

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azalia 75 mikrogrammaa tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mikrogrammaa desogestrelä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 52,34 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 5,5 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”D” ja toisella puolella merkintä ”75”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ehkäisytehon saavuttamiseksi Azalia-tabletteja on käytettävä ohjeiden mukaisesti (ks. ”Miten Azalia-tabletteja käytetään” ja ”Azalia-tablettien käytön aloittaminen”).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Koska steroidihormonien metabolia voi heikentyä vaikeaa maksasairautta sairastavilla potilailla, kyseiset potilaat eivät saa käyttää Azalia-tabletteja ennen kuin maksa-arvot ovat palautuneet normaaleiksi (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Azalia-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Miten Azalia-tabletteja käytetään

Tabletti 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.

Azalia-tablettien käytön aloittaminen

Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä (kuluneen kuukauden aikana)

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

Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

Lisätietoja käytöstä imeytymisen aikana, katso kohta 4.6.

Käytön aloittaminen siirryttäessä Azalia-tabletteihin muusta ehkäisymenetelmästä

Vaihto yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, emätinrenkas tai ehkäisyalaastari)

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

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

Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, ehkäisyruiske,

ehkäisykapseli tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä [hormonikierukka])

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

Tablettien unohtaminen

Valmisteen 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 Azalia-tablettien aloittamisen jälkeen ja käyttäjä on ollut yhdynnässä unohtamista edeltäneen viikon aikana, raskauden mahdollisuus pitää ottaa huomioon.

Ohjeet ruansulatuselimistön häiriöiden varalle

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

Jos 3–4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta esiintyy oksentelua, imeytyminen saattaa olla epätäydellistä. Tässä tapauksessa noudatetaan alakohdassa ”Tablettien unohtaminen” olevia tablettien unohtumista koskevia ohjeita.

Hoidon seuranta

Ennen lääkkeen määräämistä on laadittava huolellinen anamneesi, ja on suositeltavaa tehdä perusteellinen gynekologinen tutkimus raskauden poissulkemiseksi. Vuotohäiriöt kuten oligomenorrea ja amenorrea on tutkittava ennen lääkkeen määräämistä. Kontrollikäyntien väli riippuu kunkin potilaan yksilöllisestä tilanteesta. Jos on mahdollista, että määrättävän valmisteen käyttö voi vaikuttaa pilevään tai todettuun sairauteen (ks. kohta 4.4), kontrollitutkimukset on ajoitettava sen mukaisesti.

Vuotohäiriötä voi esiintyä, vaikka Azala-tabletteja käytettäisiin säännöllisesti. Jos vuoto on hyvin tiheästi toistuvaa ja epäsäännöllistä, on harkittava jonkin muun ehkäisymenetelmän käyttöä. Jos oireet pitkittyvät, elimellinen syy on suljettava pois.

Lääkityksen aikana esiintyvän amenorrean hoito riippuu siitä, onko tabletit otettu ohjeiden mukaisesti. Raskaudesta voi olla tarpeen.

Hoito on lopetettava, jos raskaus alkaa.

Naiselle on kerrottava, että Azala ei suojaa HIV-infektiolta (AIDS) eikä muilta sukupuolitaudeilta.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Minkä tahansa alla mainitun tilan tai riskitekijän ilmetessä on progestiinin käytöstä aiheutuvaa hyötyä punnittava siitä mahdollisesti koituvia haittoja vasten erikseen kussakin tapauksessa, ja käyttäjän kanssa on keskusteltava asiasta, ennen kuin hän päättää Azala-tablettien käytön abittamisesta. Jos jokin näistä tiloista pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on otettava yhteys lääkäriin. Lääkäriin on tällöin päätettävä, pitääkö Azala-tablettien käyttö keskeyttää.

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

Ikäryhmä	Tapauksia odotettavissa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä	Tapauksia odotettavissa ei-käyttäjillä
16–19 vuotta	45	4
20–24 vuotta	175	16
25–29 vuotta	487	44
30–34 vuotta	110	100
35–39 vuotta	180	160
40–44 vuotta	260	230

Vain progestiinia sisältävien ehkäisytablettien, kuten Azala-tablettien, käyttäjien kohdistuva riski on mahdollisesti samaa luokkaa kuin yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä. Vain progestiinia sisältävien ehkäisytablettien kohdalla tätä ei ole kuitenkaan pitävästi osoitettu. Verrattuna riskin 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 diagnosista, ehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista.

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

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

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttö ja tromboembolisten laskimosairauksien (syvä laskinotromboosi ja keuhkoembolia) suurentunut riski ovat yhteydessä toisiinsa. Vaikka tämän havainnon klinistä merkitystä ei tunneta, kun desogestrelä käytetään ehkäisyvalmisteena ilman estrogeeniä, Azalia-tablettien käyttö on opetettava tromboosin yhteydessä.

