

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dizminelle 0,02 mg/3 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

24 vaaleanpunaista kalvopäällysteistä tablettia (vaikuttavia aineita sisältävät tabletit):

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Laktoosimonohydraatti 44 mg

4 valkoista kalvopäällysteistä lumetablettia (plasebo):

Tabletti ei sisällä vaikuttavia aineita.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Vedetön laktoosi 89,5 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaikuttavia aineita sisältävä tabletti on vaaleanpunainen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 5,7 mm.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Antoreitti: suun kautta.

Miten Dizminelle-tabletteja käytetään

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Tabletteja otetaan yksi päivässä 28 perättäisen päivän ajan, ilman taukoja. Uusi läpipainopakkaus aloitetaan heti seuraavana päivänä kun edellisen pakkauksen viimeinen tabletti on otettu. Tyhjennysvuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivän kuluttua lumetablettien (läpipainopakkauksen viimeinen tablettirivi) käytön aloittamisesta eikä välttämättä ole päättynyt ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

Miten Dizminelle-tablettien käyttö aloitetaan

- Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (= ensimmäinen vuotopäivä).

- Vaihto Dizminelle-tabletteihin hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari)

Dizminelle-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen viimeisen vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamista seuraavana päivänä, mutta viimeistään seuraavana päivänä aiemman yhdistelmätablettivalmisteen tauon tai lumetablettijakson jälkeen. Jos käytössä on ollut ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari, voidaan Dizminelle-tablettien käyttö aloittaa samana päivänä kun valmiste poistetaan, mutta viimeistään silloin, kun uusi ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari olisi pitänyt laittaa.

- Vaihto Dizminelle-tabletteihin pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (ehkäisytabletti [minipilleri], injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä

Minipilleristä voidaan siirtyä käyttämään Dizminelle-tabletteja koska tahansa (implantaatista ja kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä). Kaikissa näissä tapauksissa tulee kuitenkin käyttää lisäehkäisyä jotain 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 muuta estemenetelmää. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskaus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai on odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

Imetys, ks. kohta 4.6.

Tabletin unohtaminen

Lumetabletit läpipainopakkauksen viimeisellä (neljännellä) rivillä voidaan jättää huomioimatta. Ne tulee kuitenkin hävittää, jotta lumetablettijakso ei pitkity vahingossa. Seuraavat ohjeet koskevat ainoastaan unohdettuja **vaikuttavia aineita sisältäviä tabletteja**:

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

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **yli 24 tuntia**, tablettien raskautta ehkäisevä vaikutus saattaa olla heikentynyt. Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

1. Lumetablettijakson suositeltu pituus on 4 päivää, mutta tablettien ottamista ei 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:

- Päivät 1–7

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan tulee käyttää jotain estemenetelmää, kuten kondomia. Jos nainen on ollut yhdynnässä tabletin unohtamista edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä lumetablettijaksoa unohtuneet tabletit ovat.

- Päivät 8–14

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin 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 nainen on unohtanut useampia kuin yhden tabletin, häntä on neuvottava käyttämään lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

- Päivät 15–24

Ehkäisyteho on uhattuna, koska lumetablettijakso on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla tablettien ottoaikataulua. Toimittaessa alla olevan ohjeen 1 tai ohjeen 2 mukaan lisäehkäisyä ei tarvita, jos kaikki tabletit on otettu oikein 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos tabletteja ei ole otettu oikein, tulee toimia ohjeen 1 mukaan ja käyttää lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan, kunnes vaikuttavia aineita sisältävät tabletit on käytetty loppuun. Viimeisen rivin neljä lumetablettia tulee hävittää. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan heti. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen vaikuttavia aineita sisältävien tablettien loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Vaikuttavia aineita sisältävien tablettien ottaminen käytössä olleesta läpipainopakkauksesta voidaan myös keskeyttää. Tällöin siirrytään viimeisen rivin lumetablettien käyttöön korkeintaan neljän päivän ajaksi; tähän aikaan lasketaan mukaan jokainen päivä, jolloin vaikuttavia aineita sisältävä tabletti unohdettiin ottaa. Lume-tablettien jälkeen tablettien ottamista jatketaan normaalisti uudesta läpipainopakkauksesta.

