

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Midiana 0,03 mg / 3 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 0,03 mg etinyliestradiolia ja 3 mg drospirenonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 48,17 mg laktoosimonohydraattia ja 0,070 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti. Toisella puolella merkintä ”G63”, toisella puolella ei mitään merkintää.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa: suun kautta

Annostus

Miten Midiana-tabletteja otetaan

Tabletit pitää ottaa joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kera, läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä. Tabletteja otetaan yksi päivässä 21 peräkkäisen päivän ajan. Ennen uuden pakkauksen aloittamista pidetään 7 päivän tauko, jonka aikana tulee yleensä tyhjennysvuoto. Vuoto alkaa yleensä 2–3 päivän kuluttua viimeisen tabletin ottamisesta eikä välttämättä ole päättynyt ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

Midiana-tablettien käytön aloittaminen

- *Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana)*

Tablettien ottaminen pitää aloittaa luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (eli ensimmäisenä vuotopäivänä).

- *Vaihto toisesta hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (ehkäisytabletit, -rengas tai -laastari)*

Midiana-tablettien käyttö tulee aloittaa mieluiten seuraavana päivänä aiemman yhdistelmäehkäisytablettipakkauksen viimeisen vaikuttavia aineita sisältävän tabletin otosta, mutta viimeistään aiempien yhdistelmäehkäisytablettien tavanomaista tablettitaukoa tai lumetablettijaksoa seuraavana päivänä. Ehkäisyrenkaan tai -laastarin käytön jälkeen Midiana-tablettien käyttö tulee aloittaa mieluiten ehkäisyrenkaan tai -laastarin poistopäivänä, mutta viimeistään sinä päivänä, kun seuraava ehkäisyrengas tai -laastari pitäisi asettaa.

- *Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, ehkäisyinjektio, ehkäisyimplantaatti) tai progestiinia vapauttavasta hormonikierukasta*

Pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisytablettista voidaan siirtyä milloin tahansa (ehkäisyimplantaatista tai hormonikierukasta sen poistopäivänä, ehkäisyinjektiosta seuraavana injektiopäivänä), mutta kaikissa tapauksissa käyttäjää on neuvottava käyttämään lisäksi estemenetelmää ensimmäisten 7 tablettipäivän ajan.

- *Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*

Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti, eikä lisäehkäisyä tarvita.

- *Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*

Käyttäjää on kehoitettava aloittamaan Midiana-tablettien käyttö 21–28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, käyttäjää tulee kehottaa käyttämään lisäksi jotain estemenetelmää ensimmäisten 7 päivän ajan. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskaus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aloittamista, tai hänen on odotettava ensimmäisten kuukautisten alkamista.

Käyttö imetyksen aikana, ks. kohta 4.6.

Tablettien unohtaminen

Jos tabletin unohtamisesta on alle 12 tuntia, ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Tabletti otetaan heti muistettaessa, ja muut tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletin unohtamisesta on yli 12 tuntia, ehkäisyteho voi olla heikentynyt. Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

1. Tablettien ottamista ei pidä koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivoisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Tämän perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

- *Viikko 1*

Viimeinen unohtunut tabletti pitää ottaa heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Seuraavien 7 päivän ajan pitää lisäksi käyttää estemenetelmää (kuten kondomia). Jos nainen on ollut yhdynnässä edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä tavanomaista tablettitaukoa tabletit ovat unohtuneet.

- *Viikko 2*

Viimeinen unohtunut tabletti pitää ottaa heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos tabletteja on otettu ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos

käyttäjä on unohtanut useamman kuin yhden tabletin, häntä on kehoitettava käyttämään lisäehkäisyä 7 päivän ajan.

- *Viikko 3*

Valmisteen ehkäisyteho on saattaa olla heikentynyt, koska 7 päivän tablettitauko on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin vielä estää mukauttamalla tablettien käyttöä. Noudattamalla jompaakumpaa seuraavista vaihtoehdoista lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletteja on otettu ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos näin ei ole, käyttäjän pitää noudattaa ensimmäistä näistä kahdesta vaihtoehdosta ja käyttää myös lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti pitää ottaa heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Seuraava läpipainopakkaus pitää aloittaa heti, kun käytössä olevan läpipainopakkauksen tabletit loppuvat niin, ettei pakkauksen väliin jää taukoa. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi ilmetä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Tablettien ottaminen käytössä olevasta läpipainopakkauksesta voidaan lopettaa. Tällöin tulee pitää 7 päivän tablettitauko, mukaan lukien ne päivät, jolloin tabletit on unohdettu ottaa. Tämän jälkeen aloitetaan tablettien ottaminen uudesta läpipainopakkauksesta.

Jos käyttäjä on unohtanut ottaa tabletteja eikä tyhjennysvuotoa tule ensimmäisen normaalin tablettitauon aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä

Vaikeiden ruoansulatuskanavan häiriöiden (esim. oksentelu tai ripuli) yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä, ja tällöin tulee käyttää lisäehkäisyä.

Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta, uusi korvaava tabletti pitää ottaa mahdollisimman pian. Jos mahdollista, uusi tabletti otetaan 12 tunnin sisällä tavallisesta tabletin ottamisajasta. Jos tabletin ottamisajasta on kulunut yli 12 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita (kohta 4.2 ”Tablettien unohtaminen”). Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikataulua, hänen on otettava ylimääräinen tabletti (tabletit) toisesta läpipainopakkauksesta.

Kuukautisten siirtäminen

Kuukautisia voidaan siirtää aloittamalla uusi Midiana-läpipainopakkaus heti edellisen loputtua ilman taukoa. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, kuitenkin enintään toisen pakkauksen loppumiseen saakka. Kuukautisten siirron aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Midiana-tablettien säännöllinen käyttö voidaan aloittaa tavanomaisen 7 päivän tablettitauon jälkeen.

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

Pediatriet potilaat

Midiana on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan kuukautisten alkamisen jälkeen. Yli 2 000:lta alle 18-vuotiaalta nuorelta naiselta kerätyt epidemiologiset tiedot eivät viittaa siihen, että turvallisuus ja teho tässä nuorena ikäryhmässä eroaisivat turvallisuudesta ja tehosta yli 18-vuotiailla naisilla.

4.3 Vasta-aiheet

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää alla lueteltujen tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava heti.

- Laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilaalla antikoagulanttilääkitys) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankinnainen laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- Valtimotromboembolia tai sen riski
 - valtimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. angina pectoris)
 - aivoverisuonisairaus – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankinnainen valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemiamia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
 - anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
 - monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemiamia
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt vaikea maksasairaus, mikäli maksan toimintakoearvot eivät ole normalisoituneet
- Vaikea tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- Nykyiset tai aiemmat maksakasvaimet (hyvän- tai pahanlaatuiset)
- Todetut tai epäillyt maligniteetit, joihin sukupuolihormonit vaikuttavat (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- Diagnosoimaton emätinverenvuoto
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yliherkkyys maapähkinälle tai soijalle

Midiana on vasta-aiheinen, jos samanaikaisesti käytetään ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria, glekapreviiria/pibrentasviiria tai sofosbuviiria/velpatasviiria/voksilapreviiria sisältäviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

- Midiana-valmisteen soveltuvuudesta on keskusteltava naisen kanssa, jos hänellä esiintyy mikä tahansa alla mainituista tiloista tai riskitekijöistä.
- Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Midiana-valmisteen käyttöä keskeyttää.
- Jos epäillään laskimo- tai valtimotromboemboliaa tai se on todettu, yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö on lopetettava. Jos aloitetaan antikoagulanttihoito, on aloitettava riittävä vaihtoehtoinen ehkäisy, sillä antikoagulanttihoito (kumariini) on teratogeeninen.
- Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboembolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboembolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pie nin VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa**

kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Midiana-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienemmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsen naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Midiana-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.