Azalia-tablettien käytön lopettamista on harkittava myös pitkäaikaisen leikkaukseen tai sairauteen liittyvän immobilisaation yhteydessä.

Naisille, joilla on ollut tromboembolinen sairaus, on kerrottava tilan uusiutumisen mahdollisuudesta.

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.

Vaikka progestiinit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon, pelkästään progestiinia sisältäviä ehkäisytabletteja käyttävien diabeetikkojen hoitoannostusohjeiden muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Diabeetikoita on kuitenkin seurattava huolellisesti ensimmäisten käyttökuukausien aikana.

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

Azalia-tablettien käyttö alentaa seerumin estradiolipitoisuutta tasolle, joka vastaa varhaista folliculaarivaihetta. Ei tiedetä, onko tämä klinisesti 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 Azalia säännönmukaisesti estää ovulaation, on kohdunulkoisen raskauden mahdollisuus otettava huomioon amenorrean ja vatsakivun erotusdiagnostikassa.

Maksaläiskä voi joskus tulla varsinkin niille naisille, joilla on ollut maksaläiskä raskauden aikana. Maksaläiskien tapuvaisten naisten tulee välttää auringonottoa ja ultraviolettisäteilyä Azalia-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, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema, (perinnöllinen) angioedeema.

Azalia-tablettien tehoa voi heikentää tablettien unohtuminen (kohta 4.2), ruuansulatuselimistön häiriö (kohta 4.2) tai samanaikainen lääkitys, joka pienentää desogestrelin aktiivisen metaboliitin, etonogestrelin, pitoisuutta plasmassa (kohta 4.5).

Laboratoriokokeet

Yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä saatujen tietojen perusteella kontraseptiiviset steroidit voivat vaikuttaa tiettyjen laboratoriokokeiden tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esimerkiksi kortikosteroideja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden) pitoisuuteen seerumissa,

hiilihidraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiarvoihin. Muutokset pysyvät yleensä viitealueella. Ei ole tiedossa, missä määrin tätä ilmenee myös pelkkää progestiinia sisältävien ehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä.

Apuaine

Azalia-tabletti sisältää 52,34 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosigalaktoosi-meytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset

Huom. Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin tulee tutustua, jotta mahdolliset yhteisvaikutukset voidaan tunnistaa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Azalia-tabletteihin

Yhteisvaikutuksia voi ilmetä mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkevalmisteiden kanssa. Ne voivat lisätä sukupuolihormonien puhdistumaa ja johtaa läpäisyvuotoihin ja/tai ehkäisyvalmisteen tehon pättämiseen.

Kuinka toimia Entsyymi-induktio voi ilmetä muutaman hoitopäivän kuluttua. Maksimaalinen entsyymi-induktio havaitaan yleensä muutaman viikon kuluessa. Lääkehoidon lopettamisen jälkeen entsyymi-induktio voi jatkua vielä noin 4 viikon ajan.

Lyhytaikainen hoito

Maksaentsyymejä indusioivia lääkevalmisteita tai rohdosvalmisteita käyttäville naisille on kerrottava, että Azalia-tablettien teho saattaa heiketä. Azalia-tablettien lisäksi on käytettävä estemenetelmää. Estemenetelmää on käytettävä koko samanaikaisen lääkehoidon ajan sekä 28 päivän ajan maksaentsyymejä indusoivan lääkevalmisteen käytön lopettamisen jälkeen.

Pitkäaikainen hoito

Jos nainen käyttää pitkäaikaisesti entsyymejä indusoivaa lääkevalmistetta, on harkittava ehkäisy menetelmä vaihtoehtoa, johon entsyymejä indusioivat lääkevalmisteet eivät vaikuta.

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden puhdistumaa suurettavat lääkeaineet (ehkäisytehon heikentyminen entsyymi-induktion vuoksi), esim:

Barbituraatit, bosentaani, karbamatsapiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini, efavirentsi sekä mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatsapiini, topiramaatti, rifabutiini ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden puhdistumaan vaihtelevasti vaikuttavat lääkeaineet

Monet HIV-proteaasineestäjien (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri) ja ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (esim. nevirapiini) yhdistelmät ja/tai HCV-lääkkeiden (esim. bosepreviiri, telapreviiri) yhdistelmät voivat suurentaa tai pienentää progestiinin pitoisuutta plasmassa, kun niitä käytetään hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa. Näiden muutosten nettovaikutus voi joissain tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tästä syystä on perehdyttävä samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenvetoon mahdollisten yhteisvaikutusten ja mahdollisten niihin liittyvien suositusten osalta. Jos on aihetta epäilyyn, proteaasineestäjää tai ei-nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää käyttävän naisen on käytettävä lisäksi jotakin estemenetelmää.

