

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tasminetta 0,03 mg/3 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,03 mg etinyyliestradiolia ja 3 mg drospirenonia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 58,90 mg laktoosia (monohydraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Keltaisia, pyöreitä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy

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

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Miten Tasminetta 0,03 mg/3 mg -tabletteja käytetään

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa.

Tabletteja otetaan yksi päivässä 21 perättäisen päivän ajan. Ennen uuden pakkauksen aloittamista tablettien ottamisessa pidetään 7 päivän tauko, jonka aikana tulee yleensä tyhjennysvuoto. Vuoto alkaa yleensä 2–3 päivän kuluttua viimeisen tabletin ottamisesta eikä välttämättä pääty ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

Miten Tasminetta 0,03 mg/3 mg -tablettien käyttö aloitetaan

- Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edellisen kuukauden aikana)

Tablettien ottaminen aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (= ensimmäisenä vuotopäivänä).

- Siirtyminen Tasminetta 0,03 mg/3 mg -valmisteseen hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, ehkäisyrengas tai ehkäisyalaastari)

Tasminetta 0,03 mg/3 mg -valmisteen käyttö aloitetaan mieluiten viimeisen aktiivisen yhdistelmäehkäisytabletin (viimeisen vaikuttavia aineita sisältävän tabletin) ottamista seuraavana päivänä mutta viimeistään tavanomaista tablettitaukoa tai lumetablettijaksoa seuraavana päivänä. Mikäli käytössä on ollut ehkäisyrengas tai ehkäisylaastari, Tasminetta 0,03 mg/3 mg -valmisteen käyttö tulisi aloittaa mieluiten ehkäisyvälineen poistopäivänä mutta viimeistään kun seuraava käyttökerta alkaisi.

- Siirtyminen Tasminetta 0,03 mg/3 mg -valmisteseen pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisytabletit (minipillerit), injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä

Pelkkää progestiinia sisältävistä ehkäisytableteista voidaan siirtyä Tasminetta 0,03 mg/3 mg -tabletteihin koska tahansa (implantaatista tai kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä). Kaikissa näissä tapauksissa on käytettävä lisäksi jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Lisäehkäisyä ei tällöin tarvita.

- Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Tablettien käyttö aloitetaan 21–28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, tulee 7 ensimmäisen tablettipäivän aikana käyttää lisäksi jotain estemenetelmää. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

Käyttö imetyksen aikana, ks. kohta 4.6.

Tablettien unohtaminen

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 12 tuntia**, valmisteen ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti on otettava heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

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

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

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

- **Viikko 1**

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

- **Viikko 2**

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos nainen on unohtanut useamman kuin yhden tabletin, häntä on kehoitettava käyttämään lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

- **Viikko 3**

Ehkäisyteho on vaarantunut, koska 7 päivän tablettitauko on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää tablettien ottamisaikataulua mukauttamalla. Jos nainen toimii jommankumman seuraavassa kuvatus vaihtoehdon mukaisesti, lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos tabletteja ei ole otettu ohjeiden mukaan, toimitaan ensimmäisen vaihtoehdon mukaisesti ja käytetään lisäksi lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Seuraava läpipainolevy aloitetaan heti, kun käytössä olevan läpipainolevyn tabletit loppuvat, niin että tablettien ottamisen väliin ei jää taukoa. Tyhjennysvuoto tulee todennäköisesti vasta uuden pakkauksen loputtua, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Tablettien ottaminen käytössä olleesta läpipainopakkauksesta voidaan myös lopettaa. Tällöin on pidettävä 7 päivän tablettitauko (mukaan lasketaan myös ne päivät, jolloin nainen unohti ottaa tabletin), ja sen jälkeen aloitetaan tablettien ottaminen uudesta läpipainopakkauksesta.

Jos monta tablettia on jäänyt ottamatta eikä tyhjennysvuotoa tule ensimmäisen normaalin tablettitauon aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä

Vaikkeiden ruoansulatuskanavan häiriöiden (esim. oksentelu tai ripuli) yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin on käytettävä lisäehkäisyä. Jos oksentelua esiintyy 3-4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta, on uusi (korvaava) tabletti otettava mahdollisimman pian. Jos mahdollista, on uusi tabletti otettava 12 tunnin sisällä tavallisesta tabletin ottamisajasta. Jos aikaa kuluu yli 12 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita (ks. kohta 4.2 ”Tablettien unohtaminen”). Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia ottamisaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräinen tabletti (tabletit) toisesta läpipainopakkauksesta.

Kuukautisten siirtäminen

Kuukautisia voidaan siirtää aloittamalla uusi Tasminetta 0,03 mg/3 mg -läpipainopakkaus heti edellisen loputtua ilman taukoa. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, kuitenkin enintään toisen pakkauksen loppumiseen saakka. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Tasminetta 0,03 mg/3 mg -tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan tavanomaisen 7 päivän tablettitauon jälkeen.

Jos nainen haluaa muuttaa kuukautisten alkamispäivää nykyisestä 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).

Pediatriset potilaat

Tasminetta on tarkoitettu käytettäväksi vain kuukautisten alkamisen jälkeen. Yli 2000:lta alle 18-vuotiaalta naiselta saadut tiedot epidemiologista tutkimuksista eivät osoittaneet eroja valmisteen turvallisuudessa tai tehossa käytettäessä tässä ikäryhmässä tai yli 18-vuotiailla naisilla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3. Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava heti.

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- valtimotromboembolia tai sen riski
 - valtimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. angina pectoris)
 - aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemia ja fosfolipidivasta-aineet (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 dyslipoproteinemia.
- tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt vaikea maksasairaus, jos maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- vaikea tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- sukupuolihormoniriippuvaiset maligniteetit tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- samanaikainen käyttö ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviriä ja dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden tai glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

- Tasminetta-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 Tasminetta-valmisteen käyttö keskeyttää.
- Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö tulee keskeyttää tromboosilöydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Antikoagulanttihoidon (kumariinit) teratogeenisyyden vuoksi potilasta tulee neuvoa käyttämään asianmukaista vaihtoehtoja ehkäisy menetelmää ko. hoidon aikana.

• 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 pieni VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Tasminetta-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Tasminetta-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).

