

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cerazette 75 mikrog tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 75 mikrogrammaa desogestreelia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää noin 55 mg laktoosimonohydraattia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, Ø 5 mm. Toisella puolella merkintä KV, jonka alapuolella 2, toisella puolella ORGANON*.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Cerazette-valmisteen turvallisuutta ja tehoa käytettäessä sitä alle 18-vuotiaille nuorille ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Miten Cerazette-tabletteja käytetään

Tabletit otetaan joka päivä samaan aikaan niin, että lääkkeenoton väli on aina 24 tuntia. Ensimmäinen tabletti otetaan kuukautisten ensimmäisenä päivänä. Sen jälkeen otetaan yksi tabletti päivittäin jatkuvasti mahdollisista vuodoista välittämättä. Uusi pakkaus aloitetaan heti seuraavana päivänä edellisen pakkauksen loputtua.

Cerazette-tablettien käytön aloittaminen

Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä (kuluneen kuukauden aikana)

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

Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen.

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

Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen.

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

Lisätietoja käytöstä imetyksen aikana, katso kohta 4.6.

Käytön aloittaminen siirryttäessä Cerazetteen muusta ehkäisymenetelmästä

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

Cerazette-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteeseen viimeisen vaikuttavaa ainetta sisältävän tabletin ottoa seuraavana päivänä tai emätinrenkaan tai ehkäisylaastarin poistopäivänä. Lisäehkäisyä ei tällöin tarvita. Kaikki nämä ehkäisymenetelmät eivät välttämättä ole saatavilla kaikissa EU-maissa.

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

Vaihto pelkästään progestiinia sisältävästä valmisteesta (minipilleri, injektio, implantaatti tai progestiinia vapauttava kohdunsisäinen ehkäisin (IUS))

Minipillereistä voidaan siirtyä käyttämään Cerazette-tabletteja koska tahansa (implantaatista tai kohdunsisäisestä ehkäisimestä (IUS) niiden poistopäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä).

Tabletin unohtaminen

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

Ohjeet ruuansulatuselimistön häiriöiden varalle

Jos esiintyy vakavia ruuansulatuselimistön häiriöitä, imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja lisäehkäisyä tarvitaan.

Jos 3-4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta esiintyy oksentelua, imeytyminen saattaa olla epätäydellistä. Tällaisissa tapauksissa edellisessä kohdassa ”Tabletin unohtaminen” annetut ohjeet pätevät.

Hoidon seuranta

Ennen hoidon aloittamista potilaalta on otettava tarkat esitiedot. Perusteellinen gynekologinen tutkimus raskauden sulkemiseksi pois on suositeltavaa. Vuotohäiriöt, kuten oligomenorrea ja amenorrea, on tutkittava ennen hoidon aloittamista. Kontrollikäyntien väli riippuu kunkin käyttäjän yksilöllisestä tilanteesta. Jos on mahdollista, että valmisteen käyttö voi vaikuttaa piilevään tai todettuun sairauteen (katso kohta 4.4), kontrollitutkimukset on ajoitettava sen mukaisesti.

Vuotohäiriöitä voi esiintyä Cerazette-tablettien säännöllisestä käytöstä huolimatta. Jos vuotoja esiintyy tiheään ja ne ovat epäsäännöllisiä, on harkittava jotain muuta ehkäisymenetelmää. Jos oireet jatkuvat, elimellinen syy tulisi sulkea pois.

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

Hoito on lopetettava, jos käyttäjä tulee raskaaksi.

Käyttäjälle on kerrottava, että Cerazette ei suojaa HIV-infektioilta (AIDS) eikä muilta sukupuolitaudeilta.

4.3 Vasta-aiheet

- Akuutti laskimopuolen tromboembolinen häiriö
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt vaikea maksasairaus, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- Todetut tai epäillyt maligniteetit, joihin sukupuolihormonit vaikuttavat
- Diagnosoimaton emätinverenvuoto
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Minkä tahansa alla mainitun tilan/riskitekijän ilmetessä on progestiinin käytöstä aiheutuvaa hyötyä punnittava siitä mahdollisesti koituvia haittoja vasten erikseen kunkin naisen kohdalla ja käyttäjän kanssa on keskusteltava asiasta ennen kuin hän päättää Cerazette-tablettien käytön aloittamisesta. Jos jokin näistä sairauksista tai riskitekijöistä ilmaantuu tai pahenee, käyttäjän on otettava yhteys lääkäriin. Lääkäriin tulee tällöin päättää Cerazette-tablettien käytön keskeyttämisestä.

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

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

Pelkästään progestiinia sisältävien ehkäisyvalmisteiden, kuten Cerazetten, käyttäjillä riski on mahdollisesti samaa luokkaa kuin yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä. Pelkästään progestiinia sisältävien ehkäisyvalmisteiden kohdalla tätä ei ole kuitenkaan pitävästi osoitettu. Verrattuna riskiin sairastua rintasyöpään elinaikana on yhdistelmäehkäisytablettien aiheuttama lisäriski pieni. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin yhdistelmäehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut tapaukset. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiltä havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista, ehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista.