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

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä

Vaikeiden ruoansulatuskanavan häiriöiden (esim. oksentelun ja ripulin) yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin tulee käyttää lisäehkäisyä. Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin kuluessa vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamisesta, uusi (korvaava) tabletti tulee ottaa mahdollisimman pian. Uusi tabletti tulee ottaa 24 tunnin kuluessa tavallisesta tabletin ottamisajasta, mikäli mahdollista. Jos aiemman tabletin ottamisesta on kulunut yli 24 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita kohdassa 4.2 ”Tabletin unohtaminen”. Jos nainen

ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikatauluun, hänen on otettava ylimääräinen tabletti (/ylimääräiset tabletit) toisesta läpipainopakkauksesta.

Tyhjennysvuodon siirtäminen

Kuukautisia voidaan siirtää aloittamalla uusi Dizminelle-läpipainopakkaus ilman käytössä olleen pakkauksen lumetablettien ottamista. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, aina toisen pakkauksen vaikuttavia aineita sisältävien tablettien loppumiseen asti. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Dizminelle-tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan lumetablettijakson jälkeen.

Jos nainen haluaa muuttaa kuukautisten alkamispäivän nykyisestä joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan neuvoa lyhentämään seuraavaa lumetablettijaksoa niin monella päivällä kuin hän haluaa. Mitä lyhyempi tauko on, sitä suurempi on riski, että tyhjennysvuotoa ei tule ja että seuraavan pakkauksen käytön aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

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 – ajankohtainen 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, proteiini C:n puutos, proteiini S:n puutos
 - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboemبولian riski (ks. kohta 4.4)
- valtimotromboembolia tai sen riski
 - valtimotromboembolia – ajankohtainen tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. angina pectoris)
 - aivoverisuonisairaus – ajankohtainen tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemiamia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
 - anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
 - monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemiamia
- vaikea ajankohtainen tai aiempi maksasairaus, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- vaikea tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- tiedossa olevat sukupuolihormoniriippuvaiset maligniteetit tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sekä dasabuviriin sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Dizminelle-valmisteiden 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 Dizminelle-valmisteiden käyttöä keskeyttää. Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö tulee keskeyttää laskimo- tai valtimotromboembolia löydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Antikoagulanttihoitoon (kumariinit) teratogeenisuuden vuoksi on otettava käyttöön asianmukainen vaihtoehtoinen ehkäisy menetelmä ko. hoidon ajaksi.

Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemboolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö lisää laskimotromboemboolian (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 kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Dizminelle-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pie nimmän valmisteiden käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että nainen ymmärtää Dizminelle-valmisteiden käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että VTE:n riski on suurimmillaan eliniän ensimmäisen yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttövuoden aikana. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.**