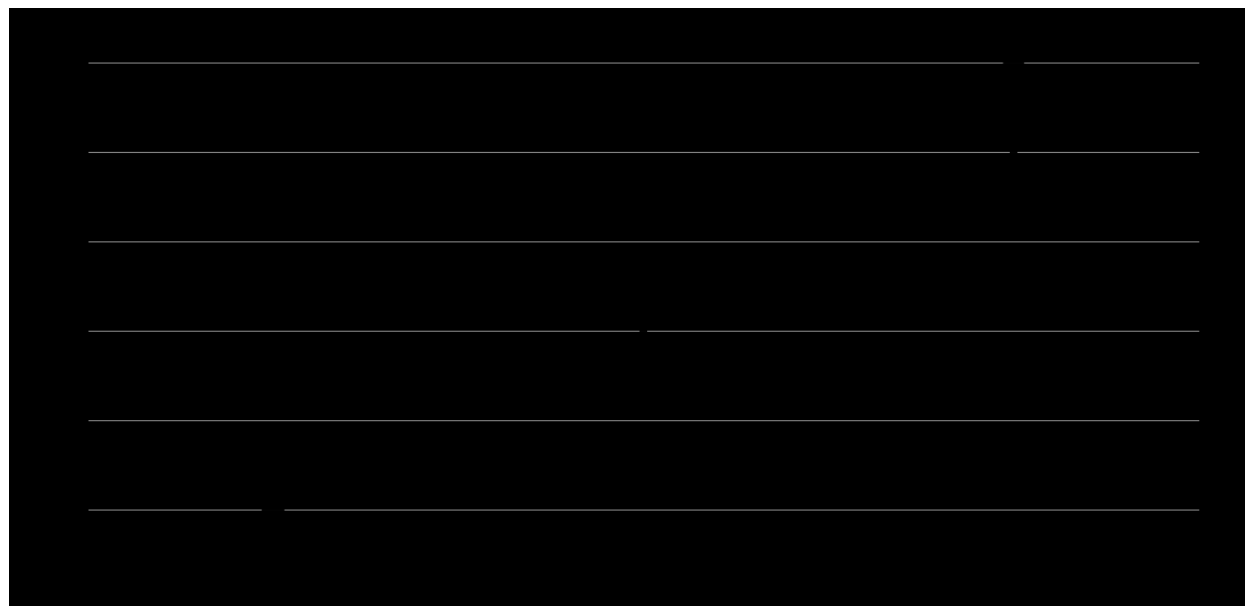
Arviolta noin 9–12 naiselle¹ 10 000:sta, jotka käyttävät drospirenonia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6².

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 naisista kohti yhden vuoden aikana

VTE -tapausten määrä



Yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei käytetä (2 tapausta)

Levonorgestreelia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet (5–7 tapausta)

Drospirenonia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet (9–12 tapausta)

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.

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

Laskimotromboemolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboemolisten komplikaatioiden riski voi suurentua huomattavasti, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti jos riskitekijöitä on useita (ks. taulukko). Tasminetta-valmiste on vasta-aiheista naiselle, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät

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

<p>Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma</p> <p>Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä</p>	<p>Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisymenetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi.</p> <p>Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Tasminetta-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.</p>
<p>Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)</p>	<p>Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.</p>
<p>Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet</p>	<p>Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia</p>
<p>Ikääntyminen</p>	<p>Eryteisesti yli 35 vuoden ikä</p>

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

Laskimotromboembolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 "Hedelmällisyys, raskaus ja imetys").

Laskimotromboembolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

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

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

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

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

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

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

Valtimotromboembolian (ATE) riski

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

Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

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

Taulukko: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehoitettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen 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 häiritsevät tapahtumat liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen lupus erythematosus (SLE).
---	---

Valtimotromboembolian (ATE) oireet

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

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

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

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

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

Kasvaimet

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulasyövän riskin kasvaneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön (> 5 vuotta) yhteydessä, mutta yksimielisyyttä ei ole siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät, kuten sukupuolikäyttäytyminen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, on yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnosien ylimäärä pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä kausaliteetista. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

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

Suurempiannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (50 µg etinyyliestradiolia) käytettäessä sekä kohdun limakalvosyövän että munasarjasyövän riski pienenee. On vielä vahvistamatta koskeeko tämä myös pieniannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja.

Muut tilat

Tasminetta 0,03 mg/3 mg -valmisteen sisältämä progestiini on aldosteroniantagonisti, jolla on kaliumia säästäviä ominaisuuksia. Valtaosalla käyttäjistä kaliumtason nousua ei ole odotettavissa. Joillakin lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kliinisessä tutkimuksessa havaittu vähäistä, mutta ei merkitsevää, seerumin kaliumtason nousua kaliumia säästävien lääkkeiden ja drospirenonin samanaikaisen käytön yhteydessä. Sen vuoksi ensimmäisen hoitosyklin aikana on suositeltavaa tarkistaa seerumin kaliumtaso munuaisten vajaatoimintaa sairastavilta potilailta, joiden seerumin kaliumpitoisuus on ennen hoitoa viitealueen ylärajalla varsinkin, jos potilas käyttää samanaikaisesti kaliumia säästäviä lääkkeitä. Katso myös kohta 4.5.

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

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkitsevä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Vain näissä harvinaisissa tilanteissa ehkäisytablettien käyttö on syytä lopettaa välittömästi. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on keskeytettävä, jos niiden käytön aikana hypertensiopotilaan verenpainearvot ovat jatkuvasti koholla tai jos verenpaine on merkitsevästi koholla verenpainelääkityksestä huolimatta. Valmisteen käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

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

Perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktiot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana ilmennyt tai aiemman sukupuolihormonien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukoosinsietoon, matalaestrogeenisia yhdistelmäehkäisytabletteja (alle 0,05 mg etinyyliestradiolia) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja on kuitenkin seurattava huolellisesti erityisesti yhdistelmäehkäisytablettien käytön alkuvaiheessa.

Endogeenisen depression, epilepsian, Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen pahenemista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

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

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

Lääkärintarkastus

Ennen Tasminetta-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 Tasminetta-valmisteen käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

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

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

ALAT-arvon kohoaminen

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria sisältävillä lääkevalmisteilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvojen (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkitsevästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää lääkevalmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Lisäksi ALAT-arvojen nousua havaittiin glekapreviirilla/pibrentasviirilla hoidetuilla potilailla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten yhdistelmäehkäisyvalmisteita (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

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 verenvuotoa emättimestä (tiputtelu- tai läpäsivuotoa) 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, on syytä ottaa huomioon ei-hormonaalisten syiden mahdollisuus 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.

Tasminetta 0,03 mg/3 mg -tabletit sisältävät laktoosia

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

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomioitavaa: Mahdollisten yhteisvaikutusten varalta on tutustuttava kaikkien samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

- Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Tasminetta 0,03 mg/3 mg -valmisteeseen

Lääkeaineinteraktioita voi esiintyä käytettäessä maksaentsyymejä indusoivia lääkevalmisteita, mikä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan ja voi heikentää ehkäisyvalmisteen tehoa ja/tai aiheuttaa läpäisyvuotoja.

Kuinka toimia

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

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkevalmisteita, tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää lisäehkäisyä tilapäisesti jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää tulee käyttää koko lääkähoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen. Jos lääkohoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettien pakkaus, tulee seuraava pakkaus aloittaa heti edellisen loputtua ilman tavanomaista tablettitaukoa.

Pitkäaikainen hoito

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

Kirjallisuudessa on raportoitu alla mainittuja yhteisvaikutuksia.

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

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

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus sukupuolihormonien puhdistumaan:

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

Tämän vuoksi samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenveto pitää tarkastaa potentiaalisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen lisäohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteaasin estäjää tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee lisäksi käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

Lääkeaineet, jotka vähentävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymiestäjät):

Entsyymiestäjien ja yhdistelmäehkäisytablettien välisten mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkittävyys on tuntematon.

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

Kun moniannostutkimuksessa drospirenonin (3 mg/vrk) ja etinyyliestradiolin (0,02 mg/vrk) yhdistelmän kanssa käytettiin 10 päivän ajan samanaikaisesti voimakasta CYP3A4:n estäjää, 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-kertaisiksi, kun 0,035 mg etinyyliestradiolia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta on käytetty samanaikaisesti.