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

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

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttö ja tromboemolisten laskimosairauksien (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia) suurentunut riski ovat yhteydessä toisiinsa. Vaikka tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta kun desogestrelä käytetään ehkäisyvalmisteena ilman estrogeeniä, tulee Cerazette-tablettien käyttö lopettaa tromboosin yhteydessä. Cerazette-tablettien käytön lopettamista on harkittava myös leikkaukseen tai sairauteen liittyvän pitkäaikaisen immobilisaation yhteydessä. Naisille, joilla on ollut tromboemolinen sairaus, tulee kertoa tilan uusiutumisen mahdollisuudesta.

Progestiinit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon. Mikään ei kuitenkaan viittaa siihen, että pelkästään progestiinia sisältäviä ehkäisytabletteja käyttävien diabeetikoiden diabeteksen hoito-ohjeita olisi tarpeen muuttaa. Diabeetikoita tulee kuitenkin seurata huolellisesti ensimmäisten käyttökuukausien aikana.

Jos Cerazette-tablettien käytön aikana ilmenee jatkuvaa verenpaineen kohoamista tai jos verenpainelääkitys ei riittävästi alenna verenpainetta, on harkittava Cerazette-tablettien käytön lopettamista.

Cerazette-tablettien käyttö alentaa seerumin estradiolipitoisuutta tasolle, joka vastaa varhaista follikulaarivaihetta. Ei tiedetä onko tällä kliinisesti merkittävää vaikutusta luun tiheyteen.

Perinteiset pelkästään progestiinia sisältävät tabletit eivät suojaa kohdunulkoiselta raskaudelta yhtä hyvin kuin yhdistelmäehkäisytabletit. Tämä johtunee siitä, että minipillereiden käytön aikana esiintyy usein ovulaatioita. Siitä huolimatta, että Cerazette säännönmukaisesti estää ovulaation, on kohdunulkoisen raskauden mahdollisuus otettava huomioon amenorreaan ja vatsakivun erotusdiagnoosissa.

Maksäläiskiä voi tulla varsinkin niille naisille, joilla on ollut maksäläiskiä raskauden aikana. Maksäläiskiä taipuvaisten naisten tulee välttää auringonottoa ja ultraviolettisäteilyä Cerazette-tablettien käytön aikana.

Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu sekä raskauden että sukupuolihormonien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteyttä progestiinin käyttöön ei ole osoitettu: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivimuodostus, porfyria, LED, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema, (perinnöllinen) angioedeema.

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

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

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

Laboratoriokokeet

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä on havaittu, että ehkäisyssä käytettävät steroidit voivat vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esimerkiksi kortikosteroideja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä normaalialueella. Ei ole tiedossa kuinka suuressä määrin tämä ilmenee myös pelkästään progestiinia sisältävien ehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkkeiden vaikutus Cerazetteen

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

Hoito

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

Lyhytaikainen hoito

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

Pitkäaikainen hoito

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

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

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

Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden puhdistumaan

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

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

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

Voimakkaiden CYP 3A4 -estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini) tai kohtalaisten CYP 3A4 -estäjien (esim. flukonatsoli, diltiatseemi, erytromysiini) samanaikainen annostelu voi nostaa progestiinin, mukaan lukien etonogestreelin, desogestreelin aktiivisen metaboliitin, pitoisuutta seerumissa.

Cerazette-valmisteen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Cerazette-tabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos Cerazette-tabletteja käyttävä nainen tulee raskaaksi, tablettien käyttö on lopetettava.

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

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

Imetys

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

Rajoitettuja, pitkäkestoisia tutkimustietoja on saatavilla lapsista, joiden äidit ovat aloittaneet Cerazette-tablettien käytön 4-8 viikkoa synnytyksen jälkeen. Lapset olivat rintaruokinnassa 7 kuukautta ja heitä

seurattiin edelleen 1,5 vuoden (n=32) tai 2,5 vuoden (n=14) ikään asti. Kasvun sekä fyysisen ja psyykkomotorisen kehityksen arvioinnissa ei osoitettu eroja verrattuna lapsiin, joiden äidit käyttivät kohdunsisäistä kuparikierukkaa. Saatavilla oleviin tietoihin perustuen Cerazette-tabletteja voi käyttää imetyksen aikana. Rintaruokinnassa olevien lasten, joiden äidit käyttävät Cerazette-tabletteja, kehitystä ja kasvua tulee kuitenkin seurata huolella.