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

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

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

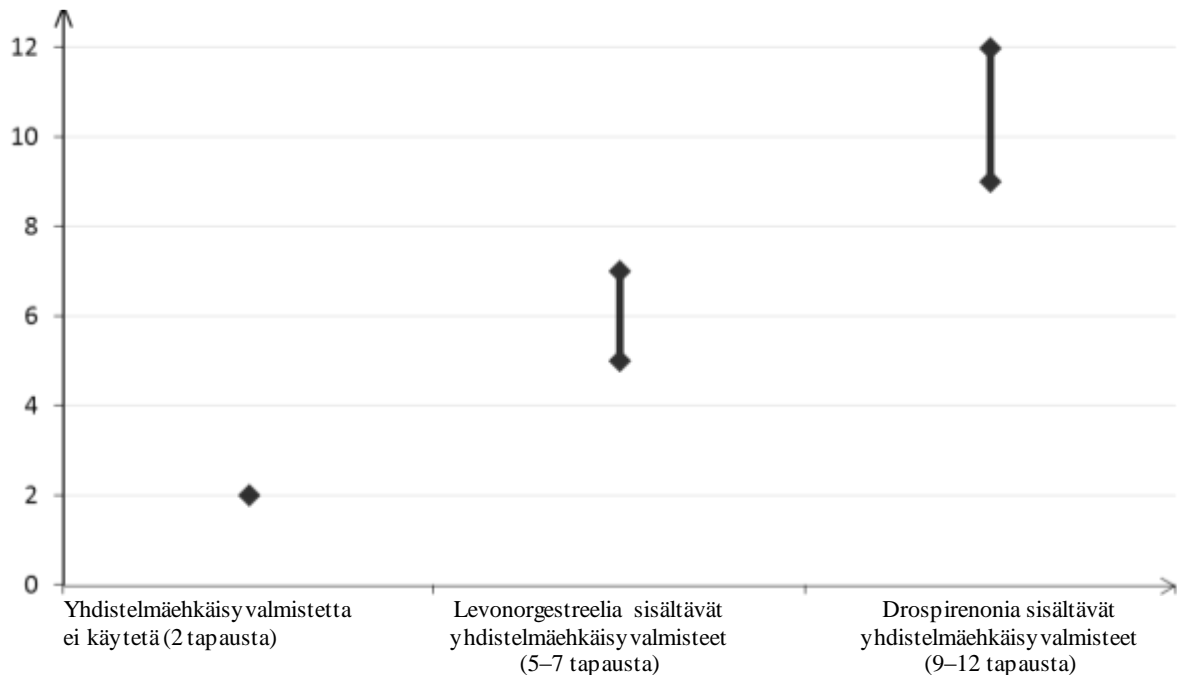
VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 % :ssa tapauksista.

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 (noin 2,3–3,6).

VTE-tapausten määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana

VTE-tapausten määrä



Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä tromboosia on erittäin harvoin raportoitu esiintyneen muissa verisuonissa (esim. maksan, 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).

Dizminelle-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-riskisuhteen 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 Huom. 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-menettelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Dizminelle-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Positiivinen sukuanamneesi	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata

(tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut sairaudet, joihin liittyy laskimotromboemboliaa	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-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.

Laskimotromboemبولian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6).

Laskimotromboemبولian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoemبولia)

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 punoitus tai värimuutos.

Keuhkoemبولian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea pyöräytys 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.

Valtimotromboemبولian (ATE) riski

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

Valtimotromboemبولian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboemبولisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Dizminellevalmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava ATE:n riskitekijä tai useampia ATE:n riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren valtimotromboemبولiariskin (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-riskisuhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboembolian (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 käyttöä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen vaikeutumisen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut sairaudet, joihin liittyy verisuoniston häirtäytymiä	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävikä ja eteisvärinä, dyslipoproteinemia ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (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 vaikeutumisen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämishäiriöt
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtäminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

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

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan alla
- 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 yhdistelmäehkäisyvalmisteen pitkäaikaiskäytön (> 5 vuotta kestävä käytön) 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 riskikerroin 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Tutkimukset eivät anna näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu suurentunut riski voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

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

Korkeampiannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (50 mikrog etinyyliestradiolia) käytettäessä sekä kohdun limakalvon syövän että munasarjasyövän esiintymisen riski pienenee. Se, koskeeko tämä myös matala-annoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja, on vielä vahvistamatta.

ALAT-arvojen kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat hepatiitti C-virusinfektion hoitoon ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sisältävää lääkevalmistetta sekä dasabuviiria yhdessä ribaviirin kanssa tai ilman, transaminaasiarvot (ALAT) kohosivat yli 5-kertaisiksi normaaliarvoihin (upper limit of normal, ULN) nähden merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä valmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita, ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Muut sairaudet

Dizminelle-valmisteen sisältämä progestiini on aldosteroniantagonisti, jolla on kaliumia säästäviä ominaisuuksia. Valtaosalla käyttäjistä kaliumtason nousua ei ole odotettavissa. Joillakin lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kliinisessä tutkimuksessa havaittu vähäistä, mutta ei merkitsevää, seerumin kaliumtason nousua kaliumia säästävien lääkkeiden ja drospirenonin samanaikaisen käytön yhteydessä. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkistaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden seerumin kaliumtaso ensimmäisen hoitosyklin aikana, jos potilaan seerumin kaliumpitoisuus on ennen hoitoa viitealueen ylärajalla ja varsinkin, jos potilas käyttää kaliumia säästäviä lääkkeitä. Ks. myös kohta 4.5.