- Tasminetta 0,03 mg/3 mg -valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa tiettyjen muiden lääkeaineiden metaboliaan, jolloin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksissa voi joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini).

Vapaaehtoisilla naisilla tehtyjen *in vivo* -interaktiotutkimusten (merkkiaineina omepratsoli, simvastatiini tai midatsolaami) perusteella 3 mg:n drospirenoniannoksella ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta muiden lääkeaineiden CYP450-välitteiseen metaboliaan.

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

- Muut yhteisvaikutukset

Potilailla, jotka eivät sairasta munuaisten vajaatoimintaa, drospirenonin ja ACE-estäjien tai steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön ei havaittu vaikuttavan merkittävästi seerumin kaliumtasoon. Tasminetta 0,03 mg/3 mg -valmisteen samanaikaista käyttöä aldosteroniantagonistien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa ei ole tutkittu. Siksi tällaisissa tilanteissa seerumin kaliumtaso on syytä tarkistaa ensimmäisen hoitosyklin aikana. Katso myös kohta 4.4.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa ribaviiriin kanssa tai ilman tai glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, saattaa suurentaa ALAT-arvon kohoamisen riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

- Laboratoriokokeet

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihidraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä viitealueella.

Drospirenoni aiheuttaa plasman reniiniaktiivisuuden ja plasman aldosteronin lisääntymistä lievän antimineralokortikoidiaktiivisuutensa seurauksena.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tasminetta 0,03 mg/3 mg -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Tasminetta 0,03 mg/3 mg -valmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava 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 varhaisvaiheessa.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu tiineys- ja imetysaikana esiintyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Näiden eläinkokeiden mukaan vaikuttavien aineiden hormonivaikutusten mahdollisesti 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 Tasminetta 0,03 mg/3 mg -tablettien raskauden aikaisesta käytöstä kertyneen tiedon perusteella ei voida tehdä päätelmiä raskauteen tai sikiön tai vastasyntyneen terveyteen kohdistuvista negatiivisista vaikutuksista. Epidemiologisia tietoja ei vielä ole.

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

Imetys

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

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8. Haittavaikutukset

Vakavat haittavaikutukset yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla, ks. myös kohta 4.4.

Tasminetta 0,03 mg/3 mg -tablettien käyttäjillä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Elinjärjestelmä	Haittatapahtumien esiintyvyys		
	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
	≥1/100, <1/10	≥1/1 000, <1/100	≥1/10 000, <1/1 000
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys Astma
Psyykkiset häiriöt	Masentuneisuus	Lisääntynyt libido Alentunut libido	
Hermosto	Päänsärky		
Kuulo ja tasapainoelin			Huonokuuloisuus
Verisuonisto	Migreeni	Hypertensio Hypotensio	Laskimotromboembolia (VTE) Valtimotromboembolia (ATE)
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu Ripuli	
Iho ja ihonalainen kudos		Akne Ekseema Kutina Alopesia	Erythema nodosum Erythema multiforme
Sukupuolielimet ja rinnat	Kuukautiskierron häiriöt Välivuodot Rintojen kipu Rintojen arkuus Vuoto emättimestä Ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi	Rintojen suureneminen Emätininfektio	Eritevuoto rinnoista
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Nesteretentio Painon lisääntyminen Painon lasku	

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu seuraavia vakavia haittatapahtumia, joista enemmän kohdassa 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset”:

- Laskimotromboemboliset tapahtumat
- Valtimotromboemboliset tapahtumat
- Hypertensio
- Maksakasvaimet
- Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus,

epilepsia, kohdun lihaskasvain, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, kolestaasiin liittyvä keltaisuus

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

Ehkäisytablettien käyttäjillä rintasyöpädiagnoosien esiintyvyys on hieman suurentunut. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiinkin koko elinaikana. Sen yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei tunneta. Lisätietoja, ks. kohdat 4.3 ja 4.4.

Yhteisvaikutukset

Läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisyn pettäminen voi seurata muiden lääkevalmisteiden (enstyymi-induktorien) ja suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden yhteisvaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Tasminetta 0,03 mg/3 mg -tablettien yliannostuksesta ei ole toistaiseksi kokemusta. Muiden yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvän kokemuksen perusteella mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidoottia ei ole ja hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

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

Pearlin luku: 0,09 (ylempi kaksisuuntainen 95 %:n luottamusraja: 0,32).

Pearlin kokonaisluku (menetelmän virhearvo + potilaan virhearvo): 0,57 (ylempi kaksisuuntainen 95 %:n luottamusraja: 0,90).

Tasminetta 0,03 mg/3 mg -tablettien ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja muutokset kohdun limakalvolla.

Tasminetta 0,03 mg/3 mg on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja drospirenonia (progestageeni). Raskauden ehkäisyyn käytettävällä drospirenoniannoksella on myös antiandrogeninen ja lievä

antimineralokortikoidinen vaikutus. Sillä ei ole estrogeenista, glukokortikoidista eikä antiglukokortikoidista vaikutusta. Drospirenonin farmakologinen profiili muistuttaaakin hyvin paljon luonnollista progesteriiniä.

Kliinisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että drospirenonin lievän antimineralokortikoidisen vaikutuksen seurauksena etinyyliestradioli/drospirenoni -tableteilla on lievä antimineralokortikoidinen 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 ruoan nauttimisella ei ole vaikutusta drospirenonin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Suun kautta otetun drospirenonin terminaalinen puoliintumisaika on 31 tuntia.

Drospirenoni sitoutuu seerumin albumiiniin. Se ei sitoudu sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) eikä kortikosteroideja sitovaan globuliiniin (CBG). Vain 3–5 % drospirenonin kokonaismäärästä seerumissa esiintyy vapaana steroidina. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu ei vaikuta drospirenonin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Drospirenonin näennäinen jakautumistilavuus on keskimäärin $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

Drospirenonin metabolin puhdistuma seerumista on $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Muuttumatonta lääkeainetta ei juurikaan erity. Drospirenonin metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan suhteessa 1,2:1,4 ja metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 40 h.

Vakaa tila

Hoitokierron aikana drospirenonin vakaan tilan huippupitoisuus seerumissa (noin 70 ng/ml) saavutetaan noin 8 päivän hoidon jälkeen. Drospirenonin terminaalista puoliintumisajasta ja valmisteen antovälistä johtuen drospirenonin pitoisuus seerumissa kumuloituu noin 3-kertaiseksi.

Erityiset käyttäjäryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vakaan tilan drospirenonipitoisuus seerumissa naisilla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma CLcr, 50–80 ml/min), oli vastaava kuin naisilla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Drospirenonipitoisuus seerumissa oli noin 37 % korkeampi naisilla, joilla oli keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (CLcr 30–50 ml/min), verrattuna naisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Myös naiset, jotka sairastivat lievää tai keskivaikkea munuaisten vajaatoimintaa, sietivät drospirenonihoitoa hyvin. Drospirenonihoidolla ei ollut kliinisesti merkitseviä vaikutuksia seerumin kaliumtasoon.