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

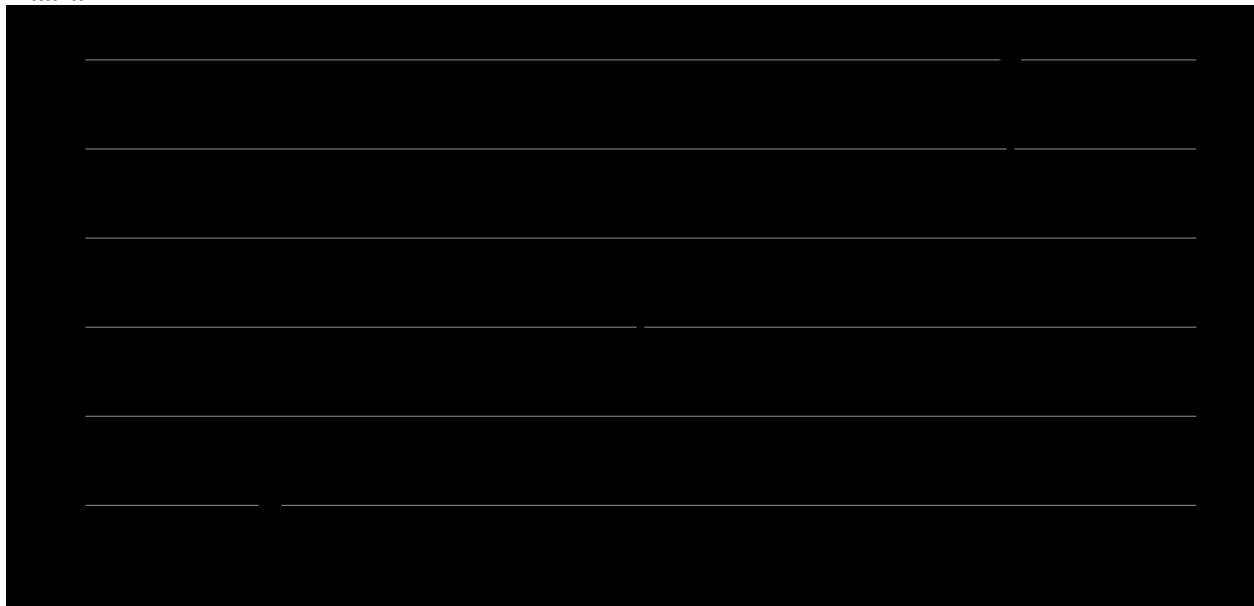
Arviolta¹ noin 9–12 naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät drospirenonia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on noin 6².

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

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

VTE-tapausten määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana

VTE-tapausten
määrä



Yhdistelmäehkäisyvalmistetta
ei käytetä (2 tapausta)

Levonorgestreelia sisältävät
yhdistelmäehkäisyvalmisteet
(5–7 tapausta)

Drospirenonia sisältävät
yhdistelmäehkäisyvalmisteet
(9–12 tapausta)

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

¹ Ilmaantuvuus arvioitiin kaikista epidemiologisista tutkimustuloksista vertaamalla eri valmisteiden suhteellisia riskejä levonorgestreelia sisältäviin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin.

² Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3–3,6.

Laskimotromboemboolian riskitekijät

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

Midiana-valmiste on vasta-aiheinen naisella, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät

| Riskitekijä | Kommentti |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²) | Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa. |
| Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma | Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa tablettien käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisy menetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Midiana-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen. |
| Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä | |
| Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana) | Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään. |
| Muut laskimotromboembooliaan liittyvät sairaudet | Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia |
| Ikääntyminen | Erityisesti yli 35 vuoden ikä |

Suonikohjujen ja pinnallisen laskimontukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin alkamiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.

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

Laskimotromboemboolian oireet (syvä **laskimotromboosi** ja keuhkoemboolia)

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

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

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

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

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

Valtimotromboemboolian (ATE) riski

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboemboolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö [TIA], aivohalvaus) riski. Valtimotromboembooliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboemboolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Midiana-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboembooliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

| Riskitekijä | Kommentti |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ikääntyminen | Erityisesti yli 35 vuoden ikä |
| Tupakointi | Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehotettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää. |
| Kohonnut verenpaine | |
| Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²) | Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä. |
| Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, alle 50-vuotiaana). | Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään. |
| Migreeni | Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen. |
| Muut verisuoniston haittatapahtumiin liittyvät sairaudet | Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen lupus |

Valtimotromboemboolian (ATE) oireet

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen toisessa silmässä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, vaikea tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtäminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

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

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, nieluun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

- Kasvaimet

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulan syövän riskin suurentuneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön (> 5 vuotta) yhteydessä, mutta vieläkään ei ole yksimielisyyttä siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sukupuolikäyttäytymisen sekoittavat vaikutukset ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riski 1,24). Suurentunut riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, joten yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyövän kokonaisriskiin. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä kausaliteetista. Havaittu riskin suureneminen saattaa johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai kummastakin tekijästä yhdessä. Ehkäisytablettien käyttäjillä diagnosoidut rintasyövät eivät ole yleensä edenneet kliinisesti niin pitkälle kuin ehkäisytabletteja käyttämättömillä diagnosoidut rintasyövät.

Harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu hyvänlaatuisia maksakasvaimia ja vieläkin harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Kasvaimet ovat yksittäistapauksissa johtaneet hengenvaaralliseen vatsansisäiseen verenvuotoon. Maksakasvain tulee ottaa huomioon erotusdiagnoosina, kun yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävällä naisella on vaikea ylävatsakipu, suurentunut maksa tai merkkejä vatsansisäisestä verenvuodosta.

Käytettäessä suuriannoksia yhdistelmäehkäisytabletteja (0,05 mg etinyliestradiolia) kohdun limakalvon ja munasarjasyövän riski pienenee. Ei ole vielä vahvistettu, päteekö tämä myös pieniannoksiin yhdistelmäehkäisytabletteihin.

- Muut tilat

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.

Valmisteen sisältämä progestiini on aldosteroniantagonisti, jolla on kaliumia säästäviä ominaisuuksia. Valtaosalla käyttäjistä kaliumpitoisuuden nousua ei kuitenkaan ole odotettavissa. Joillakin lievää tai keskivaikavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kliinisessä tutkimuksessa havaittu vähäistä, mutta ei merkitsevää, seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista kaliumia säästävien lääkkeiden ja drospirenonin samanaikaisen käytön yhteydessä. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkistaa seerumin kaliumpitoisuus ensimmäisen hoitosyklin aikana, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja jos seerumin kaliumpitoisuus on ennen hoitoa viitealueen ylärajalla, varsinkin, jos potilas käyttää kaliumia säästäviä lääkkeitä. Ks. myös kohta 4.5.

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

Vaikka lievää verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla, kliinisesti merkityksellinen kohoaminen on harvinaista. Vain harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on aiheellista lopettaa välittömästi. Jos hypertensiopotilaalla verenpainearvot pysyvät jatkuvasti koholla yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana tai jos merkitsevästi kohonnut verenpaine ei reagoi riittävästi verenpainelääkitykseen, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on keskeytettävä. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

Seuraavia sairauksia tai niiden pahenemista on raportoitu ilmenneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaattinen ikterus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikentyminen.

Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksa-arvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos raskausaikana aiemmin ilmennyt tai aiempaan sukupuolihormonien käyttöön liittynyt kolestaattinen ikterus ja/tai kolestaasiin liittyvä kutina uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukosinsietoon, pieniannoksista estrogeenia sisältäviä yhdistelmäehkäisytabletteja (alle 0,05 mg etinyliestradiolia) käyttävien diabetespotilaiden hoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Diabetespotilaita tulee kuitenkin seurata huolellisesti, erityisesti ehkäisytablettien käytön alkuvaiheessa.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana on raportoitu endogeenisen masennuksen, epilepsian, Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen pahenemista.

Maksaläiskä voi joskus esiintyä, varsinkin jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Jos naisella on taipumusta saada maksaläiskä, hänen tulee välttää altistumista auringolle ja ultraviolettisäteilylle yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Lääkärintarkastus/neuvonta

Ennen Midiana-valmisteen käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi), ja raskaus on suljettava pois. Naisen verenpaine on mitattava, ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus ottaen huomioon vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Midiana-valmisteen käyttöön liittyvään riskiin verrattuna

muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

Naista on myös neuvottava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Tarkastuskäyntien tiheyden ja luonteen pitää perustua vakiintuneisiin hoitosuosituksiin, ja ne on toteutettava kunkin naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

Naisia on varoitettava siitä, että hormonaaliset ehkäisyvalmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) eivätkä muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

Tehon heikkeneminen

Tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2), ruoansulatuskanavan häiriöt (ks. kohta 4.2) tai muu samanaikainen lääkitys (ks. kohta 4.5) voivat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

Syklikontrollin heikentyminen

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

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon ja suorittaa asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi. Nämä voivat käsittää kaavinnan.

Joillakin naisilla ei tule tyhjennysvuotoa tablettitauon aikana. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on otettu kohdan 4.2 ohjeiden mukaan, nainen ei todennäköisesti ole raskaana. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä tai jos kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 48,17 mg laktoosimonohydraattia per annos. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,070 mg soijalesitiiniä per annos. Tätä lääkevalmistetta ei tule käyttää maapähkinälle tai soijalle allergisille potilaille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomautus: Mahdollisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi on tutustuttava samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä ja dasabuviirilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvon (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla ALAT-arvon kohoamista havaittiin etinyliestradiolia sisältävää valmistetta (kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta) käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3). Tästä syystä Midiana-valmistetta käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisymenetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisymenetelmään) ennen kyseisten yhdistelmähoitojen aloittamista. Midiana-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua näiden yhdistelmähoitojen päättymisestä.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

- Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Midiana-valmisteeseen

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka indusoivat mikrosomaalisia entsyymejä. Tämä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan ja saattaa heikentää ehkäisytehoa ja/tai aiheuttaa läpäisyvuotoja.