Hedelmällisyys

Cerazette on tarkoitettu raskauden ehkäisyyn. Tiedot hedelmällisyyden (ovulaation) palautumisesta, katso kohta 5.1.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Cerazette-tableteilla ei ole vaikutusta autolla ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa useimmin raportoitu haittavaikutus on epäsäännölliset vuodot. Jonkinlaista vuotojen epäsäännöllisyyttä on raportoitu ilmenneen 50 %:lle Cerazette-tablettien käyttäjistä. Koska Cerazette estää ovulaation lähes 100-prosenttisesti, toisin kuin muut pelkästään progestiinia sisältävät ehkäisytabletit, epäsäännölliset vuodot ovat yleisempiä kuin muita pelkästään progestiinia sisältäviä ehkäisytabletteja käytettäessä. Vuotovälit voivat lyhentyä 20 - 30 %:lla naisista, 20 %:lla ne taas voivat pidentyä tai vuodot voivat jäädä kokonaan pois. Vuodon kesto voi myös pidentyä. Muutaman kuukauden käytön jälkeen vuotovälit yleensä pidentyvät. Sykliin sopeutumista voidaan helpottaa antamalla tietoa ja neuvontaa sekä vuotopäiväkirjan avulla.

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

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan; yleinen ($\geq 1/100$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$), harvinainen ($< 1/1000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä (MedDRA)*	Haittavaikutuksen yleisyys			
	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Emätintulehdus		
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien angioedeema ja anafylaksia
Psyykkiset häiriöt	Mielialan vaihtelu, masentunut mieliala, alentunut libido			
Hermosto	Päänsärky			
Silmät		Vaikeudet piilolasien käytössä		
Ruuansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudokset	Akne	Alopesia	Ihottuma, nokkosihottuma, kyhmyruusu	

Elinjärjestelmä (MedDRA)*	Haittavaikutuksen yleisyys			
	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen arkuus, epäsäännöllinen vuoto, amenorrea	Kuukautiskivut, munasarjakystat		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys		
Tutkimukset	Painon nousu			

*MedDRA versio 9.0

Cerazetten käytön aikana voi ilmetä vuotoa rinnoista. Harvoja tapauksia kohdunulkoisista raskauksista on raportoitu (katso kohta 4.4). Sen lisäksi perinnöllisen angioedeeman pahenemista saattaa esiintyä (katso kohta 4.4).

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Vakavia yliannostuksen aiheuttamia haittavaikutuksia ei ole raportoitu. Yliannostuksen mahdollisia oireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen emätinverenvuoto. Vastalääkettä ei ole. Hoito on oireenmukainen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkittaessa kahta kiertoa (ovulaatiosta käytettiin määritelmää, että progesteronitaso on suurempi kuin 16 nmol/L viitenä peräkkäisenä päivänä) ovulaation esiintyvyys ITT-ryhmässä (käyttäjä- ja menetelmävirheet yhteensä) oli 1 % (1/103) (95 %:n luottamusväli 0,02 % - 5,29 %). Ovulaatio estyi ensimmäisestä hoitokierrosta alkaen. Kun samassa tutkimuksessa Cerazetten käyttö lopetettiin kahden syklin (56 perättäistä päivää) jälkeen, ovulaatio tapahtui keskimäärin 17 päivän kuluttua (vaihteluväli 7-30 päivää).

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

Cerazette-tablettien Pearl-indeksi on verrattavissa yhdistelmäehkäisytableteilla saatuun Pearl-indeksiin yhdistelmätabletteja käyttävässä väestössä.

Cerazette-hoito alentaa estradiolipitoisuuksia tasolle, joka vastaa varhaista follikulaarivaihetta. Sillä ei ole todettu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia hiilihydraattiaineenvaihduntaan, rasva-aineenvaihduntaan eikä hemostaasiin.

Pediatriset potilaat

Kliinisiä tietoja turvallisuudesta ja tehosta alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Etonogestreelin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on n. 30 tuntia. Kerta-annoksen ja toistuvan annoksen välillä ei ole eroa. Vakaa tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 4 - 5 päivän kuluttua. Etonogestreelin laskimonsisäisen annoksen jälkeen seerumin puhdistuma on n. 10 litraa tunnissa. Etonogestreeli ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja ulosteeseen (suhde 1,5:1) joko vapaana steroidina tai konjugaatteina. Imettäville naisilla etonogestreeli erittyy rintamaitoon; maito/seerumisuhte on 0,37 - 0,55. Näiden tietojen perusteella on arvioitu, olettaen että imeväisen saama äidinmaidon määrä päivässä on 150 ml/kg/vrk, että imeväisen saama etonogestreeliannos vuorokaudessa on 0,01-0,05 mikrog/kg.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Ei ole tehty tutkimuksia munuaissairauden vaikutuksesta desogestreenin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Ei ole tehty tutkimuksia maksasairauden vaikutuksesta desogestreenin farmakokinetiikkaan. Steroidihormonien metabolia voi kuitenkin vähentyä naisilla, joiden maksan toiminta on heikentynyt.