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden puhdistumaa pienentävät lääkeaineet (entsyymi-inhibiittorit)

Progestiinin (myös desogestreelin aktiivisen metaboliitin, etonogestreelin) pitoisuudet seerumissa saattavat suurentua, jos samanaikaisesti käytetään vahvoja (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini) tai keskivahvoja (esim. flukonatsoli, diltiatseemi, erytromysiini) CYP3A4:n estäjiä.

Azalia-tablettien vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet saattavat vaikuttaa muiden lääkkeiden metaboliaan. Muiden vaikuttavien aineiden pitoisuudet plasmassa ja kudoksessa voivat siis joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Azalia-tabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi Azalia-hoidon aikana, tablettien ottaminen pitää lopettaa.

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

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

Imetys

Kliinisestä tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella Azalia-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 Azalia-valmistetta käytettäessä. Pieniä määriä etonogestreeiliä erittyy rintamaitoon. Tämän vuoksi lapsi voi saada 0,01–0,05 mikrogrammaa etonogestreeiliä painokiloa kohti päivässä (kun lapsi imee rintamaitoa arviolta 150 ml/kg/päivä). Muiden pelkästään progestogeenia sisältävien ehkäisytablettien tavoin Azalia-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Pitkäkestoisia tutkimustietoja on jonkin verran lapsista, joiden äidit aloittivat 75 mikrogramman desogestreeilitablettien käytön 4.–8. viikolla synnytyksen jälkeen. Lapset olivat rintaruokinnassa 7 kuukauden ajan, ja heitä seurattiin 1,5 ikävuoteen (n = 32) tai 2,5 ikävuoteen (n = 14) asti. Kasvun sekä fyysisen ja psykomotorisen kehityksen arvioinnissa ei osoitettu eroja verrattuna lapsiin, joiden äidit käyttivät kohdunsisäistä kuparikierukkaa.

Saavilla olevien tietojen perusteella Azalia-tabletteja voi käyttää imetyksen aikana. Rintaruokinnassa olevien lasten kehitystä ja kasvua tulee kuitenkin seurata huolella, jos heidän äitinsä käyttävät Azalia-tabletteja.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa useimmin raportoitu haittavaikutus on epäsäännölliset vuodot. Jonkinlaista vuotojen epäsäännöllisyyttä on raportoitu ilmenneen 50 %:lle 75 mikrogramman desogestreeilitablettien käyttäjistä. Koska desogestreeeli estää ovulaation lähes 100-prosenttisesti toisin kuin muut pelkästään progestiinia sisältävät ehkäisytabletit, epäsäännölliset vuodot ovat yleisempää kuin muita pelkkää progestiinia sisältäviä ehkäisytabletteja käytettäessä. Vuotovälit voivat lyhentyä 20–30 %:lla naisista, kun taas 20 %:lla ne voivat pidentyä tai vuodot voivat jäädä kokonaan pois. Vuodon kesto voi myös pidentyä.

Muutaman kuukauden käytön jälkeen vuotovälit yleensä pidentyvät. Vuotorytmien sopeutumista voidaan helpottaa antamalla tietoa ja neuvontaa sekä vuotopäiväkirjan avulla.

75 mikrogramman desogestreetableteilla 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutusten yleisyys			
	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Emätintulehdus		
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyysoireet, mukaan lukien angioedeema ja anafylaksia
Psyykkiset häiriöt	Mielialan vaihtelu Masentunut mieliala Libidon heikkeneminen			
Hermosto	Päänsärky			
Silmät		Proteiinien sietokyvyttömyys		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudus	Akne	Hiustenlähtö	Ihottuma, urtikaria, kyhmyruusu	
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen arkuus, epäsäännöllinen kuukautisvuoto, amenorrea	Dysmenorrea, munasarjakystat		
Yleisoireet ja antopakassa todettavat haitat		Väsymys		
Tutkimukset	Painonnousu			

Azala-tablettien käytön aikana voi ilmetä vuotoa rinnoista. Harvoja tapauksia kohdunulkaisista 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.

Muiden lääkkeiden (entsyymi-induktorien) ja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden yhteisvaikutuksista voi seurata läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisyvalmisteen tehon pettäminen (ks. kohta 4.5).