Hoito

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

Lyhytaikainen hoito

Naisten, jotka käyttävät entsyymejä indusioivia lääkkeitä, on yhdistelmäehkäisyvalmisteen lisäksi käytettävä tilapäisenä lisäehkäisyä jostain estemenetelmästä tai jostain muusta ehkäisy menetelmästä. Estemenetelmää on käytettävä koko samanaikaisesti jatkuvan lääkehoidon ajan ja vielä 28 vuorokauden ajan sen loppumisen jälkeen. Jos lääkehoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettipakkaus, seuraava yhdistelmäehkäisytablettipakkaus on aloitettava heti edellisen loputtua ilman tavanomaista tablettitaukoa.

Pitkäaikainen hoito

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

Kirjallisuudessa on raportoitu alla mainittuja yhteisvaikutuksia.

Lääkkeet, jotka lisäävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehon heikkeneminen):

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

Lääkkeet, joilla on vaihteleva vaikutus sukupuolihormonien puhdistumaan:

Useat HIV-proteaasin estäjien ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien HCV-proteaasin estäjien yhdistelmät) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin plasmapitoisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tämän vuoksi mahdolliset yhteisvaikutukset ja niihin liittyvät lisäohjeet on tarkastettava samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenvedosta. Jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään, proteaasin estäjä tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää käyttävän naisen on käytettävä lisäehkäisyä jostain estemenetelmästä.

Lääkkeet, jotka vähentävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymiestäjät):

Entsyymiestäjien ja yhdistelmäehkäisytablettien välisten mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkitys on tuntematon.

Jos voimakkaita CYP3A4:n estäjiä ja yhdistelmäehkäisytabletteja käytetään samanaikaisesti, estrogeenin ja/tai progestiinin pitoisuus plasmassa voi suurentua.

Kun moniannostuskielissä drospirenonin (3 mg/vrk) ja etinyyliestradiolin (0,02 mg/vrk) yhdistelmän kanssa käytettiin 10 päivän ajan samanaikaisesti voimakasta CYP3A4:n estäjä, ketokonatsolia, drospirenonin $AUC_{(0-24\text{ h})}$ -arvo suureni 2,7-kertaiseksi ja etinyyliestradiolin 1,4-kertaiseksi.

Etorikoksibin 60–120 mg vuorokausiannosten on osoitettu suurentavan plasman etinyyliestradiolipitoisuuksia vastaavasti 1,4–1,6-kertaiseksi, kun 0,035 mg etinyyliestradiolia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta on käytetty samanaikaisesti.

- Midiana-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin
Ehkäisytabletit saattavat vaikuttaa tiettyjen muiden lääkeaineiden metaboliaan. Sen mukaisesti pitoisuudet plasmassa ja kudoksissa saattavat joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini).

Vapaaehtoisilla naisilla tehtyjen in vivo -interaktiotutkimusten (merkkiaineina omepratsoli, simvastatiini tai midatsolaami) perusteella on epätodennäköistä, että 3 mg drospirenoniannoksella olisi kliinisesti merkittävä vaikutus muiden lääkeaineiden CYP450-välitteiseen metaboliaan.

Kliiniset tutkimustiedot viittaavat siihen, että etinyyliestradioli estää CYP1A2:n substraattien puhdistumaa, mikä johtaa niiden pitoisuuksien vähäiseen (esim. teofylliini) tai kohtalaiseen (esim. titsanidiini) suurenemiseen plasmassa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa ribaviriinin kanssa tai ilman saattaa suurentaa ALAT-arvon kohoamisen riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Tästä syystä Midiana-valmistetta käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisy menetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisy menetelmään) ennen kyseisen yhdistelmähoidon aloittamista. Midiana-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua yhdistelmähoidon päättymisestä.

- Muut yhteisvaikutukset

Drospirenonin ja ACE:n estäjien tai tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön ei havaittu vaikuttavan merkittävästi seerumin kaliumpitoisuuteen potilailla, jotka eivät sairasta munuaisten vajaatoimintaa. Drospirenonin/etinyyliestradiolin samanaikaista käyttöä aldosteroniantagonistien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa ei ole kuitenkaan tutkittu. Tällaisissa tilanteissa seerumin kaliumpitoisuutta on syytä seurata ensimmäisen hoitosyklin aikana. Ks. myös kohta 4.4.

- Laboratoriokokeet

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratoriokoe tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä viitealueella. Drospirenoni aiheuttaa plasman reniiniaktiivisuuden ja aldosteronin lisääntymistä lievän antimineralokortikoidiaktiivisuutensa seurauksena.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Midiana-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi drospirenonin/etinyyliestradiolin käytön aikana, valmisteen käyttö pitää lopettaa heti. Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski ei ole kuitenkaan suurentunut ennen raskautta yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneiden naisten lapsilla, kuten ei myöskään teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden aikana.

Eläinkokeissa on havaittu tiineys- ja imetysaikana esiintyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Eläinkokeiden perusteella vaikuttavien aineiden hormonivaikutusten aiheuttamia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Yhdistelmäehkäisytablettien raskaudenaikaisesta käytöstä saadun kokemuksen mukaan ei kuitenkaan ole todettu, että niillä olisi varsinaisia ihmiseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Tähän mennessä drospirenonin/etinyyliestradiolin raskauden aikaisesta käytöstä kertyneen tiedon perusteella ei voida tehdä päätelmiä drospirenonin/etinyyliestradiolin raskauteen tai sikiön tai vastasyntyneen terveyteen kohdistuvista haitallisista vaikutuksista. Relevantteja epidemiologisia tietoja ei vielä ole.

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

Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä ei suositella ennen kuin lapsen imetys on lopetettu kokonaan. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Näillä määrillä voi olla vaikutus lapseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.

4.8 Haittavaikutukset

Vakavat haittavaikutukset yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, ks. kohta 4.4.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu drospirenonin/etinyyliestradiolin (kuten esimerkiksi Midiana-valmisteen) käytön aikana:

| Elinjärjestelmä (MedDRA) | Haittavaikutusten yleisyys | | | |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| | Yleinen ≥ 1/100, < 1/10 | Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100 | Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000 | Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) |
| Immuunijärjestelmä | | | yliherkkyys, astma | perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireiden paheneminen |
| Psyykkiset häiriöt | masentuneisuus | libidon heikkeneminen, libidon voimistuminen | | |
| Hermosto | päänsärky | | | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | | huonokuuloisuus | |
| Verisuonisto | migreeni | hypertensio, hypotensio | laskimotromboembolia, valtimotromboembolia | |
| Ruoansulatuselimistö | pahoinvointi | oksentelu, ripuli | | |
| Iho ja ihonalainen kudokset | | akne, ihottuma, kutina, hiustenlähtö | erythema nodosum, erythema multiforme | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | kuukautiskierron häiriöt, välivuodot, kipu rinnassa, rintojen arkuus, | rintojen suurentuminen, emätintulehdus | eritevuoto rinnoista | |

| | | | | |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|--|--|
| | eritevuoto emättimestä, emättimen hiivatulehdus | | | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | nesteen kertyminen, painonnousu, painonlasku | | |

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Seuraavia vakavia haittatapahtumia on havaittu yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla, ja niistä on kerrottu kohdassa 4.4 Varoitukset ja varotoimet:

- Laskimotromboemboliset tapahtumat
- Valtimotromboemboliset tapahtumat
- Hypertensio
- Maksakasvaimet
- Seuraavien tilojen ilmenemisen tai pahenemisen yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole osoitettu varmasti: Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus, epilepsia, kohdun myooma, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, kolestaattinen ikterus
- Maksaläiskät
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksa-arvot ovat normalisoituneet.
- Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä rintasyöpädiagnoosien esiintyvyys on hieman suurentunut. Rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, joten rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyövän kokonaisriskiin. Sen syy-yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei tunneta. Lisätietoja, ks. kohta 4.3 ja 4.4.

Yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden (entsyymi-indusorien) ja yhdistelmäehkäisytablettien yhteisvaikutukset voivat aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisyntäytin pettämisen (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Drospirenonin/etinyyliestradiolin yliannostuksesta ei ole toistaiseksi kokemusta. Muiden yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvän kokemuksen perusteella mahdollisia oireita tässä tapauksessa ovat pahoinvointi ja oksentelu ja tyhjennysvuoto. Tyhjennysvuotoa voi myös esiintyä

työillä ennen menarkea, jos he ovat vahingossa ottaneet lääkettä. Antidoottia ei ole, ja lisähoidon tulee olla oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet
ATC-koodi: G03AA12

Pearlin luku menetelmän epäonnistumisen suhteen: 0,09 (kaksitahaisen 95 % luottamusvälin yläraja: 0,32).

Pearlin kokonaisluku (menetelmän virhearvo + potilaan virhearvo): 0,57 (kaksitahaisen 95 % luottamusvälin yläraja: 0,90).