Maksan vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa, keskivaikkea maksan vajaatoimintaa sairastavien vapaaehtoisten oraalisen puhdistuman (CL/F) havaittiin pienentyneen noin 50 % verrattuna normaalin maksan toiminnan omaaviin vapaaehtoiisiin. Drospirenonipuhdistuman pienemisen ei todettu johtavan olennaiseen eroon seerumin kaliumtasossa. Kaliumpitoisuuden suurenemista seerumissa yli normaaliarvojen ylärajan ei myöskään havaittu diabeteksen ja samanaikaisen spironolaktonihoidon yhteydessä (kaksi tekijää, jotka voivat altistaa potilaan hyperkalemialle). Voidaan todeta, että lievää tai keskivaikkea maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B) sairastavat potilaat sietävät drospirenonia hyvin.

Etniset ryhmät

Drospirenonin ja etinyyliestradiolin farmakokinetiikassa ei havaittu olevan eroa japanilaisten ja valkoihoisten naisten välillä.

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. 30 mikrog annoksen ottamisen jälkeen 100 pg/ml huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2 tunnissa. Etinyyliestradiolin ensikierron metabolia on merkittävä ja yksilöiden välinen vaihtelu on suurta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 45 %.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Etinyyliestradioli altistuu merkittävälle suolessa ja maksassa tapahtuvalle ensikierron metaboliolle. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisella hydroksylaatiolla, minkä seurauksena syntyy suuri joukko hydroksyloitua ja metyloitua metaboliitteja, jotka esiintyvät sekä vapaina että glukuronon- ja sulfaattikonjugaatteina. Etinyyliestradiolin metabolin puhdistuma 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 merkitsevässä määrin muuttumattomassa muodossa. Etinyyliestradiolin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6. Metaboliittierityksen puoliintumisaika on noin 1 päivä. Eliminaation puoliintumisaika on 20 tuntia.

Vakaa tila

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

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laboratorioeläimillä drospirenonin ja etinyyliestradiolin vaikutukset rajoittuivat niihin, jotka liittyvät tunnettuun farmakologiseen vaikutukseen. Erityisesti lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin lajispesifisinä pidettäviä alkio- ja sikiötoksisia vaikutuksia. Kun eläimille annettiin suurempia annoksia kuin ihmisille annettavat Tasminetta-annokset ovat, sen havaittiin vaikuttavan sukupuolen eriytymiseen rottien sikiöissä, mutta ei apinoissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)

Krospovidoni

Povidoni

Polysorbaatti 80

Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu alumiini/PVC/PVDC –läpipainopakkauksiin ja pahvikoteloon.

Pakkauskoot:

1 x 21, 2 x 21, 3 x 21, 6 x 21, 13 x 21 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24732

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.11.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02.07.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.06.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tasminetta 0,03 mg/3 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 58,90 mg laktos (som monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Gula, runda.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Graviditetsprevention.

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

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Hur man tar Tasminetta 0,03 mg/3 mg

Tabletterna ska tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt, vid behov med lite vätska, i den ordning som visas på blistret.

En tablett dagligen ska tas i 21 dagar i följd. Innan en ny förpackning påbörjas görs ett 7 dagars uppehåll i intaget av tabletter. Bortfallsblödningen börjar vanligen under uppehållet. Blödningen börjar vanligen inom 2–3 dagar efter att den sista tabletten har tagits och slutar nödvändigtvis inte förrän den följande förpackningen påbörjas.

Hur man börjar ta Tasminetta 0,03 mg/3 mg

- Ingen tidigare användning av hormonellt preventivmedel (under den föregående månaden)

Tabletterna ska börja tas dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (dvs. den första blödningsdagen).

- Byte från ett kombinerat hormonellt preventivmedel (kombinerat p-piller, preventivring eller p-plåster) till Tasminetta 0,03 mg/3 mg

Kvinnan ska helst börja använda Tasminetta 0,03 mg/3 mg första dagen efter den sista aktiva tabletten (den sista tabletten som innehåller aktiv substans) av sitt tidigare kombinerade p-piller, men senast första dagen efter det vanliga tablettuppehållet eller perioden med placebotabletter. Vid användning av preventivring eller p-plåster bör kvinnan helst börja använda Tasminetta 0,03 mg/3 mg samma dag som ringen eller plåstret tas bort men senast när nästa ring eller plåster skulle ha applicerats.

- Byte från ett preventivmedel som innehåller enbart progestin (preventivpiller som innehåller enbart progestin (minipiller), injektion, implantat) eller från ett progestinutsöndrande intrauterint preventivmedel (IUD) till Tasminetta 0,03 mg/3 mg

Kvinnan kan byta från ett p-piller med enbart progestin till Tasminetta 0,03 mg/3 mg vilken dag som helst (från ett implantat eller IUD den dag implantatet eller IUD avlägsnas, från en injektion när nästa injektion skulle ha getts). I alla dessa fall ska en barriärmetod användas som komplement under de första 7 dagarna med tabletter.

- Efter avbruten graviditet i första trimestern

Kvinnan kan börja omedelbart. I detta fall behöver hon inte använda en kompletterande preventivmetod.

- Efter förlossning eller avbruten graviditet i andra trimestern

Kvinnan ska börja använda tablettarna dag 21 till 28 efter förlossning eller avbruten graviditet i andra trimestern. Om hon börjar senare ska kvinnan använda en barriärmetod som komplement de första 7 dagarna med tabletter. Om hon redan har haft samlag ska graviditet dock uteslutas innan hon börjar ta de kombinerade p-pillren. Alternativt måste kvinnan vänta till sin nästa menstruation.

För användning under amning se avsnitt 4.6.

Glömd tablett

Om **mindre än 12 timmar** har gått sedan tabletten skulle ha tagits påverkas inte skyddseffekten. Den glömda tabletten ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, och nästa tablett ska tas vid ordinarie tid.

Om **mer än 12 timmar** har gått sedan tabletten skulle ha tagits kan skyddseffekten vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. Tablettuppehållet får aldrig överskrida 7 dagar.
2. 7 dagar med oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarie-axeln.

I enligt med detta kan följande råd ges i daglig praxis:

- **Vecka 1**

Den senaste glömda tabletten ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter ska tablettarna tas vid ordinarie tidpunkt. Dessutom ska en barriärmetod, t.ex. kondom, användas under de följande 7 dagarna. Om samlag ägt rum under de 7 dagarna före den glömda tabletten bör möjligheten att kvinnan är gravid övervägas. Ju fler tabletter som glömts och ju närmare de ligger det regelbundna tablettuppehållet desto större är risken för graviditet.

- **Vecka 2**

Den senaste glömda tablett ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter ska tabletterna tas vid ordinarie tidpunkt. Förutsatt att tabletterna tagits vid korrekt tidpunkt under de 7 dagarna före den första glömda tablett behövs ingen kompletterande preventivmetod. Om mer än en tablett har glömts bör kvinnan dock rådas att använda en kompletterande preventivmetod under de följande 7 dagarna.

- **Vecka 3**

Skyddseffekten kan vara nedsatt, eftersom 7 dagars tablettuppehåll är nära, men det går att förhindra nedsatt skyddseffekt genom att justera schemat för tablettintaget. Om kvinnan följer något av nedanstående alternativ behövs ingen kompletterande preventivmetod, förutsatt att tabletterna tagits vid rätt tidpunkt under de 7 dagarna före den första glömda tablett. Om så inte är fallet bör det första alternativet följas, och dessutom bör en kompletterande preventivmetod användas under de följande 7 dagarna.