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

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. Antidoottia ei ole, ja jatkohoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, Progestiinit, ATC-koodi: G03AC09

Vaikutusmekanismi

Azalia on pelkästään progestogeenia sisältävä ehkäisytabletti, joka sisältää desogestreeli-nimistä progestogeenia. Muiden pelkästään progestogeenia sisältävien ehkäisytablettien tavoin Azalia-valmistetta voivat käyttää ne naiset, jotka eivät voi tai halua käyttää estrogeeneja. Toisin kuin perinteisten pelkkää progestiinia sisältävien ehkäisytablettien teho, Azalia-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 75 mikrogramman desogestreelitablettien 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) desogestreelin ITT-Pearl-indeksi oli 0,4 (95 %n luottamusväli 0,09–1,20) ja 30 mikrogramman levonorgestreenin 1,6 (95 %n luottamusväli 0,42–3,96).

75 mikrogramman desogestreelitablettien Pearl-indeksi on verrattavissa yhdistelmäehkäisytableteilla saatuun Pearl-indeksiin yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävässä väestössä.

Desogestreelihoidon 75 mikrogramman tableteilla alentaa seerumin estradiolipitoisuutta tasolle, joka vastaa varhaista folliculaarivaihetta. Sillä ei ole todettu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia hiilihydraattineenvaihduntaan, rasva-aineenvaihduntaan eikä hemostaasiin.

Pediatriset potilaat

Kliinisiä teho- ja turvallisuustietoja valmisteen käytöstä alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Azalia-valmisteen oraalisen annon jälkeen desogestreeeli imeytyy nopeasti ja muuttuu etonogestreeeliksi. Vakaassa tilassa huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1,8 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta, ja etonogestreeelin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on n. 70 %.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Etonogestreeelin keskimääräinen eliminaation puolintumisaika on n. 30 tuntia. Kerta-annoksen ja toistuvan annon välillä ei ole eroa. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 4–5 päivän kuluttua. Etonogestreeelin laskimonsisäisen annon jälkeen seerumin puhdistuma on n. 10 litraa tunnissa. Etonogestreeeli ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja ulosteeseen (suhde 1,5:1) joko vapaana steroidina tai konjugaatteina. Imettävillä naisilla etonogestreeeli erittyy rintamaitoon; maito/seerumisuhde on 0,37–0,55. Jos imeväisen saama äidinmaidon määrä päivässä on 150 ml/kg/vrk, näiden tietojen perusteella on arvioitu, että imeväisen saama etonogestreeeliansos vuorokaudessa on 0,01–0,05 mikrog/kg.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairauden vaikutusta desogestreeelin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Maksan vajaatoiminta

Maksasairauden vaikutusta desogestreeelin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. 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 desogestreeelin hormonaalisilla ominaisuuksilla selitettävissä olevia vaikutuksia.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttavaan aineeseen, etonogestreeeliin, liittyy kaloihin kohdistuva ympäristöriski.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

laktoosimonohydraatti
perunatärkkelys povidoni
K-30
vedetön kolloidinen pidioksidi
steariinihappo
all-rac- α - tokoferoli

Tabletin päällyste:
polyvinyylialkoholi
titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3000
talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaus tyyppi ja pakkaus koot

Azalia kalvopäällysteiset tabletit on pakattu läpinäkyvästä, kovasta PVC/PVDC-alumiinifoliosta valmistettuun läpipainopakkaukseen. Kukaan läpipainopakkaus on laminoidussa alumiinipussissa. Pusseissa olevat läpipainopakkaukset on pakattu kartonkipakkaukseen, joka sisältää pakkausesiösten ja säilytuspussin.

Pakkauskoöt: 1 x 28, 3 x 28, 6 x 28, 13 x 28 kalvopäällysteistä tablettia
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103, Budapest
Unkari

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28500

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.03.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.01.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azalia 75 mikrogram filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 75 mikrogram desogestrel.

Hjälpämne med känd effekt: 52,34 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vita eller nästan vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter som är cirka 5,5 mm i diameter, med "D" präglad på ena sidan och "75" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För att uppnå preventiv effekt måste Azalia användas enligt anvisningarna (se "Hur man tar Azalia" och "Hur man börjar med Azalia").

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniska studier har utförts med patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

Oral användning.

Hur man tar Azalia

Tabletterna måste tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt så att intervallet mellan två tabletter alltid är 24 timmar. Den första tabletten ska tas på menstruationsblödningens första dag. Därefter ska en tablett tas fortlöpande varje dag, utan hänsyn till eventuell blödning. Ett nytt blister ska påbörjas direkt

dagen efter den sista tablettens tagits från det tidigare blistret.

Hur man börjar med Azalia

Ingen föregående hormonell preventivmetod (under den senaste månaden)

Tablettintaget ska påbörjas dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (dag 1 är menstruationsblödningens första dag). Det är tillåtet att börja dag 2–5, men under den första cykeln rekommenderas användning av en ytterligare barriärmetod under tablettintagets första 7 dagar.