Vaikutusmekanismi

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

Midiana on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja drospirenonia (progestageeni). Terapeuttisella drospirenoniannoksella on myös antiandrogeenisia ja lievästi antimineralkortikoidisia ominaisuuksia. Sillä ei ole estrogeenista, glukokortikoidista eikä antiglukokortikoidista vaikutusta. Drospirenonin farmakologinen profiili muistuttaa hyvin paljon luonnollista progesteronia.

Kliinisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että drospirenonin lievästi antimineralkortikoidisten ominaisuuksien seurauksena valmisteella on lievä antimineralkortikoidinen vaikutus.

5.2 Farmakokineetiikka

- Drospirenoni

Imeytyminen

Suun kautta otettu drospirenoni imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa (noin 38 ng/ml) saavutetaan 1–2 tunnissa kerta-annoksen ottamisen jälkeen. Drospirenonin biologinen hyötyosuus on 76–85 %. Samanaikaisella aterioinnilla ei ole vaikutusta drospirenonin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Suun kautta otetun drospirenonin pitoisuus seerumissa laskee kahdessa vaiheessa terminaalisen puoliintumisaajan ollessa 31 tuntia. Drospirenoni sitoutuu seerumin albumiiniin. Se ei sitoudu sukupuolihormonia sitovaan globuliiniin (SHBG) eikä kortikoidia sitovaan globuliiniin (CBG). Vain 3–5 % drospirenonin kokonaismäärästä seerumissa esiintyy vapaana steroidina. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu ei vaikuta drospirenonin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Drospirenonin jakautumistilavuus on keskimäärin $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformaatio

Suun kautta otettu drospirenoni metaboloituu hyvin suuressa määrin. Sen päämetaboliitit plasmassa ovat drospirenonihappo, joka muodostuu laktonirenkaan avautumisen jälkeen, ja 4,5-dihydrodrospirenoni-3-sulfaatti, joka muodostuu pelkistymisen ja sitä seuraavan sulfaation seurauksena. Lisäksi CYP3A4 katalysoi drospirenonin oksidatiivista metaboliaa.

Drospirenoni voi estää heikosti tai kohtalaisesti CYP450-entsyymejä CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 *in vitro*.

Eliminaatio

Drospirenonin metabolinen puhdistuma seerumissa on $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Muuttumatonta lääkeainetta ei juuri erity. Drospirenonin metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan suhteessa 1,2:1,4. Metaboliittien virtsaan ja ulosteeseen erittymisen puoliintumisaika on noin 40 tuntia.

Vakaa tila

Hoitosyklin aikana drospirenonin vakaa tilan huippupitoisuus seerumissa (noin 70 ng/ml) saavutetaan noin 8 päivän hoidon jälkeen. Drospirenonin terminaalisen puoliintumisajan ja valmisteiden antovälin suhteen takia drospirenonin pitoisuus seerumissa kumuloi noin 3-kertaiseksi.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vakaan tilan drospirenonipitoisuus seerumissa lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) oli verrattavissa tilanteeseen naisilla, joilla munuaistoiminta oli normaalia. Drospirenonipitoisuus seerumissa oli noin 37 % korkeampi keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) naisilla verrattuna naisiin, joilla munuaistoiminta oli normaalia. Myös lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat naiset sietivät drospirenonihoitoa hyvin. Drospirenonihoidolla ei ollut kliinisesti merkitseviä vaikutuksia seerumin kaliumpitoisuuteen.

Maksan vajaatoiminta

Kerta-annostuskimoksessa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla havaittiin noin 50 % lasku oraaliossa puhdistumassa verrattuna vapaaehtoisiin, joilla maksatoiminta oli normaalia. Havaitun drospirenonipuhdistuman pienenemisen keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla ei todettu johtavan mihinkään olennaiseen eroon seerumin kaliumpitoisuuksissa. Kaliumpitoisuuden suurenemista seerumissa yli viitealueen ylärajan ei myöskään havaittu diabeteksen ja samanaikaisen spironolaktonihoidon yhteydessä (kaksi tekijää, jotka voivat altistaa hyperkalemialle). Voidaan todeta, että drospirenoni on hyvin siedetty potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B).

Etniset ryhmät

Drospirenonin tai etinyyliestradiolin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja japanilaisten ja valkoihoisten naisten välillä.

- Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. 30 µg annoksen ottamisen jälkeen huippupitoisuus plasmassa (100 pg/ml) saavutetaan 1–2 tunnissa. Etinyyliestradioli käy läpi laajan ensikierron maksametabolian. Metabolia vaihtelee suuresti yksilöstä toiseen. Absoluuttinen biologinen hyötösuus on noin 45 %.

Jakautuminen

Etinyyliestradiolin näennäinen jakautumistilavuus on 5 l/kg ja sitoutuminen plasman proteiineihin noin 98 %. Etinyyliestradioli indusoi SHBG:n ja CBG:n maksasynteesiä. Etinyyliestradiolin (30 µg/vrk) käytön aikana SHBG:n pitoisuus plasmassa nousee arvosta 70 nmol/l noin arvoon 350 nmol/l. Pieniä määriä etinyyliestradiolia erittyy rintamaitoon (0,02 % annoksesta).

Biotransformaatio

Etinyyliestradiolin ensikierron metabolia suolessa ja maksassa on merkittävää. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta, mutta siitä muodostuu monia erilaisia hydroksyloituneita ja metyloituneita metaboliitteja, jotka esiintyvät vapaina metaboliitteina ja konjugoituneina glukuronidien ja sulfaattien kanssa. Etinyyliestradiolin metaboliattise tapahtuvan puhdistuman nopeus on noin 5 ml/min/kg.

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

Eliminaatio

Etinyyliestradioli ei erity merkittävässä määrin muuttumattomassa muodossa. Etinyyliestradiolin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6, ja niiden eliminaation puoliintumisaika on noin 1 vuorokausi. Eliminaation puoliintumisaika on 20 tuntia.

Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan hoitosyklin jälkipuoliskolla, ja etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa kumuloituu 1,4–2,1-kertaiseksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä drospirenonin ja etinyyliestradiolin vaikutukset rajoittuivat niihin, jotka liittyvät tunnettuun farmakologiseen vaikutukseen. Erityisesti lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa eläimillä havaittiin lajispesifisiä alkio- ja sikiötoksisia vaikutuksia. Drospirenonin ja etinyyliestradiolin käyttäjien altistusta suurempien drospirenonialtistusten havaittiin vaikuttavan sukupuolen eriytymiseen rottien sikiöillä, mutta ei apinoilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

laktoosimonohydraatti
esigelatinoitu maissitärkkelys
maissitärkkelys
povidoni K-25
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

polyvinyylialkoholi
titaanidioksidi (E171)
talkki (E553b)
makrogoli 3 350
lesitiini (soija)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Midiana 0,03 mg / 3 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukseen.

Läpipainopakkaukset on pakattu pahvikoteloon. Jokaisessa kotelossa on säilytys pussi.

Pakkauskoot:

21 kalvopäällysteistä tablettia

3 × 21 kalvopäällysteistä tablettia

6 × 21 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gedeon Richter Plc.

1103 Budapest,

Gyömrői út 19-21

Unkari

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27437

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.02.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.01.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Midiana 0,03 mg/3 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 0,03 mg etinylestradiol och 3 mg drospirenon.

Hjälpämnen med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 48,17 mg laktosmonohydrat och 0,070 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit eller nästan vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett. Prägling "G63" på ena sidan, ingen prägling på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception.

Vid beslut om att förskriva Midiana ska läkaren beakta den enskilda kvinnans nuvarande riskfaktorer, framför allt risken för venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Midiana jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt: oral användning

Dosering

Hur Midiana ska tas

Tabletterna måste tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt, vid behov med lite vätska, i den ordning som visas på blisterförpackningen. En tablett måste tas dagligen i 21 på varandra följande dagar. Varje efterföljande blisterförpackning ska påbörjas efter ett tablettuppehåll på sju dagar. Under den här tiden inträffar normalt en bortfallsblödning. Den börjar normalt 2–3 dagar efter intaget av den sista tabletten och kanske inte är slut innan nästa förpackning påbörjas.

Så här påbörjas Midiana

- *Ingen tidigare användning av hormonell preventivmetod (den senaste månaden)*

Tablettintaget måste påbörjas dag 1 i kvinnans normala menstruationscykel (d.v.s. på menstruationsblödningens första dag).

- *Byte från en annan kombinerad hormonell preventivmetod (kombinerat p-piller, vaginalring eller depotplåster)*

Kvinnan ska helst börja ta Midiana dagen efter den sista aktiva tablett (den sista tablett som innehåller de aktiva substanserna) av hennes tidigare kombinerade p-piller, men inte senare än dagen efter det vanliga tablettuppehållet eller intaget av placebotabletterna med hennes tidigare kombinerade p-piller. Om vaginalring eller depotplåster har använts ska kvinnan helst börja ta Midiana samma dag som ringen eller plåstret tas bort, men inte senare än vid tidpunkten för när nästa ring eller plåster skulle ha satts in/applicerats.