Etniset ryhmät

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa arvioidaan farmakokinetiikkaa etnisillä ryhmillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologisissa tutkimuksissa ei ole tullut esiin muita kuin desogestreenin hormonaalisilla ominaisuuksilla selitettävissä olevia vaikutuksia.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttavalla aineella, etonogestreenillä, on ympäristöriski kaloille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

TABLETTIYDIN

Vedetön kolloidinen piidioksidi

All-*rac*-alfatokoferoli

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Povidoni

Steariinihappo.

KALVOPÄÄLLYSTE

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Talkki

Titaanidioksidi (E171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta. Säilyvyys pussin avaamisen jälkeen: 1 kuukausi.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä läpipainopakkaus alkuperäisessä pussissa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle. Säilytysolosuhteet pussin avaamisen jälkeen, katso kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/alumiini-läpipainopakkaus

Yhdessä läpipainoliuskassa on 28 tablettia.

Läpipainoliuskat on yksittäispakattu alumiinipinnoitteisiin pusseihin. Pahvikotelossa on 1, 3, 6 tai 13 läpipainoliuskaa.

Kaikki pakkauskoot eivät välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Vaikuttavalla aineella, etonogestreeillä, on ympäristöriski kaloille.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13569

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.12.1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.12.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.8.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cerazette 75 mikrogram filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 75 mikrogram desogestrel.

Hjälpämne(n) med känd effekt: en tablett innehåller cirka 55 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Tabletten är vit, rund, bikonvex, Ø 5 mm. På ena sidan är tabletten präglad med KV ovanför 2 och på den andra sidan med ORGANON*.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För att uppnå preventiv effekt måste Cerazette användas enligt anvisningarna (se ”Hur man använder Cerazette” och ”Hur man börjar med Cerazette”).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniska studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniska studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom metabolismen av steroidhormoner kan vara nedsatt hos patienter med svår leversjukdom, är användning av Cerazette hos dessa kvinnor inte indicerad så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till det normala (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Cerazette hos ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Oral användning.

Hur man använder Cerazette

Tabletterna ska tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt så att intervallet mellan två tabletter alltid är 24 timmar. Första tablett tas på menstruationens första blödningsdag. Sedan tas en tablett dagligen kontinuerligt vid samma tidpunkt utan hänsyn till eventuella blödningar. En ny blisterkarta påbörjas direkt dagen efter att man tagit sista tablett ur den föregående blisterkartan.

Hur man börjar med Cerazette

Ingen föregående hormonell preventivmetod (senaste månaden)

Första tablett tas dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (dag 1 är detsamma som den första blödningsdagen). Man kan även börja dag 2-5 under första cykeln men då rekommenderas att en barriärmetod används under de första 7 dagarna av tablettintag.

Efter abort eller missfall i första trimestern

Efter abort i första trimestern rekommenderas att behandlingen påbörjas omedelbart. I detta fall behövs inget kompletterande skydd.

Efter förlossning, abort eller missfall i andra trimestern

Kvinnan ska rekommenderas att börja mellan 21 och 28 dagar efter förlossningen eller efter abort eller missfall i andra trimestern. Vid senare start ska kvinnan rekommenderas att använda kompletterande skydd tills hon tagit en tablett dagligen 7 dagar i följd. Om kvinnan redan har haft samlag, måste graviditet uteslutas innan hon startar med Cerazette eller invänta den första menstruationen.

För mer information om användning under amning se avsnitt 4.6.

Hur man börjar med Cerazette när man byter från en annan hormonell preventivmetod

Byte från en kombinerad hormonell preventivmetod (kombinerade p-piller (COC= combined oral contraceptive), vaginalring eller p-plåster)

Kvinnan bör helst påbörja behandlingen med Cerazette dagen efter den sista tablett innehållande aktiv substans av hennes tidigare kombinerade p-piller eller den dag då hennes vaginalring eller p-plåster avlägsnas. I dessa fall behöver inte något kompletterande skydd användas. Det är inte säkert att alla nämnda preventivmedel finns tillgängliga i alla EU länder.

Kvinnan kan även påbörja behandlingen senast den dag som följer efter det tablettfria, ring- eller plåsterfria intervallet eller dagen efter den sista placebotabletten av hennes tidigare kombinerade p-piller, men då rekommenderas att en barriärmetod används under de första 7 dagarna.

Byte från ett preparat som enbart innehåller gestagen (minipiller, injektion, implantat eller intrauterint preventivmedel (IUS) som frisätter gestagen)

Kvinnan kan byta från minipiller till Cerazette på vilken dag som helst (från implantat eller intrauterint preventivmedel (IUS) på samma dag som dessa avlägsnas, från injektion på samma dag som nästa injektion skulle ha givits).