Efter abort i den första trimestern

Efter abort i den första trimestern bör tablettintaget påbörjas omedelbart. I sådant fall behövs ingen ytterligare preventivmetod.

Efter förlossning eller abort i den andra trimestern

Kvinnan ska rekommenderas att börja mellan 21 och 28 dagar efter förlossningen eller efter abort i andra trimestern. Vid senare start ska kvinnan rekommenderas att använda en kompletterande barriärmetod under tablettintagets första 7 dagar. Om samlag redan har ägt rum måste graviditet uteslutas innan kvinnan börjar använda Azalia, alternativt den första menstruationen inväntas.

För mer information för ammande kvinnor se avsnitt 4.6.

Så här påbörjas Azalia vid byte från andra preventivmetoder

Byte från en kombinerad hormonell preventivmetod (kombinerat p-piller, vaginalring eller plåster)

Kvinnan bör helst påbörja intaget av Azalia dagen efter den sista aktiva tablettens (den sista tablettens som innehåller aktiv substans) av hennes tidigare kombinerade p-piller eller den dag vaginalringen eller plåstret tas bort. I dessa fall är det inte nödvändigt att använda en ytterligare preventivmetod. Det är inte säkert att alla preventivmetoder finns tillgängliga i alla EU-länder.

Kvinnan kan också starta senast dagen efter det vanliga tablettfria intervallet, plåsterfria intervallet, ringfria intervallet eller placebotabletten av hennes tidigare kombinerade hormonella preventivmetod, men under den första cykeln rekommenderas användning av en ytterligare barriärmetod under tablettintagets första 7 dagar.

Byte från en metod som bara innehåller gestagen (minipiller, injektion, implantat eller ett intrauterint system [IUS] som frisätter gestagen)

Kvinnan kan byta på vilken dag som helst från minipiller (från ett implantat eller IUS den dag det tas bort, från en injektion samma dag som nästa injektion skulle ha administrerats).

Hantering av glömd tablett

Den preventiva säkerheten kan vara nedsatt om det har gått mer än 36 timmar mellan två tabletter. Om tablettintaget är mindre än 12 timmar försenat, ska kvinnan ta den glömda tablettens så snart hon kommer ihåg det, och nästa tablett ska tas vid ordinarie tidpunkt. Om det har gått mer än 12 timmar, ska kvinnan använda en ytterligare preventivmetod de följande 7 dagarna. Om kvinnan har glömt tabletterna under den första veckan efter initiering av Azalia och samlag har ägt rum veckan innan de glömda tabletterna, ska risken för graviditet övervägas.

Råd vid mag-tarmbesvär

Vid svåra mag-tarmbesvär kan absorptionen bli ofullständig och en ytterligare preventivmetod behövas.

Om kräkningar uppstår inom 3–4 timmar efter tablettintaget, är det möjligt att absorptionen inte är tillräcklig. I sådana fall bör råden om glömda tabletter som ges under rubriken ”Hantering av glömd tablett” följas.

Behandlingskontroll

Före förskrivning rekommenderas en noggrann anamnesupptagning och en grundlig gynekologisk undersökning, varvid graviditet utesluts. Menstruationsstörningar såsom oligomenorré och amenorré bör utredas före förskrivning. Intervallen mellan kontrollerna beror på omständigheterna i det enskilda fallet. Om preparatet kan tänkas påverka latent eller manifesterad sjukdom (se avsnitt 4.4), måste

tidpunkten för kontrollundersökningen väljas med hänsyn till detta.

Trots att Azalia tas regelbundet kan menstruationsstörningar förekomma. Om blödningarna blir mycket täta och oregelbundna bör någon annan preventivmetod övervägas. Om symtomen kvarstår måste organisk orsak uteslutas.

Åtgärder vid amenorré under behandlingen beror på om tablettorna tagits enligt instruktionerna och kan inkludera graviditetstest.

Behandlingen skall avbrytas om graviditet inträffar.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Om kvinnan har något av de tillstånd eller någon av de riskfaktorer som anges nedan, ska nyttan med användning av gestagen vägas mot eventuella risker för varje enskild kvinna och diskuteras med kvinnan innan hon bestämmer sig för att börja använda Azalia. I händelse av försämring eller debut av något av dessa tillstånd, ska kvinnan kontakta läkare. Läkaren ska sedan bestämma om hon måste sluta använda Azalia.