1. Den senaste glömda tablett ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter ska tabletterna tas vid ordinarie tidpunkt. Nästa blister ska påbörjas så snart den föregående har tagit slut, så att inget uppehåll görs i intaget av tabletterna. Troligen får kvinnan ingen bortfallsblödning förrän det nya blistret har tagit slut, men hon kan få stänklödning eller genombrottsblödning under de dagar då hon tar tabletter.
2. Kvinnan kan också rådas att avsluta intaget av tabletter i det pågående blistret. Därefter ska hon göra 7 dagars tablettuppehåll, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta att ta tabletter från ett nytt blister.

Om kvinnan har glömt flera tabletter och därefter inte får någon bortfallsblödning under det första normala tablettuppehållet bör det övervägas om hon kan vara gravid.

Råd vid gastrointestinala besvär

Vid svåra gastrointestinala besvär (t.ex. kräkning eller diarré) kan det hända att de aktiva substanserna inte tas upp fullständigt och att en kompletterande preventivmetod behövs. Vid kräkning inom 3–4 timmar efter intag av en tablett ska en ny (ersättande) tablett tas så snart som möjligt. Om det är möjligt ska den nya tablett tas inom 12 timmar från den ordinarie tidpunkten för tablettintag. Om mer än 12 timmar har gått gäller råden i avsnitt 4.2 ("Glömd tablett"). Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för tablettintag måste hon ta den extra tablett eller de extra tabletterna från ett annat blister.

Uppskjutande av menstruation

Om kvinnan vill skjuta upp en menstruation ska hon fortsätta med ett nytt blister med Tasminetta 0,03 mg/3 mg genast efter att det föregående blistret tagit slut utan att göra ett tablettuppehåll. Hon kan fortsätta skjuta upp menstruationen så länge hon önskar, dock högst tills det andra blistret tar slut. Under perioden när bortfallsblödningen skjuts upp kan stänklödning eller genombrottsblödning uppträda. Den regelbundna användningen av Tasminetta 0,03 mg/3 mg återupptas efter det vanliga 7 dagars tablettuppehållet.

Om kvinnan vill förskjuta menstruationens första dag till en annan veckodag än den vanliga i sitt schema kan hon rådas att förkorta det nästa tablettuppehållet med så många dagar som behövs. Ju kortare uppehållet är, desto större är risken för att hon inte får någon bortfallsblödning och får stänklödnings och genombrottsblödning under nästa blister (precis som när en bortfallsblödning skjuts upp).

Pediatrisk population

Tasminetta är enbart avsett att användas efter att menstruationen har börjat. Data från epidemiologiska studier som omfattade fler än 2 000 kvinnor under 18 år har inte visat några skillnader i säkerheten eller effekten för produkten vid användning i denna åldersgrupp eller hos kvinnor över 18 år.

Administreringsätt

Oral användning.

4.3. Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd uppstår för första gången under användningen av ett kombinerat p-piller ska behandlingen avbrytas omgående.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - Venös tromboembolism – pågående VTE (patienten får antikoagulantia) eller anamnes på VTE (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. myokardinfarkt) 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, lupus antikoagulant)
 - 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
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi.
- Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte har återgått till de normala.
- Svårt nedsatt njurfunktion eller akut njursvikt.
- Pågående eller tidigare levertumör (godartad eller elakartad).
- Könshormonberoende känd eller misstänkt malign tumör (t.ex. i genitalier eller bröst).
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir eller med läkemedel som innehåller glecaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4. Varningar och försiktighet

Varningar

- Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Tasminetta diskuteras med kvinnan.
- Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan ta kontakt med sin läkare. Läkare ska då besluta om användningen av Tasminetta ska avbrytas.

- Vid misstänkt eller bekräftad trombos ska användning av kombinerade hormonella preventivmedel avbrytas. Under behandling med antikoagulantia ska lämpligt alternativt preventivmedel användas p.g.a. teratogenicitet vid behandling med antikoagulantia (kumariner).

• Cirkulationsrubbingar

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, norgestimat eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter som t.ex. Tasminetta 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 Tasminetta, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel för första gången under sitt liv. Det finns också vissa belägg 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).

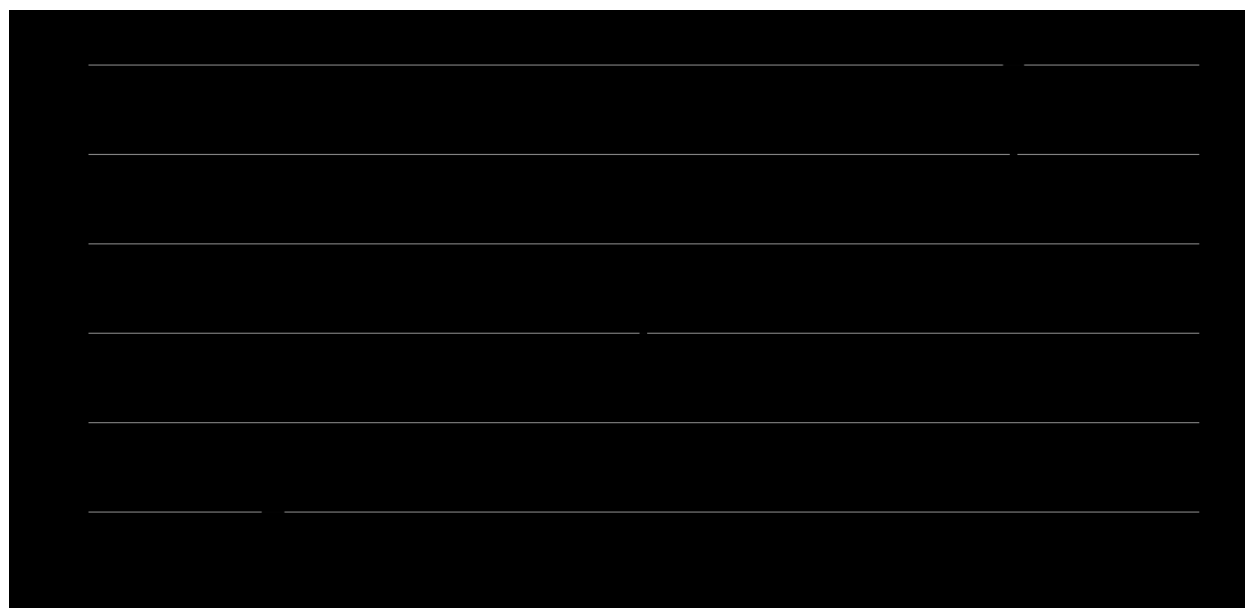
Man uppskattar¹ att av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande drospirenon kommer mellan 9 och 12 kvinnor att utveckla en VTE under ett år; detta kan jämföras med cirka 6² kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

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.

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år

Antal VTE-händelser



Ingen användning av kombinerade hormonella preventivmedel (2 händelser)

Kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel (5–7 händelser)

Kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller drospirenon (9–12 händelser)

¹ Dessa förekomster uppskattades från samtliga epidemiologiska studiedata med hjälp av relativa risker för de olika produkterna jämfört 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 på cirka 2,3 till 3,6.