- *Byte från ett preventivmedel som enbart innehåller gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller från en hormonspiral som frisätter gestagen*

Kvinnan kan byta från minipiller vilken dag som helst (från implantat eller hormonspiral samma dag som de tas bort, från injektion vid tidpunkten för nästa injektion) men ska i samtliga dessa fall rådas att samtidigt använda en barriärmetod under de första sju dagarna av tablettintag.

- *Efter abort i den första trimestern*

Kvinnan kan börja ta tabletterna omedelbart. Om hon gör det behöver hon inte använda någon ytterligare preventivmetod.

- *Efter förlossning eller abort i den andra trimestern*

Kvinnan ska rådas att börja ta Midiana 21–28 dagar efter förlossning eller abort i den andra trimestern. Om kvinnan startar senare ska hon rådas att samtidigt använda en barriärmetod under de första sju dagarna. Om samlag redan ägt rum ska graviditet uteslutas innan kvinnan börjar använda kombinerade p-piller, alternativt ska kvinnan vänta på sin första menstruationsperiod.

Användning under amning, se avsnitt 4.6.

Om man har glömt att ta tabletter

Om det har gått **mindre än 12 timmar** sedan kvinnan skulle ta en tablett är skyddet mot graviditet inte nedsatt. Kvinnan ska ta tablett så snart hon kommer ihåg det och därefter ta övriga tabletter vid den vanliga tidpunkten.

Om det har gått **mer än 12 timmar** sedan kvinnan skulle ha tagit en tablett kan skyddet mot graviditet vara nedsatt. Vid glömda tabletter gäller följande två grundregler:

1. Tablettuppehållet får aldrig vara längre än sju dagar.
2. Sju dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå adekvat hämning av hypotalamus-hypofys-ovarieaxeln.

Således kan följande råd ges:

- *Vecka 1*

Kvinnan ska ta den senast glömda tablett så snart hon kommer ihåg det, även om det betyder att hon måste ta två tabletter samtidigt. Hon ska därefter fortsätta ta tablettorna vid den vanliga tidpunkten. En barriärmetod (till exempel kondom) ska samtidigt användas de följande sju dagarna. Om samlag ägt rum de föregående sju dagarna bör möjligheten av en graviditet övervägas. Ju fler glömda tabletter och ju närmare det månatliga tablettuppehållet detta sker, desto större är risken för graviditet.

- *Vecka 2*

Kvinnan ska ta den senast glömda tablettens så snart hon kommer ihåg det, även om det betyder att hon måste ta två tabletter samtidigt. Hon ska därefter fortsätta ta tabletterna vid den vanliga tidpunkten. Under förutsättning att kvinnan har tagit tabletterna på rätt sätt under de sju dagar som föregått den glömda tablettens behövs ingen extra preventivmetod. Om kvinnan har glömt fler än en tablett ska hon rådas att använda en extra preventivmetod i sju dagar.

- *Vecka 3*

Risken för nedsatt skydd mot graviditet är stor på grund av det kommande tablettuppehållet på sju dagar. Genom att ändra tablettintaget kan emellertid nedsatt skydd mot graviditet fortfarande förhindras. Genom att följa ett av de två alternativen nedan behöver kvinnan inte använda någon annan preventivmetod, under förutsättning att hon under de sju dagar som föregått den glömda tablettens har tagit alla tabletter på rätt sätt. Om så inte är fallet ska hon följa det första av de två alternativen och använda en extra preventivmetod de följande sju dagarna.

1. Kvinnan ska ta den senast glömda tablettens så snart hon kommer ihåg det, även om det betyder att hon måste ta två tabletter samtidigt. Hon ska därefter fortsätta ta tabletterna vid den vanliga tidpunkten. Nästa blisterförpackning ska därefter påbörjas så snart sista tablettens i den aktuella blisterförpackningen har tagits, d.v.s. det ska inte vara något uppehåll mellan förpackningarna. Kvinnan får troligen ingen bortfallsblödning förrän alla tabletter i den andra blisterförpackningen har tagits men kan få stänklödningar eller genombrottsblödning de dagar hon tar tabletter.
2. Kvinnan kan också rådas att sluta ta tabletter från den aktuella blisterförpackningen. Därefter ska hon ha ett tablettuppehåll på högst sju dagar, inklusive de dagar hon har glömt tabletter, och sedan fortsätta med nästa blisterförpackning.

Om kvinnan har glömt tabletter och inte får någon bortfallsblödning under det första vanliga tablettuppehållet ska möjligheten av en graviditet övervägas.

Råd vid gastrointestinala besvär

Vid svåra gastrointestinala besvär (t.ex. kräkningar eller diarré) kan absorptionen bli ofullständig, och då ska en kompletterande preventivmetod användas.

Om kräkning inträffar inom 3–4 timmar efter tablettintaget ska en ny, ersättande tablett tas så snart som möjligt. Den nya tablettens ska om möjligt tas inom 12 timmar efter det normala tablettintaget. Om det gått mer än 12 timmar gäller råden om glömda tabletter (avsnitt 4.2 ”Om man har glömt att ta tabletter”). Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för tablettintaget måste hon ta den extra tablettens (de extra tabletterna) från en annan blisterförpackning.

Att skjuta upp en menstruationsperiod

Om kvinnan vill skjuta upp en menstruationsperiod ska hon fortsätta med nästa blisterförpackning med Midiana utan något tablettuppehåll. Förskjutningen kan pågå så länge kvinnan önskar, dock högst tills den andra blisterförpackningen är slut. Under den här perioden kan kvinnan få genombrottsblödning eller stänklödning. Regelbundet intag av Midiana ska återupptas efter det vanliga tablettfria intervallet på sju dagar.

Om kvinnan vill flytta den första blödningsdagen till en annan veckodag än den nuvarande kan hon rådas att förkorta det kommande tablettuppehållet med önskat antal dagar. Ju kortare intervallet är, desto större är risken att hon inte får någon bortfallsblödning utan får genombrottsblödning och stänklödning under intaget av tabletter från nästa förpackning (på samma sätt som när en menstruation skjuts upp).

Pediatrisk population

Midiana är endast indicerat efter menarke. Epidemiologiska data från över 2 000 unga kvinnor under 18 år tyder inte på att säkerhet och effekt skulle vara annorlunda i denna unga åldersgrupp än hos kvinnor över 18 år.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid något av nedanstående tillstånd. Om något av dessa tillstånd uppkommer för första gången vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel ska läkemedlet sättas ut omedelbart.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
 - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin III-brist, protein C-brist, protein S-brist
 - större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
 - hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4)
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
 - cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
 - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupusantikoagulant)
 - migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
 - hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - svår hypertoni
 - svår dyslipoproteinemi.
- Pågående eller tidigare svår leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte har normaliserats
- Grav njursvikt eller akut njursvikt
- Nuvarande eller tidigare förekomst av levertumörer (benigna eller maligna)
- Kända eller misstänkta könshormonberoende maligniteter (t.ex. i könsorgan eller bröst)
- Odiagnostiserad vaginalblödning
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Överkänslighet mot jordnötter eller soja

Midiana är kontraindicerat vid samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

- Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Midiana diskuteras med kvinnan.
- Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan ta kontakt med sin läkare. Läkaren ska då besluta om användningen av Midiana ska avbrytas.
- Vid bekräftad eller misstänkt venös eller arteriell tromboembolism ska användningen av kombinerade hormonella preventivmedel avslutas. Om antikoagulationsbehandling inleds ska en adekvat alternativ preventivmetod sättas in på grund av teratogeniciteten av antikoagulantia (kumariner).
- Cirkulationsrubbningar

Risk för venös tromboembolism (VTE)

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimät eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter som t.ex. Miana kan ha en risk som är dubbelt så stor. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Miana, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belegg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period om ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

Man uppskattar¹ att av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande drospirenon kommer mellan 9 och 12 kvinnor att utveckla en VTE under ett år; detta kan jämföras med cirka 6² kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