Risken för bröstcancer ökar i allmänhet med stigande ålder. Vid användning av kombinerade p-piller är risken för bröstcancer något högre. Den ökade risken minskar successivt inom 10 år efter utsättande av kombinerade p-piller och har inget samband med användningstidens längd, utan med åldern på kvinnan som använder kombinerade p-piller. Det förväntade antalet fall per 10 000 kvinnor som använder kombinerade p-piller (upp till 10 år efter utsättandet) jämfört med icke-användare över samma period har beräknats för respektive åldersgrupper och visas 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 bara innehåller gestagen, t.ex. Azalia, har eventuellt samma omfattning som den som förknippas med kombinerade p-piller. Bevisen för preventivmedel som bara innehåller gestagen är dock mindre tydliga. Jämfört med risken för att någon gång i livet få bröstcancer är den ökade risken som förknippas med kombinerade p-piller liten. De fall av bröstcancer som diagnostiserats hos användare av kombinerade p-piller tenderar att vara mindre avancerade än hos dem som inte har använt kombinerade p-piller. Den ökade risken hos användare av kombinerade p-piller kan bero på en tidigare diagnos, biologiska effekter av p-pillet eller en kombination av båda.

Eftersom en biologisk effekt av gestagener på levercancer inte kan uteslutas bör en individuell nytta-

/riskbedömning göras hos kvinnor med levercancer.

När akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen uppkommer, bör kvinnan remitteras till en specialist för undersökning och rådgivning.

I epidemiologiska undersökningar har användande av kombinerade p-piller associerats med en ökad risk för venös tromboembolism (djup ventrombos och lungemboli). Den kliniska relevansen vid användning av preventivmedel som enbart innehåller desogestrel, dvs. saknar östrogen komponent, är okänd. Azalia ska dock sättas ut i händelse av trombos.

Utsättande av Azalia bör också övervägas vid långvarig immobilisering på grund av operation eller sjukdom.

Kvinnor med anamnes på tromboemboliska sjukdomar ska upplysas om risken för återfall.

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.

Även om gestagener kan ha effekt på perifer insulinresistens och glukostolerans finns inga belägg för behov av ändrad behandlingsregimen hos diabetiker som använder p-piller som bara innehåller gestagen. Diabetiker bör dock kontrolleras noggrant under de första månader de använder p-piller.

Om en ihållande blodtrycksökning utvecklas vid användning av Azalia, eller om blodtryckssänkande behandling inte signifikant sänker blodtrycket, bör man överväga att avbryta behandlingen med Azalia.

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

Det skydd som traditionella p-piller som bara innehåller gestagen ger mot ektopiska graviditeter är inte lika bra som för kombinerade p-piller, vilket har förknippats med frekventa ovulationer vid behandling med p-piller som bara innehåller gestagen. Trots att Azalia hämmar ovulation bör ektopisk graviditet beaktas, om kvinnan får amenorré eller buksmärta.

Kloasma kan förekomma i enstaka fall, speciellt hos kvinnor som haft kloasma under graviditet. Kvinnor med tendens till kloasma ska undvika exponering för solljus och ultraviolett strålning vid användning av Azalia.

Följande tillstånd har rapporterats både vid graviditet och vid användning av könshormoner, men ett samband med användning av gestagener har inte fastställts: gulsot och/eller pruritus i samband med kolestas, gallstensbildning, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselnedsättning, (ärflikt) angioödem.

Effekten av Azalia kan vara nedsatt vid glömda tabletter (se avsnitt 4.2), mag-tarmbesvär (se avsnitt 4.2) eller vid samtidig användning av läkemedel som minskar plasmakoncentrationen av etonogestrel, den aktiva metaboliten av desogestrel (se avsnitt 4.5).

Laboratorieprover

Data från användning av kombinerade p-piller har visat att steroider som ingår i dessa kan påverka resultaten av vissa laboratorieanalyser, däribland biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, serumnivåerna av (transport)proteiner (t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid-/lipoproteinfraktioner), parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Dessa förändringar ligger vanligtvis inom normalintervallet. I vilken omfattning detta även gäller p-piller som bara innehåller gestagen är inte känt.

Hjälpämne

Azalia tablett innehåller 52,34 mg laktos (som laktosmonomhydrat). Patienter med något av följande

sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner

Observera: Produktresuméerna för andra samtidigt använda läkemedel ska kontrolleras för att identifiera potentiella interaktioner.

Effekter av andra läkemedel på Azalia

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, vilket kan resultera i ökat clearance av könshormoner och leda till genombrottsblödning och/eller utebliven antikonception.

Hantering

Enzyminduktion kan ses efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligen inom några veckor. Efter avslutad läkemedelsbehandling kan enzyminduktion kvarstå i cirka 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med leverenzyminducerande läkemedel eller växtbaserade läkemedel ska informeras om att effekten av Azalia kan vara nedsatt. En barriärmetod ska användas i tillägg till Azalia. Barriärmetod måste användas under hela den samtidiga läkemedelsbehandlingen samt i ytterligare 28 dagar efter avslutad behandling med det leverenzyminducerande läkemedlet.