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

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Vain näissä harvinaisissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on aiheellista lopettaa välittömästi. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee keskeyttää, jos entuudestaan hypertensiota sairastavan potilaan jatkuvasti koholla olevat verenpainearvot tai verenpaineen merkittävä nousu eivät reagoi riittävästi verenpainelääkitykseen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu esiintyneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien

käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, SLE, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema.

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, pieniannoksisia 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.

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

Yksi vaaleanpunainen tabletti sisältää 44 mg laktoosimonohydraattia ja yksi valkoinen tabletti sisältää 89,5 mg vedetöntä laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö ja jotka noudattavat laktoositonta ruokavaliota, tulee huomioida tämä laktoosimäärä.

Lääkärintutkimus / ohjaus

Ennen Dizminelle-tablettien 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 Dizminelle-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 niitä on muokattava 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 voi heikentää esim. vaikuttavia aineita sisältävien tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2), ruoansulatuskanavan häiriöt vaikuttavia aineita sisältävien tablettien käytön aikana (ks. kohta 4.2) tai muu samanaikainen lääkitys (ks. kohta 4.5).

Syklikontrrollin heikentyminen

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

Joissakin tapauksissa lumetablettijakson aikana ei tule tyhjennysvuotoa. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, käyttäjä ei todennäköisesti ole raskaana. Jos tabletteja 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

Huom. Mahdollisten yhteisvaikutusten varalta tulee tutustua kaikkien samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikaiseen käyttöön ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sekä dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, joko yhdistettynä ribaviiriin kanssa tai ilman, liittyy suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tämän vuoksi Dizminelle-valmisteen käyttäjien pitää vaihtaa toisen ehkäisymenetelmän käyttöön (pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai ei-hormonaaliset menetelmät) ennen hoidon aloitusta näillä lääkeyhdistelmillä. Dizminelle-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudestaan 2 viikkoa tämän hoidon päättymisen jälkeen.

- Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Dizminelle-valmisteeseen

Lääkeaineinteraktioita voi esiintyä käytettäessä maksan mikrosomien entsyymejä 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 entsyymi-induktio havaitaan yleensä muutaman viikon sisällä. Induktio voi jatkua vielä neljän viikon ajan lääkeshoidon päätyttyä.

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkkeitä, tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää lisäehkäisynä tilapäisesti jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää tulee käyttää koko lääkeshoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen.

Jos lääkeshoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettien pakkauksen vaikuttavia aineita sisältävät tabletit, lumetabletit on hävitettävä ja seuraava yhdistelmäehkäisytablettipakkaus on aloitettava heti.

Pitkäaikainen hoito

Naisille, jotka pitkäaikaisesti käyttävät maksaentsyymejä indusoivia lääkeshaineita, suositellaan jonkin muun luotettavan, ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä.

Kirjallisuudessa on raportoitu alla mainittuja yhteisvaikutuksia.

Esimerkkejä aineista, jotka lisäävät yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisytablettien tehon heikkeneminen):

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

Aineet, joilla on vaihteleva vaikutus yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan

Useat HIV-proteasainestäjien ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien yhdistelmähoitot, joissa on mukana HCV:n estäjä) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin plasmakonsentraatiota käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisytabletteja. 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 ohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteasainestäjää tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee lisäksi käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

Aineet jotka vähentävät yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit):

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

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

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

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

- Dizminelle-valmisteiden vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat muuttaa muiden vaikuttavien aineiden metaboliaa, jolloin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi joko nousta (esim. siklosporiini) tai laskea (esim. lamotrigiini).

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

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

- Muut yhteisvaikutukset

Potilailla, jotka eivät sairasta munuaisten vajaatoimintaa, drospirenonin ja ACE:n estäjien tai tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön ei havaittu vaikuttavan merkittävästi seerumin kaliumtasoon. Dizminelle-tablettien samanaikaista käyttöä aldosteroniantagonistien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa ei kuitenkaan ole tutkittu. Siksi tällaisissa tilanteissa seerumin kaliumtasoa on syytä seurata ensimmäisen hoitosyklin aikana. Ks. myös kohta 4.4.