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).

Tasminetta 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 plåstret/p-pillret/ringen (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 Tasminetta inte har satts ut i förväg.
Anm: tillfällig immobilisering inklusive flygresor > 4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer	
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos ett syskon eller förälder för närvarande eller tidigare, särskilt i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för undersökning 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 sicklecell sjukdom.
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år

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

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

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

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 värmekänsla i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

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

En del av dessa symtom (t.ex. andnöd 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 också 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 (TIA), 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). Tasminetta 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 som använder kombinerat hormonellt preventivmedel bör starkt rekommenderas att sluta röka. 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 (venös tromboembolism hos ett syskon eller förälder för närvarande eller tidigare, särskilt i relativt unga år, före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för undersökning 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, hjärtklaffsjukdom och förmaksflimmer,

dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus (SLE).
--

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen 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
- medvetslöshet eller svimning med eller utan anfall.

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 bakom bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen och/eller magen
- känsla av mättnad, matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andnöd
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Tumörer

En ökad risk för cervixcancer efter långvarig användning (> 5 år) av kombinerade p-piller har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men det finns fortfarande olika uppfattningar om i vilken omfattning detta fynd kan tillskrivas andra sammansatta effekter av det sexuella beteendet och andra faktorer som t.ex. humant papillomavirus (HPV).

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier visade på en något förhöjd relativ risk (RR = 1,24) för att få diagnosen bröstcancer hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av tio år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos kvinnor som använder och nyligen har använt kombinerade p-piller liten i jämförelse med den generella risken för bröstcancer under hela livstiden. Dessa studier visar inte på något kausalt samband. Den ökade risk som observerats kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, på de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller på en kombination av båda. Bröstcancer som diagnostiseras hos kvinnor som använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt framskriden än hos dem som inte använt p-piller.

I sällsynta fall har godartade levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade p-piller, och i ännu mer sällsynta fall elakartade levertumörer. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. En levertumör bör beaktas i differentialdiagnosen då kvinnor som använder kombinerade p-piller får allvarlig smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning.

Med användning av kombinerade p-piller med högre dos (50 µg etinylestradiol) minskar risken för endometrie-cancer och äggstockscancer. Om detta även gäller kombinerade p-piller med lägre doser återstår att bekräfta.

Andra tillstånd

Progestinkomponenten i Tasminetta 0,03 mg/3 mg är en aldosteronantagonist med kaliumsparande egenskaper. I de flesta fall förväntas ingen förhöjning av kaliumnivåerna. I en klinisk studie visade dock vissa patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion och samtidig användning av kaliumsparande läkemedel något, men inte signifikant, förhöjda kaliumnivåer i serum under intag av drospirenon. Därför rekommenderas kontroll av kaliumserum under den första behandlingscykeln hos patienter med nedsatt njurfunktion och med en serumkaliumnivå som före behandlingen ligger i det övre referensintervallet, särskilt vid samtidig användning av kaliumsparande läkemedel. Se även avsnitt 4.5.

Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller hypertriglyceridemi i släkten, kan löpa ökad risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små blodtryckshöjningar har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller är kliniskt relevanta ökningarna sällsynta. Det är endast i dessa sällsynta fall som det är motiverat att omedelbart avbryta behandlingen med kombinerade p-piller. Om ett konstant förhöjt blodtryck eller en signifikant blodtryckshöjning inte svarar adekvat på blodtryckssänkande behandling då kombinerade p-piller används vid redan befintlig hypertoni, måste de kombinerade p-pillren sättas ut. Om det bedöms lämpligt kan p-pillerbehandlingen återupptas om normala blodtrycksvärden kan uppnås med blodtryckssänkande behandling.

Följande tillstånd har rapporterats uppstå eller försämrats vid både graviditet och användning av kombinerade p-piller, men övertygande belegg för ett samband med kombinerade p-piller saknas: ikterus och/eller klåda relaterat till kolestas, gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis samt otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

Hos kvinnor med ärftligt angioödem kan exogena östrogener framkalla eller förvärra symtomen på angioödem.

Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan innebära att de kombinerade p-pillren måste sättas ut tills markörerna för leverfunktion återgår till det normala. Vid återkommande kolestatisk ikterus och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare uppträtt under graviditet eller tidigare användning av könshormoner måste kombinerade p-piller sättas ut.

Även om kombinerade p-piller kan ha en effekt på perifer insulinresistens eller glukostolerans finns det inga belegg för att det är nödvändigt att ändra doseringen för diabetiker som använder kombinerade p-piller med låg dos östrogen (som innehåller < 0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor med diabetes bör dock observeras noga, särskilt i början av användningen av kombinerade p-piller.

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

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

Kloasma kan ibland uppkomma, särskilt hos användare som har haft det under graviditet. Kvinnor som har en tendens till kloasma bör undvika solexponering och ultraviolett strålning medan de använder kombinerade p-piller.

Läkarundersökning

Innan användning av Tasminetta påbörjas eller återupptas ska en fullständig anamnes (inklusive släktanamnes) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en läkarundersökning ska utföras baserad på

kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombos, inklusive risken med Tasminetta 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 HIV-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Förhöjning av ALAT

I kliniska studier med patienter som behandlades för hepatit C-virusinfektion (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin förekom transaminasförhöjningar (ALAT) som var 5 gånger den övre normalgränsen (ULN) signifikant oftare hos kvinnor som använde produkter som innehåller etinylestradiol, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Även hos patienter som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir observerades ALAT-förhöjningar hos kvinnor som använder produkter som innehåller etinylestradiol såsom kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitten 4.3 och 4.5).

Minskad effekt

Skyddseffekten hos kombinerade p-piller kan försämrats om kvinnan glömmet tabletter (se avsnitt 4.2), vid gastrointestinala störningar (se avsnitt 4.2) eller vid samtidig användning av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Försämrad cykelkontroll

Oregelbundna blödningar kan förekomma med alla kombinerade p-piller (stänklödning eller genombrottsblödning), särskilt under de första månadernas användning. En anpassningsperiod på ca tre cykler behövs därför innan det är meningsfullt att göra en utvärdering av eventuella oregelbundna blödningar.

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

Hos vissa kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under tablettuppehållet. Om p-pillret har tagits enligt anvisningarna i avsnitt 4.2 är kvinnan sannolikt inte gravid. Har det kombinerade p-pillret däremot inte tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen eller om två bortfallsblödningar uteblir, ska graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda de kombinerade p-pillren.

Tasminetta 0,03 mg/3 mg tabletter innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Produktresumé för andra samtidigt använda läkemedel bör konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

- Andra läkemedels effekt på Tasminetta 0,03 mg/3 mg

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar leverenzymerna vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner och det kan leda till genombrottsblödningar och/eller nedsatt skyddseffekt.

Hantering

Enzyminduktion kan ses redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligtvis inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen kvarstå under ca 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel bör temporärt använda en barriärmetod eller annan preventivmetod förutom det kombinerade p-pillret. Barriärmetoden måste användas under pågående läkemedelsbehandling och i 28 dagar efter avslutad behandling. Om samtidigt intag av annat läkemedel fortsätter efter att tablettorna i blistret med kombinerade p-piller tagit slut, måste nästa blister påbörjas omedelbart utan det vanliga tablettupphållet.