Långtidsbehandling

För kvinnor som får långtidsbehandling med enzyminducerande läkemedel ska en alternativ preventivmetod som inte påverkas av enzyminducerande läkemedel övervägas.

Substanser som ökar clearance av hormonella preventivmedel (minskar den preventiva effekten genom enzyminduktion) t.ex.

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin, efavirenz och möjligen också felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramid, rifabutin och 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 hämmare av omvänt transkriptas (t.ex. nevirapin) och/eller kombinationer med HCV-läkemedel (t.ex. boceprevir, telaprevir) öka eller minska plasmakoncentrationen av gestagener. Den totala effekten av dessa förändringar kan i vissa fall vara kliniskt relevant.

Därför ska produktresuméerna för HIV/HCV-läkemedel som används samtidigt kontrolleras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. Om tvekan råder, ska kvinnor som tar proteashämmare eller icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas använda en kompletterande barriärmetod.

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 serumkoncentrationen av gestagener (bl.a. etonogestrel, den aktiva metaboliten av desogestrel).

Effekter av Azalia på andra läkemedel:

Hormonella preventivmedel kan påverka metabolismen av andra läkemedel. Koncentrationer av andra aktiva substanser i plasma och vävnader kan således antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Azalia är inte indicerat vid graviditet. Om kvinnan blir gravid under behandling med Azalia ska tablettintaget sättas ut.

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

Omfattande epidemiologiska studier har varken visat en ökad risk för missbildning hos barn till kvinnor som använt kombinerade p-piller före graviditeten eller en teratogen effekt om kombinerade p-piller av misstag använts tidigt under graviditeten. Farmakovigilansdata från olika kombinerade p-piller som innehåller desogestrel indikerar inte heller någon ökad risk.

Amning

Baserat på kliniska studiedata verkar inte Azalia påverka bröstmjölken produktions eller kvaliteten (protein, laktos eller fettkoncentrationer). Emellertid har enstaka rapporter efter godkännande för försäljning beskrivit en minskad bröstmjölksproduktion under användning av Azalia. Små mängder etonogestrel utsöndras i bröstmjölken. Därför 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 Azalia användas under amningen.

Begränsade långvariga uppföljningsdata finns för barn, vars mammor började använda desogestrel 75 mikrogram tabletter under den 4:e till 8:e veckan efter förlossningen. Barnen amrades i 7 månader och följdes upp till 1,5 (n = 32) eller 2,5 (n = 14) års ålder. Bedömning av tillväxt och fysisk och psykomotorisk utveckling tydde inte på några skillnader jämfört med ammande barn, vars mammor använde kopparspiral.

Baserat på tillgängliga data kan Azalia användas under amning. Utveckling och tillväxt av ammande barn vars mamma använder Azalia ska däremot noggrant följas upp.

Fertilitet

Azalia 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

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

4.8 Biverkningar

Den vanligast rapporterade biverkningen i kliniska studier är oregelbundna blödningar. Någon form av oregelbunden blödning har rapporterats hos upp till 50 % av kvinnorna som använder desogestrel 75 mikrogram tabletter. Eftersom desogestrel hämmar ovulation till nästan 100 %, till skillnad från andra p-piller som bara innehåller gestagen, är oregelbundna blödningar vanligare än med andra p-piller som bara innehåller gestagen. Hos 20–30 % av kvinnorna kan blödningarna bli tätare, medan de hos 20 % kan bli glesare eller helt utebli. Vaginalblödningarna kan också pågå längre.

Efter några månaders behandling tenderar blödningarna att bli glesare. Information, rådgivning och en blödningsdagbok kan öka kvinnans acceptans av blödningsmönstret.

De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska studier med desogestrel 75 mikrogram tabletter (> 2,5 %) var akne, humörförändringar, bröstsmärta, illamående och viktökningar. Biverkningarna visas i tabellen nedan.

Alla biverkningar är listade efter organsystem och frekvens; vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkningsfrekvens
--------------------	----------------------------

(MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Vaginal infektion		
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner, inklusive angioödem och anafylaxi
Psykiska störningar	Humörförändringar Sänkt stämningsläge Nedsatt libido			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			
Ögon		Intolerans mot kontaktlinser		
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar		
Hud och subkutan vävnad	Akne	Alopeci	Utslag, urtikaria, erythema nodosum	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstmärta, oregelbunden blödning, amenorré	Dysmenorré, ovariecysta		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet		
Undersökningar	Viktökning			

Utsöndring från bröstet kan förekomma vid användning av Azalia. I sällsynta fall har ektopiska graviditeter rapporterats (se avsnitt 4.4). Dessutom kan försämring av ärftligt angioödem förekomma (se avsnitt 4.4).