- Laboratoriotutkimukset

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräiden laboratoriokokeiden tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihdyraattiaineenvaihdunnan parametreihin sekä veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset tapahtuvat yleensä viitealueen sisällä. Lievän anti-mineralokortikoidiaktiivisuuden johdosta drospirenoni aiheuttaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymistä ja indusoi plasman aldosteronia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Dizminelle-tabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Dizminelle-tablettien käytön aikana, niiden käyttö tulee lopettaa heti. Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski lapsella ei ole suurentunut raskautta edeltäneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, eikä yhdistelmäehkäisytablettien tahattomaan käyttöön raskauden varhaisvaiheessa ole todettu liittyvän teratogeenisuutta.

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 kokemuksen mukaan ei kuitenkaan ole todettu, että niillä olisi varsinaisia ihmiseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Dizminelle-tablettien raskauden aikaisesta käytöstä on saatavilla niin vähän tietoja, että niiden perusteella ei voida tehdä päätelmiä raskauteen, sikiön tai vastasyntyneen terveyteen kohdistuvista negatiivisista vaikutuksista. Epidemiologisia tietoja ei vielä ole.

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Dizminelle-tabletit on tarkoitettu raskauden ehkäisyyn. Lisätietoja hedelmällisyyden palautumisesta, ks. kohta 5.1.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä ei ole todettu vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Dizminelle-tablettien käytön aikana on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset esitetään oheisessa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Esiintyvyyssluvut perustuvat kliinisiin tutkimuksiin. Sopivinta MedDRA-termiä käytetään kuvaamaan tiettyä reaktiota ja sen synonyymejä sekä siihen liittyviä oireita.

Haittavaikutukset, jotka on esiintynyt käytettäessä Dizminelle-tabletteja käyttöön raskauden ehkäisyyn tai keskivaikean aknen hoitoon, MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja MedDRA-käsitteiden 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	
Veri ja imukudos			Anemia Trombosytomia	
Immuunijärjestelmä			Allerginen reaktio	Yliherkkyys
Umpieritys			Umpierityshäiriö	
Aineenvaihdunta ja ravitus			Lisääntynyt ruokahalu Anoreksia Hyperkalemia Hyponatremia	
Psyykkiset häiriöt	Mielialan ailahtelu	Masennus Hermostuneisuus Uneliaisuus	Anorgasmia Unettomuus	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Parestesia	Kiertohuimaus Vapina	
Silmät			Konjunktiviitti Silmien kuivuus Silmien häiriöt	
Sydän			Takykardia	
Verisuonisto		Migreeni Suonikohjut Hypertensio	Laskimotrombo- embolia Valtimotromboembolia Flebiitti Verisuoniin liittyvät häiriöt Nenäverenvuoto Synkopee	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Vatsakipu Oksentelu Dyspepsia Ilmavaivat Gastriitti Ripuli	Suurentunut vatsa Ruoansulatuskanavan häiriöt Ruoansulatuskanavan kyläisyydentunne Hiatustyrä Suun kandidiaasi Ummetus Suun kuivuus	
Maksa ja sappi			Sappikipu Kolekystiitti	
Iho ja ihonalainen kudos		Akne Kutina Ihottuma	Kloasma Ekseema Alopesia Aknetyypinen ihottuma Ihon kuivuus Erythema nodosum Hypertrikoosi Ihohäiriö Ihojuovat	Erythema multiforme

Elinjärjestelmä (MedDRA versio 9.1)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
			Kosketusdermatiitti Valoihottuma Ihokyhmyt	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu Raajakipu Lihaskrampit		
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen kipu Metrorragia* Amenorea	Emättimen kandidiaasi Lantiokipu Rintojen suureneminen Fibrokystiset rinnat Verenvuoto kohdusta/emättimestä* Eritevuoto emättimestä Kuumat aallot Emätintulehdus Kuukautishäiriöt Dysmenorea Hypomenorea Menorragia Emättimen kuivuus Epäilyttävä papakoetulos Libidon väheneminen	Dyspareunia Vulvovaginiitti Verenvuoto yhdynnän jälkeen Tyhjennysvuoto Rintakysta Rintojen liikakasvu Rintakasvain Kohdunkaulan polyyppi Kohdun limakalvon atrofia Munasarjakysta Kohdun laajeneminen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Astenia Lisääntynyt hikoilu Edeema (yleistynyt edeema, perifeerinen edeema, kasvojen edeema)	Huonovointisuus	
Tutkimukset		Painon nousu	Painon lasku	