Långtidsbehandling

Till kvinnor som står på långtidsbehandling med leverenzyminducerande läkemedel rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

Ämnen som ökar clearance av könshormoner (nedsatt effekt av kombinerade hormonella preventivmedel genom enzyminduktion), t.ex.

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och HIV-läkemedlen ritonavir, nevirapin och efavirenz samt troligen även felbammat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramid och produkter som innehåller extrakt av johannesört (*Hypericum perforatum*).

Ämnen med varierande effekt på clearance av könshormoner:

När kombinerade hormonella preventivmedel administreras samtidigt som många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas, inklusive kombinationer av HCV-proteashämmare, kan plasmakoncentrationen av östrogen eller progestin öka eller minska. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevant i vissa fall.

Därför bör produktresumén för samtidigt administrerade HIV/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. I tveksamma fall bör tillägg av en barriärmetod användas av kvinnor som behandlas med proteashämmare eller icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas.

Substanser som minskar clearance av könshormoner (enzymhämmare):

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

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare och kombinerade p-piller kan öka plasmakoncentrationer av östrogen eller progestin, eller båda.

En multipeldosstudie med drospirenon (3 mg/dag) och etinylestradiol (0,02 mg/dag) visar att samtidig administration av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol i 10 dagar ökar AUC_(0–24 h) av drospirenon och etinylestradiol 2,7 gånger respektive 1,4 gånger.

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

- Effekten av Tasminetta 0,03 mg/3 mg på andra läkemedel

Kombinerade p-piller kan påverka metabolismen av vissa andra aktiva substanser. Därmed kan koncentrationerna i plasma och vävnader antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Baserat på interaktionsstudier *in vivo* på kvinnliga frivilliga där omeprazol, simvastatin eller midazolam användes som markör, är det osannolikt att det finns en kliniskt relevant interaktion mellan drospirenon i doser om 3 mg och den CYP450-medierade metabolismen av andra aktiva substanser.

Kliniska data visar att etinylestradiol hämmar clearance av CYP1A2-substrat vilket ger en svag (t.ex. teofyllin) till måttlig (t.ex. tizanidin) ökning i plasmakoncentrationen för dessa.

- Övriga interaktioner

Hos patienter som inte har nedsatt njurfunktion visade samtidig användning av drospirenon och ACE-hämmare eller NSAID ingen signifikant inverkan på kaliumhalten i serum. Samtidig användning av Tasminetta 0,03 mg/3 mg och aldosteronantagonister eller kaliumsparande diuretika har inte studerats. I detta fall bör kaliumhalten i serum kontrolleras under den första behandlingscykeln. Se även avsnitt 4.4.

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin eller glecaprevir/pibrentasvir kan öka risken för förhöjning av ALAT (se avsnitten 4.3 och 4.4). Därför måste användare av Tasminetta byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. preventivmedel med enbart progestin eller icke-hormonella metoder) innan behandling med denna läkemedelskombination inleds. Tasminetta kan återinsättas 2 veckor efter att behandling med denna läkemedelskombination avslutats.

- Laboratorietester

Användning av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laboratorietester, däribland biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av (bärrar)proteiner, t.ex. kortikosteroidbindande globulin- och lipid/lipoproteinfractioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger normalt inom normala laboratorievärden. Drospirenon orsakar förhöjd reninaktivitet och aldosteronhalt i plasma som induceras av drospirenonens milda antimineralkortikoida aktivitet.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tasminetta 0,03 mg/3 mg får inte användas under graviditet.

Om kvinnan blir gravid under användning av Tasminetta 0,03 mg/3 mg ska behandlingen omedelbart sättas ut. Omfattande epidemiologiska studier har emellertid varken visat någon ökad risk för medfödda defekter hos barn

till kvinnor som använt kombinerade p-piller före graviditeten eller någon teratogen effekt när kombinerade p-piller av misstag tagits i en tidig fas av graviditeten.

Djurstudier har visat oönskade effekter under graviditet och amning (se avsnitt 5.3). Baserat på dessa djurdata går det inte att utesluta oönskade effekter på grund av de aktiva substansernas hormonella verkan. Däremot har den allmänna erfarenheten av kombinerade p-piller under graviditet inte gett några belegg för faktiska oönskade effekter hos människa.

Tillgängliga data om användning av Tasminetta 0,03 mg/3 mg under graviditet är alltför begränsade för att det ska gå att dra några slutsatser om negativa effekter av Tasminetta 0,03 mg/3 mg på graviditeten eller på fostrets eller det nyfödda barnets hälsa. I dagsläget finns inga epidemiologiska data.

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

Amning

Mjolkproduktionen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom de kan minska mängden och förändra bröstmjölken sammansättning. Därför ska användning av kombinerade p-piller generellt inte rekommenderas förrän kvinnan har slutat amma helt. Små mängder av de kontraktiva steroiderna och/eller deras metaboliter kan utsöndras i mjölken vid användning av kombinerade p-piller, i mängder som kan påverka barnet.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier om läkemedlets effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats hos användare av kombinerade p-piller.

4.8. Biverkningar

För allvarliga biverkningar hos användare av kombinerade p-piller, se även avsnitt 4.4.

Nedanstående biverkningar har rapporterats vid användning av Tasminetta 0,03 mg/3 mg:

Organsystem	Frekvens av biverkningar		
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
	$\geq 1/100, < 1/10$	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Immunsystemet			Överkänslighet Astma
Psykiska störningar	Depression	Ökad libido Minskad libido	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		
Öron och balansorgan			Dålig hörsel
Blodkärl	Migrän	Hypertoni Hypotension	Venös tromboembolism (VTE) Arteriell tromboembolism (ATE)
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar Diarré	
Hud och subkutan vävnad		Akne Eksem Klåda Alopeci	Erythema nodosum Erythema multiforme
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Störningar i menstruationscykeln Mellanblödning Smärta i bröstet Ömhet i bröstet Vaginal flytning Kandidos i de yttre genitalierna och vaginan	Förstorade bröst Vaginal infektion	Utsöndring från bröstet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Vätskeretention Ökad vikt Minskad vikt	

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och trombemboliska händelser har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel. Sådana händelser är bl.a. myokardinfarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker (TIA), venös trombos och lungemboli. Detta beskrivs mer detaljerat i avsnitt 4.4.

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Dessa redovisas i avsnitt 4.4 ("Varningar och försiktighet"):

- Venösa tromboemboliska händelser
- Arteriella tromboemboliska händelser
- Hypertoni
- Levertumörer

- Följande sjukdomstillstånd eller försämring av dessa har rapporterats, men orsakssambandet med kombinerade p-piller är inte helt fastställt: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, uterusmyom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams korea, hemolytiskt uremiskt syndrom, kolestatiskt ikterussyndrom
- Kloasma
- Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan innebära att de kombinerade p-pillren måste sättas ut tills markörerna för leverfunktion återgår till det normala.
- Hos kvinnor med ärftligt angioödem kan användning av östrogener framkalla eller förvärra symtomen på angioödem.