Hos kvinnor som använder (kombinerade) p-piller har ett antal (allvarliga) biverkningar rapporterats. Dessa inkluderar venösa tromboemboliska sjukdomar, arteriella tromboemboliska sjukdomar, hormonberoende tumörer (t.ex. levertumörer, bröstcancer) och kloasma. Vissa av dessa diskuteras 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 direkt till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av allvarliga, skadliga effekter av överdosering har rapporterats. Symtom som kan uppträda är

illamående, kräkningar och, hos unga flickor, lätt vaginalblödning. Det finns inga antidoter och behandlingen ska vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Azalia är ett p-piller med enbart progestogen som innehåller progestogenet desogestrel. Liksom andra p-piller med enbart progestogen kan Azalia användas av kvinnor som inte kan eller vill använda östrogener. Till skillnad från traditionella p-piller som bara innehåller gestagen utövar Azalia sin preventiva effekt i huvudsak genom ovulationshämning. Andra effekter inkluderar ökad viskositet på slemmet i cervix.

Klinisk effekt och säkerhet

I en studie över 2 cykler (där ovulation definierades som en gestagennivå som översteg 16 nmol/l 5 dagar i rad) var förekomsten av ovulation 1 % (1/103) (95 % konfidensintervall 0,02 %–5,29 %) i ITT-gruppen (användar- och metodfel). Ovulationshämning uppnåddes från den första cykeln. När desogestrel 75 mikrogram tabletter i den här studien sattes ut efter 2 cykler (56 dagar i rad), inträffade ovulation i genomsnitt efter 17 dagar (intervall 7–30 dagar).

I en jämförande effektstudie (som tillät en maxtid på 3 timmar för glömda p-piller) var totalt ITT Pearl-Index för desogestrel 75 mikrogram tabletter 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 desogestrel 75 mikrogram tabletter är jämförbart med det som ses för kombinerade p-piller hos den allmänna population som använder p-piller.

Behandling med desogestrel 75 mikrogram tabletter leder till minskade östradiolnivåer, till en nivå som motsvarar tidig follikelfas. Inga kliniskt relevanta effekter på kolhydratmetabolism, lipidmetabolism och hemostas har observerats.

Pediatrik population

Det saknas kliniska data om säkerhet och effekt för ungdomar under 18 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral dosering av Azalia absorberas desogestrel snabbt och omvandlas till etonogestrel. Vid steady-state uppnås maximala serumnivåer 1,8 timmar efter tablettintag och den absoluta biotillgängligheten av etonogestrel är cirka 70 %.

Distribution

Etonogestrel är till 95,5–99 % bundet till serumproteiner, i huvudsak till albumin och till en mindre omfattning till könshormonsbindande 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 genomsnittlig halveringstid på cirka 30 timmar, utan skillnad mellan enkel eller upprepad dosering. Steady-state-nivåer i plasma uppnås efter 4–5 dagar. Serumclearance

efter intravenös administrering av etonogestrel är cirka 10 l/timme. Utsöndring av etonogestrel och dess metaboliter, antingen som fri steroid eller som konjugat, sker via urin och feces (kvot 1,5:1). Hos ammande kvinnor utsöndras etonogestrel i bröstmjolk med en mjolk/serumkvot på 0,37–0,55. Baserat på dessa data och ett uppskattat mjolkintag på 150 ml/kg/dag, kan 0,01–0,05 mikrogram etonogestrel per kg kroppsvikt och dag intas av det ammade barnet.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts för att utvärdera effekten av njursjukdom på farmakokinetiken av desogestrel.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts för att utvärdera effekten av leversjukdom på farmakokinetiken av desogestrel. Metabolismen av steroidhormoner kan dock vara försämrad hos kvinnor med nedsatt leverfunktion.

Etniska grupper

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier visade inga andra effekter än de som kan förklaras från de hormonella egenskaperna hos desogestrel.

Miljöriskbedömning

Den aktiva substansen etonogestrel innebär en miljörisk för fisk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

laktosmonohydrat
potatisstärkelse
povidon K-30
kolloidal vattenfri kiseldioxid
stearinsyra
all-rac alfa-tokoferol

Dragering:

polyvinylalkohol
titandioxid (E171)
makrogol 3000
talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Azalia filmdragerade tabletter är förpackade i ett blister av transparent, hård PVC/PVDC-aluminiumfolie. Varje blister finns i en laminerad aluminiumdospåse. Blistren i dospåsar är förpackade i en kartong med en bipacksedel och ett förvaringsetui.

Förpackningsstorlekar: 1 x 28, 3 x 28, 6 x 28, 13 x 28 filmdragerade tabletter
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.
Gyömrói út 19-21
1103, Budapest
Ungern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28500

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.03.2011
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.01.2022