Hantering vid glömd tablett

Den preventiva säkerheten kan minska om mer än 36 timmar har förflutit mellan två tablettintag. Om kvinnan är mindre än 12 timmar sen med tablettintaget ska den glömda tablett tas så snart detta upptäckts. Därefter tas nästa tablett vid ordinarie tidpunkt. Om kvinnan är mer än 12 timmar sen med tablettintaget bör kompletterande skydd användas under en vecka. Om tabletter glömdes under den första veckan efter initiering av Cerazette och om samlag ägde rum veckan innan tabletterna glömdes, bör möjligheten av en graviditet beaktas.

Råd vid mag-tarmbesvär

Vid svåra mag-tarmbesvär kan det hända att absorptionen inte blir fullständig och kompletterande skydd bör användas. Om kräkningar inträffar inom 3-4 timmar efter tablettintaget är det möjligt att absorptionen inte är tillräcklig. I detta fall bör ovanstående råd, under ”Hantering vid glömd tablett” följas.

Behandlingskontroll

Före förskrivning ska en noggrann anamnesupptagning göras. En grundlig gynekologisk undersökning rekommenderas för att utesluta graviditet.

Menstruationsrubbningsrubbningar såsom oligomenorré och amenorré bör utredas före förskrivning. Intervallen mellan kontrollerna beror på omständigheterna i det enskilda fallet. Om det föreskrivna preventivmedlet kan tänkas påverka latent eller manifest sjukdom (se avsnitt 4.4), måste tidpunkten för kontrollen väljas med hänsyn till detta.

Även om Cerazette tas regelbundet kan blödningsrubbningsrubbningar förekomma. Om blödningarna blir mycket täta och oregelbundna bör någon annan preventivmetod övervägas. Om symtomen kvarstår måste organisk orsak uteslutas.

Hantering av amenorré under behandlingen beror på om tablettorna tagits enligt instruktionerna och kan inkludera graviditetstest.

Behandlingen ska avbrytas om graviditet inträffar.

Kvinnan bör informeras om att Cerazette inte skyddar mot hiv-infektion (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

4.3 Kontraindikationer

- Aktiv venös tromboembolisk sjukdom.
- Pågående eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte har normaliserats.
- Kända eller misstänkta maligniteter känsliga för könshormoner.
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Om något av nedanstående tillstånd/riskfaktorer föreligger ska nyttan med användning av ett gestagen vägas mot den eventuella risken det kan innebära för den enskilda kvinnan. Detta bör diskuteras med kvinnan innan hon börjar använda Cerazette. Om tillståndet försämras eller uppträder för första gången, bör kvinnan kontakta sin läkare. Läkaren avgör då om behandlingen med Cerazette ska avbrytas.

Risken för bröstcancer ökar i allmänhet med stigande ålder. Vid användning av kombinerade p-piller (COC) är risken något ökad för att få en diagnostiserad bröstcancer. Den ökade risken minskar gradvis inom 10 år efter utsättandet och är inte beroende av användningstidens längd, utan av kvinnans ålder vid användandet. Det förväntade antalet diagnostiserade bröstcancerfall per 10 000 kvinnor som använder kombinerade p-piller (upp till 10 år efter avslutad behandling) jämfört med icke-användare under samma period har i respektive åldersgrupp beräknats och presenteras i tabellen nedan.

Åldersgrupp	Förväntade fall bland användare av kombinerade p-piller	Förväntade fall bland icke-användare
16–19 år	4,5	4
20–24 år	17,5	16
25–29 år	48,7	44
30–34 år	110	100
35–39 år	180	160
40–44 år	260	230

Risken för användare av preventivmedel som enbart innehåller gestagen såsom Cerazette kan vara i samma storleksordning som den som associerats med kombinerade p-piller. Bevisen för de

preventivmedel som enbart innehåller gestagen är emellertid svagare. Jämfört med risken för att någon gång i livet få bröstcancer är den ökade risken i samband med kombinerade p-piller liten. De bröstcancerfall som diagnostiserats hos användare av kombinerade p-piller tenderar att vara mindre avancerade än hos dem som inte använt kombinerade p-piller. Den ökade risken hos användare av kombinerade p-piller kan bero på en tidigare diagnos, en biologisk effekt eller på en kombination av dessa.

Eftersom en biologisk effekt av gestagener på levern inte kan uteslutas ska en individuell nytta/riskbedömning göras hos kvinnor med levercancer.

I de fall akut eller kronisk rubbning av leverfunktionen inträffar, bör kvinnan remitteras till en specialist för utredning och rådgivning.

Epidemiologiska studier har visat ett samband mellan användning av kombinerade p-piller och en ökad risk för venös tromboembolism (djup ventrombos och lungemboli). Även om den kliniska betydelsen för detta fynd när desogestrel används som antikonception utan en östrogen komponent är okänd, ska behandlingen med Cerazette avbrytas vid trombos. Avbrytande av behandling med Cerazette bör också övervägas vid långvarig immobilisering på grund av operation eller sjukdom. Kvinnor som tidigare har haft tromboembolisk sjukdom ska upplysas om risken för ett återfall.