Frekvensen av diagnosen bröstcancer är något förhöjd bland användare av p-piller. Eftersom bröstcancer är ovanlig hos kvinnor under 40 års ålder, är det ökade antalet fall litet i jämförelse med den generella risken för bröstcancer under hela livstiden. Orsakssambandet med kombinerade p-piller är inte känt. Mer information finns i avsnitt 4.3 och 4.4.

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt kan bero på interaktioner av andra läkemedel (enzyminducerare) med perorala kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9. Överdoser

Det finns ännu inga erfarenheter av överdosering med Tasminetta 0,03 mg/3 mg. På grundval av erfarenheter av andra kombinerade hormonella preventivmedel kan eventuella symtom vid överdosering vara illamående, kräkningar och, hos mycket unga kvinnor, lätt vaginal blödning. Det finns inga antidoter och behandlingen bör vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener och estrogener, ATC-kod: G03AA12.

Pearl-index: 0,09 (övre tvåsidigt 95 % konfidensintervall: 0,32).

Generellt Pearl-index (metodfel + patientfel): 0,57 (övre tvåsidigt 95 % konfidensintervall: 0,90).

Den kontraceptiva effekten av Tasminetta 0,03 mg/3 mg bygger på interaktion mellan olika faktorer, varav de viktigaste anses vara ovulationshämmning och förändringar i endometriet.

Tasminetta 0,03 mg/3 mg är ett kombinerat p-piller med etinylestradiol och drospirenon (progestagen). I terapeutisk dos har drospirenon även antiandrogena och milda antimineralkortikoida egenskaper.

Det har ingen östrogen, glukokortikoid och antiglukokortikoid aktivitet. Detta ger drospirenon en farmakologisk profil som nära liknar den för det naturliga hormonet progestin.

Det finns indikationer från kliniska studier på att de mildt antimineralkortikoida egenskaperna hos drospirenon ger etinylestradiol/drospirenon-tabletterna en mild antimineralkortikoid effekt.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Drospirenon

Absorption

Peroralt administrerat drospirenon absorberas snabbt och nästan fullständigt. Maximala serumkoncentrationer av den aktiva substansen på cirka 38 ng/ml uppnås cirka 1–2 timmar efter en engångsdos. Biotillgängligheten är mellan 76 och 85 %. Samtidigt intag av mat påverkar inte biotillgängligheten för drospirenon.

Distribution

Efter peroral administrering är den terminala halveringstiden för drospirenon 31 timmar. Drospirenon är bundet till serumalbumin och binder inte till könshormonbindande globulin (SHBG) eller kortikoidbindande globulin (CBG). Endast 3–5 % av de totala serumkoncentrationerna av drospirenon föreligger som fri steroid. Den etinylestradiolinducerade ökningen av SHBG påverkar inte drospirenonens bindning till serumproteiner. Den genomsnittliga synbara distributionsvolymen för drospirenon är $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolism

Drospirenon metaboliseras i hög grad efter peroral administrering. Huvudmetaboliterna i plasma är syraformen av drospirenon, skapad genom öppning av laktonringen, och 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, bildad genom reduktion och efterföljande sulfatisering. Drospirenon kan även genomgå oxidativ metabolism katalyserad av CYP3A4.

Drospirenon är *in vitro* kapabel att hämma cytokrom P450-enzymerna CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 svagt till måttligt.

Eliminering

Metabol clearance för drospirenon i serum är $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Endast spårmängder av drospirenon utsöndras i oförändrad form. Metaboliterna av drospirenon utsöndras via faeces och urin i ett förhållande på cirka 1,2 till 1,4. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter via urin och faeces är cirka 40 timmar.

Steady state-förhållanden

Under en behandlingscykel är den maximala steady state-koncentrationen för drospirenon i serum cirka 70 ng/ml och denna nås 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 patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Steady state-serumnivåerna av drospirenon hos kvinnor med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance CL_{Cr}, 50–80 ml/min) var jämförbar med dem hos kvinnor med normal njurfunktion. Serumnivåerna av drospirenon var i genomsnitt 37 % högre hos kvinnor med måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{Cr} 30–50 ml/min) jämfört med dem hos kvinnor med normal njurfunktion. Drospirenon tolererades också väl av kvinnor med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion. Drospirenonbehandling visade ingen kliniskt signifikant effekt på kaliumkoncentrationen i serum.

Nedsatt leverfunktion

I en endosstudie minskade oral clearance (CL/F) med cirka 50 % hos frivilliga försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med hos personer med normal leverfunktion. Den observerade minskningen av drospirenonclearance kunde inte kopplas till någon tydlig skillnad när det gäller kaliumkoncentrationerna i serum. Inte heller vid diabetes och samtidig behandling med spironolakton (två faktorer som kan predisponera en patient för hyperkalemi) sågs någon ökning av kaliumkoncentrationerna i serum över den övre gränsen för normalt. Slutsatsen är således att drospirenon tolereras väl av patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B).

Etniska grupper

Inga kliniskt relevanta skillnader mellan japanska och kaukasiska kvinnor avseende farmakokinetiken för etinylestradiol eller drospirenon har observerats.

Etinylestradiol

Absorption

Peroralt administrerat etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt. Efter en dos om 30 mikrog uppnås maximal plasmakoncentration (100 pg/ml) inom 1–2 timmar. Förstapassagemetabolismen av etinylestradiol är signifikant och den individuella variationen är stor. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 45 %.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen av etinylestradiol är 5 l/kg och bindningen till plasmaproteiner är cirka 98 %. Etinylestradiol inducerar syntesen av SHBG och CBG i levern. Under användning av etinylestradiol (30 mikrog/dygn) ökar SHBG-koncentrationen i plasma från 70 nmol/l till cirka 350 nmol/l. En liten mängd etinylestradiol utsöndras i bröstmjölk (0,02 % av dosen).

Metabolism

Etinylestradiol genomgår betydande förstapassagemetabolism i magtarmkanalen och i levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt genom aromatisk hydroxylering, som leder till ett stort antal hydroxylerade och metylerade metaboliter. Dessa återfinns som fria metaboliter och som konjugat med glukuronider och sulfater. Den metaboliska clearancehastigheten för etinylestradiol är cirka 5 ml/min/kg.

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

Eliminering

Etinylestradiol utsöndras inte i oförändrad form i någon större omfattning. Metaboliterna för etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter är cirka 1 dag. Halveringstiden för eliminering är 20 timmar.

Steady state-förhållanden

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

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos försöksdjur var effekterna av etinylestradiol och drospirenon begränsade till sådana som förknippas med substansens kända farmakologiska verkan. Framför allt reproduktionstoxicitetsstudierna visade embryotoxiska och foetotoxiska effekter som anses vara artspecifika. När djur gavs högre doser av Tasminetta än de som ges till människa observerades effekter på sexuell differentiering hos råttfoster men inte hos apor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Pregelatiniserad stärkelse (majs)
Krospovidon
Povidon
Polysorbat 80
Magnesiumstearat

Dragering:

Polyvinalkohol, delvis hydrolyserad
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Gul järnoxid (E172)

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

3 år.

6.4. Förvaring

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tablettorna är förpackade i aluminium/PVC/PVDC-blisterförpackningar och i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

1 x 21, 2 x 21, 3 x 21, 6 x 21, 13 x 21 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24732

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 november 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 2 juli 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.06.2021