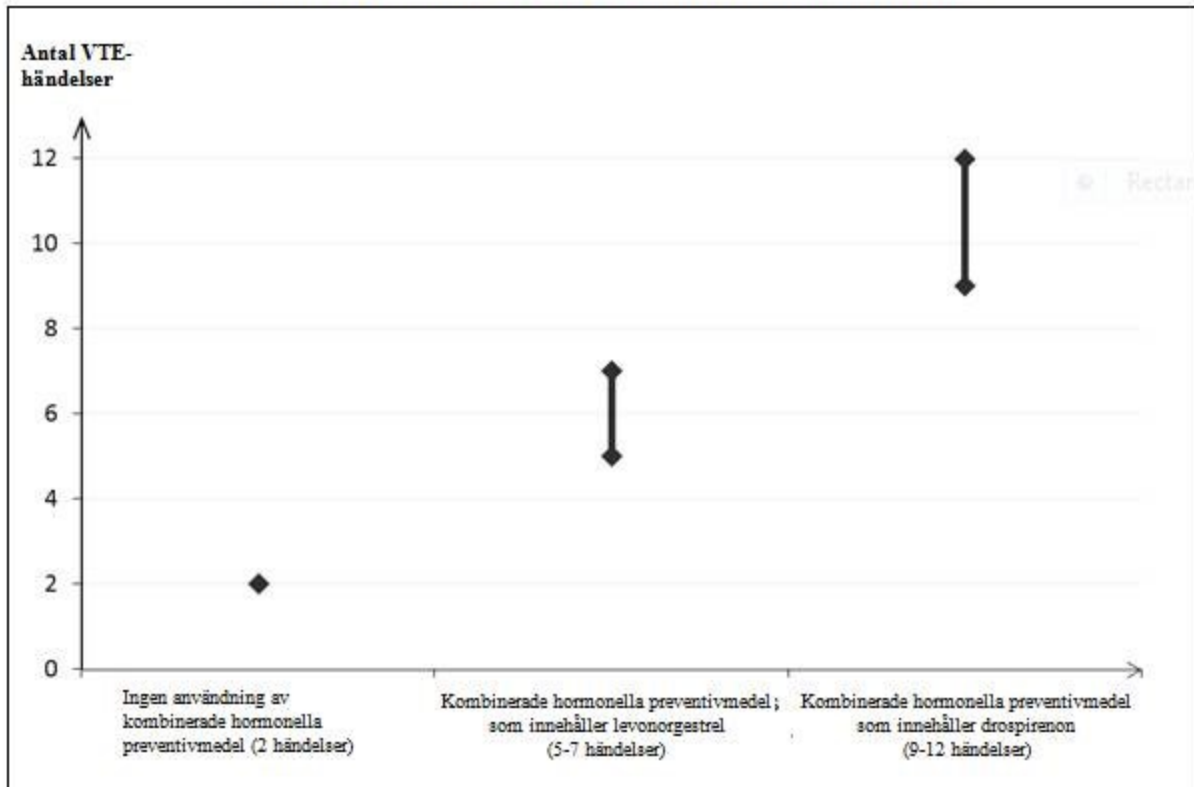
I båda fallen är antalet VTE-händelser per år färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller under postpartumperioden.

VTE kan vara dödligt i 1–2 % av fallen.

¹ Incidensen uppskattades från samtliga epidemiologiska studiedata genom att jämföra relativa risker för de olika produkterna med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

² Genomsnittsintervallet är på 5–7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke-användning som har ett genomsnittsintervall på cirka 2,3–3,6.

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år



I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel i andra blodkärl, t.ex. i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer.

Riskfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se tabell).

Midiana är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa tromboser (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

| Riskfaktor | Kommentar |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fetma (BMI över 30 kg/m ²) | Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer. |
| Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada | I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av p-piller (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om Midiana inte har satts ut i förväg. |
| Obs: tillfällig immobilisering inklusive flygresor > 4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos | |

| Risikfaktor | Kommentar |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| kvinnor med andra riskfaktorer | |
| Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos ett syskon eller en förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder) | Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel. |
| Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE | Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellsjukdom. |
| Stigande ålder | Framför allt hos kvinnor över 35 år. |

Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer och ytlig tromboflebit har för uppkomst eller progression av venös trombos.

Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet, och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet, måste beaktas (för information om ”Graviditet och amning” se avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungeboli)

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- unilateral svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökad värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemopty
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. andfåddhet och hosta) är icke-specifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta: plötslig smärta, svullnad och lätt blå missfärgning av en extremitet.

Om ocklusionen uppkommer i ögonen kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästan omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Risikfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Midiana är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig eller flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att riskökningen är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

| Risikfaktor | Kommentar |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stigande ålder | Framför allt hos kvinnor över 35 år |
| Rökning | Kvinnor över 35 år bör starkt rekommenderas att sluta röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod. |
| Hypertoni | |
| Fetma (BMI över 30 kg/m ²) | Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer. |
| Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos ett syskon eller en förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder) | Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel. |
| Migrän | En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande. |
| Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus. |

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och informera hälso- och sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på en sida av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan krampanfall.

Tillfälliga symtom som tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
 - obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
 - mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävning
 - svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
 - extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
 - snabba eller oregelbundna hjärtslag.
- Tumörer

En ökad risk för livmoderhalscancer har rapporterats i vissa epidemiologiska studier hos kvinnor som under lång tid (> 5 år) använt kombinerade p-piller, men det råder fortsatt oenighet om i vilken utsträckning denna observation påverkas av vilseledande faktorer, t.ex. sexuellt beteende, och andra faktorer såsom humant papillomvirus (HPV).

En metaanalys från 54 epidemiologiska studier visade att det finns en obetydligt ökad relativ risk (RR = 1,24) för bröstcancer hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken minskar successivt under 10 år efter att användningen av kombinerade p-piller har upphört. Eftersom

bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är det ökade antalet bröstcancerdiagnoser hos kvinnor som för närvarande använder eller nyligen har använt kombinerade p-piller litet i förhållande till den totala risken för bröstcancer. Dessa studier visar inte på någon kausalitet. Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnosticeras tidigare hos användare av kombinerade p-piller, på de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller en kombination av båda. De fall av bröstcancer som diagnostiseras hos användare av p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade än de cancerfall som diagnostiseras hos icke-användare.

I sällsynta fall har benigna levertumörer, och ännu mer sällan maligna levertumörer, rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intra-abdominella blödningar. En levertumör bör övervägas som differentialdiagnos vid svår smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

Vid användning av kombinerade p-piller i hög dos (0,05 mg etinylestradiol) är risken för cancer i endometriet och äggstockarna lägre. Huruvida detta även gäller lågdoserade kombinerade p-piller är ännu inte fastställt.

- Övriga tillstånd

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depression kan vara allvarligt och är en välkänd riskfaktor för självdestruktivt beteende och självmord. Kvinnor ska rådaskontaktas om de upplever humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Gestagenkomponenten i produkten är en aldosteronantagonist med kaliumsparande egenskaper. Hos de flesta användarna förväntas ingen ökning av kaliumnivåerna. I en klinisk studie sågs emellertid en liten, men inte signifikant, höjning av kaliumnivåerna i serum hos vissa patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion vid samtidigt intag av kaliumsparande läkemedel och drospirenon. Således rekommenderas kontroll av kaliumnivåerna i serum under den första behandlingscykeln hos patienter med nedsatt njurfunktion, om serumkalium låg i det övre referensintervallet före behandling, och i synnerhet om patienten samtidigt använder kaliumsparande läkemedel. Se även avsnitt 4.5.

Kvinnor med hypertriglyceridemi eller hereditet för detta kan löpa ökad risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små öknningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller är kliniskt relevanta öknningar sällsynta. Endast i dessa sällsynta fall ska kombinerade p-piller sättas ut omedelbart. Om blodtrycket förblir konstant förhöjt under användning av kombinerade p-piller eller om ett signifikant förhöjt blodtryck inte svarar adekvat på blodtryckssänkande läkemedelsbehandling hos en patient med preexisterande hypertoni måste det kombinerade p-pillret sättas ut. Användningen av det kombinerade p-pillret kan återupptas om normala blodtrycksvärden uppnås med blodtryckssänkande behandling.

Följande tillstånd har rapporterats uppkomma eller förvärras vid både graviditet och användning av kombinerade p-piller, men det finns inte övertygande bevis för ett samband mellan dem och användning av kombinerade p-piller: kolestatisk ikterus och/eller kolestasrelaterad pruritus, gallstenar, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt-uremiskt syndrom, Sydenhams korea, *herpes gestationis*, otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem. Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut kombinerade p-piller tills leverfunktionen åter är normal. Återfall av kolestatisk ikterus och/eller kolestasrelaterad pruritus, som tidigare uppkommit under graviditet eller vid användning av könshormoner, gör det nödvändigt att sätta ut det kombinerade p-pillret.

Även om kombinerade p-piller kan ha en effekt på den perifera insulinresistensen och glukostoleransen finns inga bevis för att det är nödvändigt att ändra behandlingsregimen för diabetiker som använder östrogeninnehållande kombinerade p-piller i låg dos (< 0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor med diabetes ska dock kontrolleras noggrant, särskilt under den första tiden med kombinerade p-piller.

Försämring av endogen depression, epilepsi, Crohns sjukdom och ulcerös kolit har rapporterats vid användning av kombinerade p-piller.

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

Läkarundersökning/konsultation

Innan användning av Midiana påbörjas eller används igen ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en läkarundersökning ska utföras baserat på kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningarna (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombos, inklusive risken med Midiana jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också informeras om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna. Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnan ska informeras om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hivinfektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Nedsatt effekt

Effekten av kombinerade p-piller kan försvagas vid t.ex. glömda tabletter (se avsnitt 4.2), gastrointestinala störningar (se avsnitt 4.2) eller vid samtidig användning av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Nedsatt cykelkontroll

Oregelbundna blödningar (stänksblödningar eller genombrottsblödningar) kan förekomma vid användning av alla kombinerade p-piller, särskilt under de första månaderna. Därför är utvärdering av oregelbundna blödningar meningsfullt först efter en anpassningsperiod om cirka tre cykler.