Trots att gestagener kan ha effekt på den perifera insulinresistansen och glukostoleransen, finns inga tecken på att man skulle behöva ändra behandlingen hos diabetiker som använder p-piller som enbart innehåller gestagen. Patienter med diabetes ska emellertid noggrant kontrolleras under de första behandlingsmånaderna.

Om ett ihållande högt blodtryck utvecklas vid användning av Cerazette eller om ett signifikant förhöjt blodtryck inte svarar på blodtryckssänkande behandling, bör man överväga att avbryta behandlingen med Cerazette.

Behandling med Cerazette leder till minskade östradiolnivåer i serum, till en nivå som motsvarar tidig föllikelfas. Det är ännu inte känt om denna minskning har någon kliniskt relevant inverkan på bentätheten.

Klassiska p-piller som enbart innehåller gestagen skyddar inte mot extrauterina graviditeter lika bra som kombinerade p-piller. Detta lär bero på att ovulationer ofta förekommer under behandling med minipiller. Trots att Cerazette genomgående hämmar ovulation, bör extrauterin graviditet alltid övervägas som differentialdiagnos hos kvinnor med amenorré eller buksmärtor.

Kloasma kan ibland uppträda, speciellt hos kvinnor som haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör undvika exponering för sol eller ultravioletta strålar under behandling med Cerazette.

Följande tillstånd har rapporterats vid såväl graviditet som vid användning av könshormoner, men man har inte kunnat associera dem med användning av gestagener: gulsot och/eller klåda relaterat till kolestas, gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus (SLE), hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselnedsättning, (ärfeligt) angioödem.

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådås att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Effekten av Cerazette kan minska i samband med glömda tabletter (se avsnitt 4.2), vid mag-tarmbesvär (se avsnitt 4.2), eller samtidiga läkemedel som minskar plasmakoncentrationen av etonogestrel, den aktiva metaboliten av desogestrel (se avsnitt 4.5).

Cerazette innehåller laktos och bör därför inte användas av patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Laboratorie tester

Användning av steroider som ingår i kombinerade p-piller kan påverka vissa laboratorieparametrar, inklusive biokemiska parametrar för lever-, tyreoida-, binjure- och njurfunktion, serumnivåer av (bärrar)proteiner (t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid/lipoproteinfraaktioner), parametrar för kolhydratmetabolismen och parametrar för koagulation och fibrinolys. Dessa förändringar ligger vanligtvis inom normalområdet. Det är inte känt i vilken grad detta även gäller preventivmedel som enbart innehåller gestagen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner

Observera: Man ska kontrollera produktresuméerna för övriga läkemedel som används samtidigt för att identifiera potentiella interaktioner.

Effekten av andra läkemedel på Cerazette

Interaktioner kan inträffa med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner, som kan leda till genombrottsblödningar och/eller utebliven antikonception.

Handhavande

Enzyminduktion kan observeras efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses generellt inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktion kvarstå under ca 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med leverenzyminducerande läkemedel eller (traditionella) växtbaserade läkemedel ska informeras om att effekten av Cerazette kan minska. En barriärmetod ska användas som komplement till Cerazette under hela den tid då läkemedlet intas samt under 28 dagar efter avslutad behandling av det leverenzyminducerande läkemedlet.

Långtidsbehandling

För kvinnor som står på långtidsbehandling med enzyminducerande läkemedel, ska en alternativ preventivmetod som är opåverkad av enzyminducerande läkemedel övervägas.

Substanser som ökar clearance av hormonella preventivmedel (minskad preventiv effekt p.g.a. enzyminduktion) t ex:

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin, efavirenz och möjligen också felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramid, rifabutin och (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Substanser med varierande effekter på clearance av hormonella preventivmedel

Vid samtidig administrering med hormonella preventivmedel, kan många kombinationer av HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir) och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (t.ex. nevirapin) och/eller kombinationer med hepatit C-virus (HCV) läkemedel (t.ex. boceprevir, telaprevir) öka eller minska plasmakoncentrationerna av gestagener. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevanta i vissa fall.

Därför ska man kontrollera produktresuméerna för HIV/HCV läkemedel som används samtidigt för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. Vid tvivel ska en kompletterande barriärmetod användas av kvinnor som behandlas med proteashämmare eller icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare.

Substanser som minskar clearance av hormonella preventivmedel (enzymhämmare)

Samtidig administrering av starka (t.ex. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin) eller måttliga (t.ex. flukonazol, diltiazem, erytromycin) CYP3A4-hämmare kan öka serumkoncentrationer av gestagener, inklusive etonogestrel, den aktiva metaboliten av desogestrel.