* Epäsäännöllinen vuoto häviää yleensä hoidon jatkuessa

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

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

- korkea verenpaine
- maksakasvaimet
- seuraavat sairaustilat tai niiden paheneminen, ilman pitävää näyttöä yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön: Crohnin tauti, colitis ulcerosa, epilepsia, kohdun lihaskasvain, porfyria, SLE, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, kolestaasiin liittyvä keltaisuus
- kloasma.

- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet.
- Perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita.

Rintasyöpädiagnoosien esiintyvyys on hyvin vähän suurentunut ehkäisytablettien käyttäjillä. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Varmaa näyttöä riskin yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole. Lisätietoja, ks. kohdat 4.3 ja 4.4.

Yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden (entsyymi-induktorien) ja ehkäisytablettien väliset yhteisvaikutukset voivat aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisyn pettämistä (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Dizminelle-tablettien yliannostuksesta ei ole toistaiseksi kokemusta. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvän yleisen kokemuksen perusteella mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja erityisesti nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidootia ei ole ja jatkohoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemisesti käytettävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet; Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet; ATC-koodi: G03AA12

Menetelmän pettämisen Pearl-luku: 0,41 (ylempi kaksisuuntainen 95 % luottamusraja: 0,85). Pearl-kokonaisluku (menetelmän pettäminen + käyttäjän virheet): 0,80 (ylempi kaksisuuntainen 95 % luottamusraja: 1,30).

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

Kun kolmen hoitosyklin ovulaationestotutkimuksessa verrattiin drospirenonin 3 mg / etinyyli-estradiolin 0,20 mg 24 päivän annostelua ja 21 päivän annostelua, 24 päivän annostelu esti tehokkaammin munarakkulojen kehittymistä. Kun kolmannen hoitosyklin aikana tarkoituksellisesti aiheutettiin 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 hoitoa seuranneen kierron aikana 91,8 %:lla naisista, jotka olivat 24 päivän annostelun ryhmässä.

Dizminelle on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja drospirenonia (progestiini). Raskauden ehkäisyyn käytettävällä drospirenoniannoksella on myös antiandrogeeninen ja lievä antimineralokortikoidinen vaikutus. Sillä ei ole estrogeenista, glukokortikoidista eikä anti-glukokortikoidista vaikutusta. Drospirenonin farmakologinen profiili muistuttaakin hyvin paljon luonnon keltarauhashormonia progesteronia.

Kliinisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että drospirenonin lievien antimineralokortikoidisten ominaisuuksien seurauksena Dizminelle-valmisteella on lievä antimineralokortikoidinen vaikutus.

Kaksi kaksoissokkoutettua, satunnaistettua, lumelääkekontrolloitua monikeskustutkimusta tehtiin Dizminelle-tablettien tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi keskivaikean *acne vulgariksen* hoidossa naisilla.

Lumetabletteihin verrattuna Dizminelle-tabletit vähensivät kuuden kuukauden hoidon aikana leesioita tilastollisesti merkittävästi paremmin: Dizminelle vähensi tulehduksellisia leesioita 15,6 % paremmin (49,3 % vs. 33,7 %), ei-tulehduksellisia leesioita 18,5 % paremmin (40,6 % vs. 22,1 %) ja kaikkia leesioita yhteensä 16,5 % paremmin (44,6 % vs. 28,1 %). Lisäksi Dizminelle-valmisteen käyttäjistä 11,8 % (18,6 % vs. 6,8 %) enemmän kuin lumelääkeryhmässä arvioitiin ”oireeton”- tai ”lähes oireeton”-luokkiin 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 pitoisuuden seerumissa laskiessa terminaalinen puoliintumisaika on 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 näennäinen jakautumistilavuus on keskimäärin $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

Drospirenonin metabolin puhdistuma seerumista on $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Muuttumatonta lääkeainetta erittyy vain erittäin pieniä määriä. Drospirenonin metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan noin suhteessa 1,2:1,4. Virtsaan ja ulosteeseen erittyvien metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 40 h.