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår eller uppkommer efter tidigare regelbundna cykler bör icke-hormonella orsaker övervägas och adekvata diagnostiska åtgärder vidtas för att utesluta malignitet eller graviditet. Detta kan inkludera kyrettag.

Vissa kvinnor får ingen bortfallsblödning under tablettuppehållet. Om det kombinerade p-pillret har tagits i enlighet med anvisningarna i avsnitt 4.2 är det osannolikt att kvinnan är gravid. Men om det kombinerade p-pillret inte har tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen, eller om två bortfallsblödningar uteblir, måste graviditet uteslutas innan intaget av kombinerade p-piller fortsätter.

Detta läkemedel innehåller 48,17 mg laktosmonohydrat per dos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller 0,070 mg sojalecitin per dos. Detta läkemedel ska inte administreras till patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, sågs en alanintransaminasstegring (ALAT) som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiol innehållande läkemedel, såsom kombinerade preventivmedel (CHCs). ALAT-stegringar har också observerats hos patienter som behandlas med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt 4.3). Därför måste användare av Midiana byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. minipiller eller icke-hormonella metoder) innan inledning av behandling med dessa läkemedelskombinationer. Midiana kan återinsättas 2 veckor efter avslutande av behandling med dessa läkemedelskombinationer.

Farmakokinetiska interaktioner

- Effekter av andra läkemedel på Midiana

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, vilket kan resultera i ökat clearance av könshormoner och leda till nedsatt preventiv effekt och/eller genomblottningar.

Behandling

Enzyminduktion kan ses redan efter några dagar av behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligen inom några veckor. Efter att läkemedelsbehandlingen avslutats kan enzyminduktionen kvarstå i fyra veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel ska tillfälligt använda en barriärmetod eller någon annan preventivmetod som tillägg till kombinerade p-piller. Barriärmetod ska användas under hela den samtidiga läkemedelsbehandlingen samt i ytterligare 28 dagar efter avslutad behandling. Om läkemedelsbehandlingen fortsätter efter att tabletterna i p-pillerförpackningen tagit slut måste nästa p-pillerförpackning påbörjas omedelbart utan den vanliga tablettfria perioden.

Långtidsbehandling

För kvinnor som står på långvarig behandling med leverenzyminducerande läkemedel rekommenderas andra tillförlitliga, icke-hormonella preventivmetoder.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

Läkemedel som ökar clearance av könshormoner (minskar effekten av kombinerade p-piller genom enzyminduktion):

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och HIV-läkemedlen ritonavir, nevirapin och efavirenz samt möjligen också felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramid och produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Läkemedel som har varierande effekt på clearance av könshormoner:

Vid samtidig användning av kombinerade p-piller kan många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas (inklusive kombinationer med HCV-proteashämmare) öka eller minska plasmakoncentrationerna av östrogen eller progesteron. Den totala effekten av dessa förändringar kan i vissa fall vara kliniskt betydelsefull.

Därför ska produktresuméerna för samtidiga HIV/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella rekommendationer om dem. Om en interaktion misstänks kunna uppkomma ska kvinnor som använder proteashämmare eller icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas använda en barriärmetod som kompletterande skydd.

Läkemedel som minskar clearance av könshormoner (enzymhämmare):

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner mellan enzymhämmare och kombinerade p-piller är okänd.

Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare och kombinerade p-piller kan öka plasmakoncentrationerna av östrogen och/eller progestin.

En multipeldosstudie med drospirenon (3 mg/dag) och etinylestradiol (0,02 mg/dag) visade att samtidig användning av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol i 10 dagar ökade $AUC_{(0-24\text{ h})}$ för drospirenon och etinylestradiol 2,7 gånger respektive 1,4 gånger.

När etoricoxib i doser om 60–120 mg/dag tas samtidigt med ett kombinationspreparat som innehåller 0,035 mg etinylestradiol ökar plasmakoncentrationen av etinylestradiol 1,4–1,6 gånger.

- Effekten av Midiana på andra läkemedel

P-piller kan påverka metabolismen av vissa andra läkemedel. Koncentrationerna i plasma och vävnader kan således antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Baserat på interaktionsstudier *in vivo* med frivilliga kvinnor (omeprazol, simvastatin eller midazolam användes som markörer) är det osannolikt att drospirenon i en dos om 3 mg skulle ha en kliniskt betydelsefull effekt på den CYP450-medierade metabolismen av andra läkemedel.

Kliniska data tyder på att etinylestradiol hämmar clearance av CYP1A2-substrat, vilket ger en svag (t.ex. teofyllin) till måttlig (t.ex. tizanidin) ökning av plasmakoncentrationerna av dessa.

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig användning av läkemedel som innehåller kombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin kan öka risken för förhöjning av ALAT (se avsnitt 4.3 och 4.4). Därför måste användare av Midiana byta till en annan preventivmetod (t.ex. preventivmedel med enbart gestagen eller en icke-hormonell metod) innan behandling med denna läkemedelskombination inleds. Midiana kan återinsättas 2 veckor efter att kombinationsbehandlingen avslutats.

- Andra typer av interaktioner

Hos patienter som inte har nedsatt njurfunktion visade samtidig användning av drospirenon och ACE-hämmare eller NSAID-preparat ingen signifikant effekt på serumkalium. Samtidig användning av drospirenon/etinylestradiol och aldosteronantagonister eller kaliumsparande diuretika har dock inte studerats. I sådana fall bör serumkalium kontrolleras under den första behandlingscykeln. Se även avsnitt 4.4.

- Laboratorieprover

Användning av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laboratorieanalyser, däribland biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåerna av (transport)proteiner (t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid-/lipoproteinfrafraktioner), parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger i allmänhet inom normala laborativärden. Drospirenon leder till en ökad aktivitet hos plasmarenin och plasmaaldosteron, inducerad av dess lätta antimineralkortikoida aktivitet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Midiana ska inte användas under graviditet.

Om kvinnan blir gravid under användning av drospirenon/etinylestradiol ska preparatet omedelbart sättas ut. Omfattande epidemiologiska studier har dock varken visat en ökad risk för medfödda missbildningar hos barn till kvinnor som använt kombinerade p-piller före graviditeten eller teratogena effekter i fall där kombinerade p-piller av misstag använts under graviditeten.

Djurstudier har visat biverkningar under dräktighet och laktation (se avsnitt 5.3). Baserat på dessa djurdata kan biverkningar på grund av hormonella effekter av de aktiva substanserna inte uteslutas. Den allmänna erfarenheten av användning av kombinerade p-piller under graviditet har dock inte gett belägg för att de skulle medföra egentliga biverkningar hos människa.

Tillgängliga data om användningen av drospirenon/etinylestradiol under graviditet är än så länge för begränsade för att några slutsatser ska kunna dras avseende negativa effekter av drospirenon/etinylestradiol på graviditet och fostrets eller det nyfödda barnets hälsa. Hittills finns inga relevanta epidemiologiska data.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Midiana (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Amning kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom de kan minska mängden bröstmjolk och ändra dess sammansättning. Därför rekommenderas användning av kombinerade p-piller inte förrän mamman helt har slutat amma barnet. Små mängder av kontraktiva steroider och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjolk under användning av kombinerade p-piller. Dessa mängder kan påverka barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende preparatets inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats hos användare av kombinerade p-piller.

4.8 Biverkningar

Information om allvarliga biverkningar hos kvinnor som använder kombinerade p-piller finns i avsnitt 4.4.

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av drospirenon/etinylestradiol (t.ex. Midiana):

| Organsystem (MedDRA) | Biverkningsfrekvenser | | | |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| | Vanliga ≥ 1/100, < 1/10 | Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100 | Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000 | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
| Immunsystemet | | | överkänslighet, astma | förräddade symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem |
| Psykiska störningar | deprimerat tillstånd | minskad libido, ökad libido | | |
| Centrala och perifera nervsystemet | huvudvärk | | | |
| Öron och balansorgan | | | hypakusi | |
| Blodkärl | migrän | hypertoni, hypotoni | venös tromboembolism, arteriell tromboembolism | |
| Magtarmkanalen | illamående | kräkningar, diarré | | |
| Hud och subkutan vävnad | | akne, eksem, klåda, alopeci | <i>erythema nodosum, erythema multiforme</i> | |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | menstruations- störningar, mellanblödninga r, bröstsmärta, | bröstförstoring, infektion i slidan | utsöndring från brösten | |

| Organsystem (MedDRA) | Biverkningsfrekvenser | | | |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| | Vanliga ≥ 1/100, < 1/10 | Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100 | Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000 | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
| | ömhet i bröstet, flytningar från slidan, vulvovaginal candidiasis | | | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | vätskeretention, viktökning, viktnedgång | | |

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och trombemboliska händelser, t.ex. myokardiell infarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker, venös trombos och lungemboli, har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer i detalj i avsnitt 4.4.