Effekten av Cerazette på andra läkemedel

Hormonella preventivmedel kan interagera med metaboliseringen av andra läkemedel. Således kan plasma- och vävnadskoncentrationen av andra aktiva substanser antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Cerazette är inte indicerat under graviditet. Om kvinnan blir gravid under användning av Cerazette ska behandlingen avbrytas.

Djurstudier har visat att mycket höga doser av gestagen kan orsaka maskulinisering av kvinnliga foster.

Omfattande epidemiologiska studier har inte kunnat påvisa någon ökad risk för missbildningar hos barn till kvinnor som har använt kombinerade p-piller innan graviditeten, eller någon teratogen effekt om kombinerade p-piller tagits av misstag under tidig graviditet. Farmakovigilansdata med olika desogestrelinnehållande kombinerade p-piller visar inte heller på någon ökad risk.

Amning

Baserat på kliniska studiedata verkar inte Cerazette påverka bröstmjölkenes produktion eller kvalitet (protein, laktos eller fettkoncentrationer). Emellertid har enstaka rapporter efter godkännande för försäljning beskrivit en minskad bröstmjölksproduktion under användning av Cerazette. Små mängder etonogestrel utsöndras i bröstmjölken. Som en följd av detta kan barnet inta 0,01–0,05 mikrogram etonogestrel per kg kroppsvikt per dag (baserat på ett uppskattat mjölkintag om 150 ml/kg/dag). Liksom andra p-piller med enbart progestogen kan Cerazette användas under amningen.

Begränsad långtidsuppföljning finns tillgänglig för barn vars mammor började använda Cerazette 4 till 8 veckor efter förlossningen. Barnen amrades under 7 månader och följdes upp till 1,5 års ålder (n=32) eller 2,5 års ålder (n=14). Utvärdering av tillväxt och fysisk och psykomotorisk utveckling visade inte på några skillnader jämfört med barn vars mammor använt intrauterin kopparspiral. Baserat på tillgängliga data kan Cerazette användas under amning. Utveckling och tillväxt av ammade barn vars mamma använder Cerazette ska emellertid noggrant följas upp.

Fertilitet

Cerazette är indicerat för att förhindra graviditet. För information om återgång till fertilitet (ovulation), se avsnitt 5.1.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cerazette har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Den vanligaste rapporterade biverkningen i de kliniska studierna är oregelbunden blödning. Någon form av blödningsrubbnings har rapporterats hos upp till 50 % av kvinnor som använder Cerazette. Eftersom Cerazette hämmar ägglossningen så gott som hundra procentigt, till skillnad från andra p-piller som enbart innehåller gestagen, är oregelbundna blödningar mer vanliga än med andra p-piller som enbart innehåller gestagen. Hos 20-30 % av kvinnorna kan blödningarna förväntas bli tätare, medan de hos 20 % kan bli glesare eller helt utebli. Blödningarna kan också ha längre duration. Efter några månaders behandling är det dock vanligt att blödningarna blir glesare. Information, rådgivning och en blödningsdagbok kan förbättra kvinnans acceptans av blödningsmönstret.

De övriga vanligast rapporterade biverkningarna i de kliniska studierna med Cerazette (> 2,5 %) var akne, humörsvängningar, smärtor i bröstet, illamående och viktökning.

Biverkningarna är listade i tabellen nedan.

Alla biverkningar är listade enligt organklass och frekvens: vanliga ($\geq 1/100$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($< 1/1\ 000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem (MedDRA*)	Frekvens av biverkningarna			
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Vaginal infektion		
Immunsystemet				Overkänslighetsreaktioner, inklusive angioödem och anafylaxi
Psykiska störningar	Humörsvängningar, nedstämdhet, nedsatt libido			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			
Ogon		Kontaktlinsintolerans		
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar		
Hud och subkutan vävnad	Akne	Alopeci	Utslag, urtikaria, erythema nodosum	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Smärtor i bröstet, oregelbundna blödningar, amenorré	Dysmenorré, ovariecystor		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet		
Undersökningar	Viktökning			

* MedDRA version 9.0

Vätska från bröstet kan förekomma vid användning av Cerazette. I sällsynta fall har extrauterina graviditeter rapporterats (se avsnitt 4.4). Försämring av ärftligt angioödem kan också förekomma (se avsnitt 4.4).

För kvinnor som använder (kombinerade) p-piller har ett antal (allvarliga) biverkningar rapporterats. Dessa inkluderar venös tromboembolism, arteriell tromboembolism, hormonberoende tumörer (t.ex. levertumörer, bröstcancer) och kloasma. Vissa av dessa beskrivs mer detaljerat i avsnitt 4.4.

