation puoliintumisaika on noin 1 vrk.

### Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan hoitjakson jälkipuoliskolla, jolloin lääkeaineen pitoisuus seerumissa on noin kaksi kertaa suurempi verrattuna kerta-annokseen.

- Dienogesti

### Imeytyminen

Suun kautta otettu dienogesti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. 51 ng/ml:n huippupitoisuus seerumissa saavutetaan noin 2,5 tunnin kuluttua dienogestin kerta-annoksen otosta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 96 % annettuna yhdessä etinyylestradiolin kanssa.

### Jakautuminen

Dienogesti sitoutuu seerumin albumiiniin mutta ei SHBG:hen eikä kortikosteroideja sitovaan globuliiniin (CBG). Noin 10 % kokonaispitoisuudesta seerumissa on vapaassa steroidimuodossa, ja 90 % on sitoutunut ei-spesifisesti albumiiniin. Etinyylestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu ei vaikuta dienogestin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Dienogestin näennäisen jakautumistilavuuden vaihteluväli on 37–45 l.

## Biotransformaatio

Dienogesti metaboloituu valtaosin hydroksyloitumalla ja konjugoitumalla ja tuottaa endokrinologisesti pitkälti inaktiivisia metaboliitteja. Metaboliitit poistuvat plasmasta erittäin nopeasti, joten ihmisen plasmassa ei havaita tärkeitä metaboliitteja muuttumattoman dienogestin lisäksi. Kokonaispuhdistuma (C/F) on 3,6 l/h kerta-annoksen jälkeen.

## Eliminaatio

Seerumin dienogestipitoisuuksien pienenemisen puoliintumisaika on noin 9 tuntia. Vain mitättömiä määriä dienogestia erittyy munuaisteitse muuttumattomassa muodossa. Suun kautta otettu 0,1 mg/kg annos erittyy munuaisiin ja ulosteeseen suhteessa 3:2. Noin 86 % annetusta annoksesta eliminoiduu 6 vuorokaudessa. Valtaosa (42 %) eliminoiduu pääosin virtsaan ensimmäisten 24 tunnin aikana.

## Vakaa tila

SHBG-pitoisuus ei vaikuta dienogestin farmakokinetiikkaan. Päivittäin otettuna lääkkeen pitoisuudet seerumissa suurenevät noin 1,5-kertaisiksi ja vakaa tila saavutetaan noin 4 päivän käytön jälkeen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisissä etinyyliestradioli- ja dienogestitutkimuksissa todettiin odotetut estrogeeniset ja progestageeniset vaikutukset.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. On kuitenkin otettava huomioon, että sukupuolihormonit saattavat edistää tiettyjen hormoniriippuvien kudosten ja kasvainten kasvua.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Vaikuttavaa ainetta sisältävät valkoiset tabletit:

*Tabletin ydin*

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Maissitärkkelys

Povidoni K-30

*Kalvopäällyste*

Hypromelloosi 2910

Makrogoli 400

Titaanidioksidi (E171)

Vihreät lumetabletit:

*Tabletin ydin*

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Maissitärkkelys

Povidoni K-30

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

*Kalvopäällyste*

Hypromelloosi 2910  
Triasetiini  
Polysorbaatti 80  
Titaanidioksidi (E171)  
Indigokarmiini (E132)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus. Pakkauskoot (21 vaikuttavaa ainetta sisältävää valkoista tablettia +7 lumetablettia): 28, 3 x 28, 4 x 28 ja 6 x 28 kalvopäällysteistä tablettia.

Läpipainopakkausten mukana voi tulla kotelo läpipainopakkausta varten.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

33658

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.02.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.04.2019