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, och dessa diskuteras i avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet:

- Venösa tromboemboliska händelser
- Arteriella tromboemboliska händelser
- Hypertoni
- Levertumörer
- Ett samband mellan uppkomst eller försämring av följande tillstånd och användning av kombinerade p-piller kan inte uteslutas: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, uterusmyom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, *herpes gestationis*, Sydenhams korea, hemolytiskt-uremiskt syndrom, kolestatisk ikterus
- Kloasma
- Akuta eller kroniska störningar i leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut kombinerade p-piller tills leverfunktionen åter är normal
- Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.

Frekvensen av bröstcancerdiagnoser är något högre bland användare av kombinerade p-piller. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är ökningen av antalet diagnoser liten i förhållande till den totala risken för bröstcancer. Orsakssambandet med användning av kombinerade p-piller är inte fastställt. Ytterligare information finns i avsnitt 4.3 och 4.4.

Interaktioner

Genombrottsblödningar och/eller nedsatt preventiv effekt kan uppstå på grund av interaktioner mellan andra läkemedel (enzyminducerare) och kombinerade p-piller (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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns i nuläget ingen erfarenhet av överdosering av drospirenon/etinylestradiol. Baserat på allmän erfarenhet av andra kombinerade p-piller är de symtom som potentiellt kan förekomma i detta fall illamående, kräkningar och bortfallsblödning. Bortfallsblödning kan även förekomma hos flickor före menarke om de har tagit läkemedlet av misstag. Det finns inget antidot, och den fortsatta behandlingen ska vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: gestagener och estrogener, fasta kombinationer
ATC-kod: G03AA12

Pearl-index för metodfel: 0,09 (övre tvåsidig 95 % konfidensgräns: 0,32).

Totalt Pearl-index (metodfel + användarfel): 0,57 (övre tvåsidig 95 % konfidensgräns: 0,90).

Verkningsmekanism

Den preventiva effekten av Midiana är baserad på ett samspel mellan många olika faktorer. Den viktigaste är hämning av ägglossning samt förändringar i endometriet.

Midiana är ett kombinerat p-piller innehållande etinylestradiol och gestagenet drospirenon. Vid terapeutiska doser har drospirenon också antiandrogena och svagt antimineralkortikoida egenskaper. Det har ingen östrogen, glukokortikoid eller antiglukokortikoid aktivitet. Detta innebär att drospirenon har en farmakologisk profil som påminner mycket om det naturliga hormonet progesteron.

Det finns indikationer från kliniska studier om att de svagt antimineralkortikoida egenskaperna hos drospirenon leder till att preparatet har en lätt antimineralkortikoid effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

- Drospirenon

Absorption

Oralt administrerat drospirenon absorberas snabbt och nästan fullständigt. Efter intag av en engångsdos uppnås maximal serumkoncentration (cirka 38 ng/ml) på 1–2 timmar. Biotillgängligheten för drospirenon är 76–85 %. Samtidigt intag av mat har ingen inverkan på biotillgängligheten för drospirenon.

Distribution

Efter oral administrering minskar serumnivåerna av drospirenon i två faser, med en terminal halveringstid på 31 timmar. Drospirenon är bundet till serumalbumin. Det binder varken till köns-hormonbindande globulin (SHBG) eller kortikoidbindande globulin (CBG). Endast 3–5 % av den totala mängden drospirenon i serum förekommer som en fri steroid. Den etinylestradiolinducerade ökningen av SHBG-koncentrationen påverkar inte bindningen av drospirenon till serumproteiner. Den genomsnittliga distributionsvolymen för drospirenon är $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolism

Drospirenon metaboliseras i hög grad efter oral administrering. Huvudmetaboliterna i plasma är syraformen av drospirenon, som bildas genom öppning av laktoringen, och 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, som bildas genom reduktion och efterföljande sulfatkonjugering. Drospirenon genomgår även oxidativ metabolism katalyserad av CYP3A4.

Drospirenon är *in vitro* kapabelt att hämma CYP450-enzymerna CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 svagt till måttligt.

Eliminering

Metaboliskt clearance för drospirenon i serum är $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Endast spårmängder av substansen utsöndras i oförändrad form. Metaboliterna av drospirenon utsöndras via feces och urin i förhållandet 1,2:1,4. Halveringstiden för metabolitutsöndringen via urin och feces är cirka 40 timmar.

Steady state

Under en behandlingscykel uppnås den maximala *steady state*-koncentrationen för drospirenon i serum (cirka 70 ng/ml) efter cirka 8 dagars behandling. Drospirenonnivåerna i serum ackumuleras med en faktor på cirka 3 som en följd av förhållandet mellan terminal halveringstid och doseringsintervall.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Serumkoncentrationen av drospirenon vid *steady state* hos kvinnor med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50–80 ml/min) var jämförbar med den hos kvinnor med normal njurfunktion. Serumkoncentrationen av drospirenon var cirka 37 % högre hos kvinnor med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–50 ml/min) jämfört med den hos kvinnor med normal njurfunktion. Drospirenon tolererades också väl av kvinnor med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion. Drospirenon hade ingen kliniskt signifikant effekt på kaliumkoncentrationen i serum.

Nedsatt leverfunktion

I en singeldosstudie minskade oralt clearance med cirka 50 % hos frivilliga med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med frivilliga med normal leverfunktion. Den observerade minskningen av drospirenonclearance hos frivilliga med måttligt nedsatt leverfunktion konstaterades inte medföra någon väsentlig skillnad i kaliumkoncentrationerna i serum. Inte heller vid diabetes och samtidig behandling med spironolakton (två faktorer som kan predisponera en patient för hyperkalemi) observerades någon ökning av kaliumkoncentrationen i serum över den övre normalgränsen. Slutsatsen är således att drospirenon tolereras väl av patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B).

Etniska grupper

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken av drospirenon eller etinylestradiol har observerats mellan japanska och ljushyade kvinnor.

- Etinylestradiol

Absorption

Etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Efter administrering av en dos på 30 µg uppnås maximal plasmakoncentration (100 pg/ml) på 1–2 timmar. Etinylestradiol genomgår omfattande förstapassagemetabolism som visar stor interindividuell variation. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 45 %.

Distribution

Etinylestradiol har en skenbar distributionsvolym på 5 l/kg, och bindningen till plasmaproteiner är cirka 98 %. Etinylestradiol inducerar leversyntesen av SHBG och CBG. Under användning av etinylestradiol (30 µg/dag) ökar plasmakoncentrationen av SHBG från 70 nmol/l till cirka 350 nmol/l. Etinylestradiol passerar i små mängder över i bröstmjölk (0,02 % av dosen).

Metabolism

Etinylestradiol genomgår betydande förstapassagemetabolism i magtarmkanalen och levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt via aromatisk hydroxylering, men ett stort antal hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas, och dessa förekommer som fria metaboliter och som konjugat med glukuronider och sulfat. Metabol clearance-hastighet för etinylestradiol är cirka 5 ml/min/kg.

Etinylestradiol är *in vitro* en reversibel hämmare av enzymerna CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2 samt även en mekanismbaserad hämmare av CYP3A4/5, CYP2C8 och CYP2J2.

Eliminering

Etinylestradiol utsöndras inte i oförändrad form i någon stor omfattning. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6. Halveringstiden för metabolitutsöndringen är cirka 1 dygn. Eliminationshalveringstiden är 20 timmar.

Steady state

Steady state uppnås under den andra halvan av behandlingscykeln, och serumnivåerna av etinylestradiol ackumuleras med en faktor på 1,4–2,1.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos försöksdjur var effekterna av drospirenon och etinylestradiol begränsade till dem som förknippas med den kända farmakologiska effekten. Framför allt reproduktionstoxicitetsstudier på djur visade artspecifika embryotoxiska och fetotoxiska effekter. Vid exponering som överstiger den hos användare av drospirenon och etinylestradiol observerades effekter på könsdifferentieringen hos råttfoster men inte hos apor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

laktosmonohydrat

pregelatiniserad majsstärkelse

majsstärkelse

povidon K-25

magnesiumstearat

Filmdragering:

polyvinylalkohol

titandioxid (E171)

talk (E553b)

makrogol 3350

lecitin (soja)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Midiana 0,03 mg/3 mg filmdragerade tabletter är förpackade i PVC/PVDC/aluminium-blisterförpackning.

Blisterförpackningarna är förpackade i en kartong. Ett förvaringsetui medföljer varje kartong.

Förpackningsstorlekar:
21 filmdragerade tabletter
3 × 21 filmdragerade tabletter
6 × 21 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27437

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

01.02.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.01.2023