Vakaa tila

Drospirenonin vakaan tilan huippupitoisuus seerumissa, noin 70 ng/ml, saavutetaan noin 8 päivän hoidon jälkeen. Drospirenonin terminaaliseen puoliintumisajasta ja valmisteen antovälistä johtuen drospirenonin pitoisuus seerumissa kumuloituu ensimmäisen hoitosyklin aikana noin kolminkertaiseksi.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutus

Vakaan tilan drospirenonipitoisuus seerumissa naisilla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CLcr] 50–80 ml/min), oli verrattavissa pitoisuuksiin naisilla, joilla oli normaali munuaistoiminta. Drospirenonipitoisuus seerumissa oli keskimäärin 37 % korkeampi naisilla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CLcr 30–50 ml/min), verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin naisiin. Myös naiset, jotka sairastivat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, sietivät drospirenonihoitoa hyvin. Drospirenonihoidolla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia seerumin kaliumtasoon.

Maksan vajaatoiminnan vaikutus

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

Etniset ryhmät

Drospirenonin ja etinyyliestradiolin farmakokinetikassa ei havaittu olevan kliinisesti merkittävää eroa japanilaisten ja valkoihoisten naisten välillä.

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Etinyyliestradioli altistuu merkittävästi suolella ja maksassa tapahtuvalle ensikierron metaboliolle. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta, mutta reaktiossa

muodostuu laajasti erilaisia hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät vapaina metaboliitteina ja konjugoituneina glukuronidien ja sulfaattien kanssa. Etinyyliestradiolin metaboliiteitse tapahtuva puhdistuma on noin 5 ml/min/kg.

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

Eliminaatio

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

Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan 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 Dizminelle-annokset ovat, sen havaittiin vaikuttavan sukupuolen erilaistumiseen rottien sikiöissä, mutta ei apinoissa. Ympäristöön kohdistuvia riskejä arvioivissa tutkimuksissa on havaittu, että etinyyliestradioli ja drospirenoni voivat mahdollisesti aiheuttaa haittaa vesistölle (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vaikuttavia aineita sisältävät kalvopäällysteiset tabletit (vaaleanpunainen):

- **Tabletin ydin:**
 - Laktoosimonohydraatti
 - Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)
 - Povidoni K-30 (E1201)
 - Kroskarmelloosinatrium
 - Polysorbaatti 80 (E433)
 - Magnesiumstearaatti (E470b)
- **Tabletin kalvopäällyste:**
 - Poly(vinyylialkoholi)
 - Titaanidioksidi (E171)
 - Makrogoli 3350
 - Talkki (E553b)
 - Keltainen rautaoksidi (E172)
 - Punainen rautaoksidi (E172)
 - Musta rautaoksidi (E172)

Kalvopäällysteiset lumentabletit (valkoinen):

- **Tabletin ydin:**
 - Vedetön laktoosi
 - Povidoni K-30 (E1201)
 - Magnesiumstearaatti (E470b)

- **Tabletin kalvopäällyste:**
 - Poly(vinyylialkoholi)
 - Titaanidioksidi (E171)
 - Makrogoli 3350
 - Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas tai hieman opalisoiva, läpinäkyvä PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

- 1 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (24 vaikuttavia aineita sisältävää tablettia ja 4 lumetablettia)
- 3 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (24 vaikuttavia aineita sisältävää tablettia ja 4 lumetablettia)
- 6 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (24 vaikuttavia aineita sisältävää tablettia ja 4 lumetablettia)
- 13 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (24 vaikuttavia aineita sisältävää tablettia ja 4 lumetablettia)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tällä lääkevalmisteella voi olla haitallisia vaikutuksia ympäristölle (ks. kohta 5.3). Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Exeltis Healthcare S.L.
Av.Miralcampo 7-Poligono Ind.Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34801

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.08.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.03.2019