Genombrottsblödning och/eller utebliven antikonception kan vara ett resultat av interaktioner mellan andra läkemedel (enzyminducerare) och hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporter om allvarliga, skadliga effekter vid överdos. Symtomen som kan uppträda är illamående och kräkningar samt hos unga flickor även lättare vaginalblödning. Det finns ingen antidot och ytterligare behandling bör vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hormonella antikonceptionella medel för systemiskt bruk, ATC-kod: G03AC09

Verkningsmekanism

Cerazette är ett p-piller med enbart progestogen som innehåller progestogenet desogestrel. Liksom andra p-piller med enbart progestogen kan Cerazette användas av kvinnor som inte kan eller vill använda östrogener. I motsats till traditionella p-piller som enbart innehåller gestagen så uppnås antikonceptionseffekten med Cerazette framför allt genom ovulationshämmning. Andra effekter är bland annat ökad viskositet hos cervixsekretet.

Klinisk effekt och säkerhet

I en studie över 2 cykler (där ovulation definierades som progesteronnivåer högre än 16 nmol/l under 5 på varandra följande dagar) var förekomsten av ovulation 1 % (1/103) med ett 95 % konfidensintervall på 0,02 %-5,29 % i ITT-gruppen (användarfel och metodsvikt). Ovulationshämmning uppnåddes från första behandlingscykeln. I denna studie, när behandlingen med Cerazette avbröts efter 2 cykler (56 dagar utan uppehåll), återkom ovulationen i genomsnitt efter 17 dagar (intervall 7-30 dagar).

I en jämförande effektstudie (där maximalt 3 timmars glömskemarginal tilläts) var den totala ITT Pearl Index för Cerazette 0,4 (95 % konfidensintervall 0,09-1,20) jämfört med 1,6 (95 % konfidensintervall 0,42-3,96) för 30 mikrogram levonorgestrel.

Pearl Index för Cerazette är jämförbart med dem som man finner för kombinerade p-piller i en normalpopulation som använder kombinerade p-piller.

Behandling med Cerazette leder också till en sänkning av östradiolnivåerna, till en nivå som motsvarar tidig follikelfas. Inga kliniskt relevanta effekter på kolhydratmetabolism, lipidmetabolism eller hemostas har observerats.

Pediatrik population

Inga kliniska data finns tillgängliga avseende effekt och säkerhet hos ungdomar under 18 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral dosering av Cerazette absorberas desogestrel snabbt och konverteras till etonogestrel. Under steady-state uppnås maximal serumkoncentration 1,8 timmar efter tablettintag och den absoluta biotillgängligheten av etonogestrel är cirka 70 %.

Distribution

Etonogestrel är bundet till plasmaproteiner till 95,5-99 %, främst till albumin och till en mindre grad till könshormonbindande globulin (SHBG).

Metabolism

Desogestrel metaboliseras via hydroxylering och dehydrogenering till den aktiva metaboliten etonogestrel. Etonogestrel metaboliseras primärt via cytokrom P450 3A (CYP3A) isoenzym och konjugeras därefter med sulfat och glukuronid.

Eliminering

Etonogestrel elimineras med en halveringstid på cirka 30 timmar och det föreligger ingen skillnad vid enstaka eller upprepad dosering. Steady-state-nivåer i plasma nås efter 4-5 dagar. Serumclearance efter intravenös administrering av etonogestrel är cirka 10 l/timme. Utsöndringen av etonogestrel och dess metaboliter, antingen som fri steroid eller som konjugat, sker via urin och feces (förhållandet är 1,5:1). Hos ammande kvinnor utsöndras etonogestrel i bröstmjölken med en mjölk/serumkvot på 0,37-0,55. Baserat på dessa uppgifter och ett beräknat mjölkintag på 150 ml per kg kroppsvikt/dag kan 0,01-0,05 mikrogram/kg etonogestrel komma att överföras till barnet.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Det har inte utförts några studier för att utvärdera effekten av njursjukdom på farmakokinetiken av desogestrel.

Nedsatt leverfunktion

Det har inte utförts några studier för att utvärdera effekten av leversjukdom på farmakokinetiken av desogestrel. Metabolismen av steroidhormoner kan dock vara försämrade hos kvinnor med nedsatt leverfunktion.

Etniska grupper

Inga studier har utförts för att utvärdera farmakokinetiken i olika etniska grupper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier har inte visat på några andra effekter än de som kan förklaras av de hormonella egenskaperna hos desogestrel.

Miljöriskbedömning

Den aktiva substansen etonogestrel innebär en miljörisk för fisk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

TABLETTKÄRNAN

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

All-rac- α -tokoferol

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Povidon

Stearinsyra.

YTTERHÖLJE

Hypromellos

Makrogol 400

Talk

Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år. Hållbarhet i öppnad påse: 1 månad.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara blisterförpackningen i originalpåsen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. För hållbarhet i öppnad påse, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PVC/aluminium.

En blisterkarta innehåller 28 filmdragerade tabletter.

En förpackning innehåller 1, 3, 6 eller 13 kartor separat förpackade i aluminiumlaminatpåsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Den aktiva substansen etonogestrel innebär en miljörisk för fisk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13569

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.12.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 12.12.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.8.2020