

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zarelle 75 mikrogrammaa tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mikrogrammaa desogestreeliä.
Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraattia 55 mg, soijaöljyä (enintään 0,026 mg)
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.
Valkoisia, pyöreitä tabletteja, joiden halkaisija on noin 5 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Zarelle-valmisteen tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaille nuorille ei ole varmistettu.
Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Miten Zarelle -tabletteja käytetään

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

Zarelle -tablettien käytön aloittaminen

Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä (kuluneen kuukauden aikana)

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

Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

Lisätietoja käytöstä imetyksen aikana, ks. kohta 4.6.

Käytön aloittaminen siirryttäessä Zarelle -valmisteeseen muusta ehkäisymenetelmästä

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

Zarelle -tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen viimeisen vaikuttavaa ainetta sisältävän tabletin ottamista seuraavana päivänä tai emätinrenkaan tai ehkäisyalaastarin poistopäivänä. Lisäehkäisyä ei tällöin tarvita. Kaikkia ehkäisymenetelmiä ei välttämättä ole saatavilla kaikissa EU-maissa.

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

Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, ehkäisyruiske, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä (hormonikierukka)

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

Tabletin unohtaminen

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

Ohjeet ruuansulatuselimistön häiriöiden varalle

Jos käyttäjällä esiintyy vakavia ruuansulatuselimistön häiriöitä, imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja lisäehkäisy on tarpeen. Jos käyttäjä oksentaa 3–4 tunnin kuluessa tabletin ottamisesta, imeytyminen saattaa olla epätäydellistä. Tällöin tässä kohdassa 4.2 annetut ohjeet tabletin unohtamisesta pätevät.

Hoidon seuranta

Ennen Zarelle -valmisteen määräämistä potilaalta on otettava tarkat esitiedot. Perusteellista gynekologista tutkimusta suositellaan raskauden poissulkemiseksi. Ennen Zarelle -valmisteen määräämistä on selvítettävä potilaan mahdolliset vuotohäiriöt, kuten oligomenorrea ja amenorrea. Lääkärintarkastusten väli määritellään

tapauskohtaisesti. Jos potilaalle määrättävä valmiste saattaa vaikuttaa johonkin potilaalla todettuun tai mahdolliseen piilevään sairauteen (ks. kohta 4.4), kontrollikäynnit ajoitetaan tämän mukaisesti.

Zarelle -valmisteen säännöllisestä käytöstä huolimatta käyttäjällä voi esiintyä vuotohäiriöitä. Jos vuotoja esiintyy hyvin usein ja ne ovat epäsäännöllisiä, tulee harkita jotakin toista ehkäisymenetelmää. Jos oireet jatkuvat, elimellinen syy on suljettava pois tutkimuksilla.

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

Zarelle -valmisteen käyttö on lopetettava, jos käyttäjä tulee raskaaksi.

Käyttäjille on kerrottava, että Zarelle ei suojaa HIV-tartunnalta (AIDS) eikä muiltakaan sukupuolitaudeilta.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Minkä tahansa seuraavassa mainitun tilan tai riskitekijän ilmetessä on progestiinin käytöstä aiheutuvaa hyötyä punnittava siitä mahdollisesti koituvia haittoja vasten erikseen kussakin tapauksessa, ja käyttäjän kanssa on keskusteltava asiasta, ennen kuin hän päättää Zarelle -valmisteen käytön aloittamisesta. Jos jokin näistä tiloista ilmaantuu tai pahenee, käyttäjän on otettava yhteys lääkäriin. Lääkärin on tällöin päätettävä, pitääkö Zarelle -valmisteen käyttöä keskeyttää.

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

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

Pelkästään progestiinia sisältävien ehkäisytablettien, kuten Zarelle -valmisteen, käyttäjillä riski on mahdollisesti samaa luokkaa kuin yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä. Pelkästään progestiinia sisältävien ehkäisytablettien osalta tätä ei ole kuitenkaan pitävästi osoitettu. Verrattuna riskiin sairastua rintasyöpään koko elinaikana on yhdistelmäehkäisytablettien aiheuttama riski pieni. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin yhdistelmäehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut tapaukset. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiltä

havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta toteamisesta, ehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista.

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

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

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttö ja tromboemبولisten laskimosairauksien (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia) esiintyvyyden lisääntyminen ovat yhteydessä toisiinsa. Vaikka tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta, kun Zarelle -tabletteja käytetään raskauden ehkäisyyn ilman estrogeeniä, Zarelle -tablettien käyttö on lopetettava, jos käyttäjälle kehittyy tromboosi. Zarelle -tablettien käytön lopettamista on harkittava myös leikkaukseen tai sairauteen liittyvän pitkäaikaisen immobilisaation yhteydessä. Naisille, joilla on ollut tromboemبولinen sairaus, on kerrottava tilan uusiutumisen mahdollisuudesta.

Progestiinit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon. Ei kuitenkaan ole näyttöä siitä, että pelkästään progestiinia sisältäviä ehkäisytabletteja käyttävien diabeetikkojen diabeteksen hoito-ohjeita olisi tarpeen muuttaa. Diabeetikoita on kuitenkin seurattava huolellisesti ensimmäisten käyttökuukausien aikana.

Jos Zarelle -tablettien käytön aikana kehittyy pysyvä hypertensio tai jos kohonnut verenpaine ei alene riittävästi verenpainelääkityksellä, on harkittava Zarelle -valmisteen käytön lopettamista.

Zarelle -valmisteen käyttö alentaa seerumin estradiolipitoisuuden varhaista follikulaarivaihetta vastaavalle tasolle. Toistaiseksi ei tiedetä, onko tällä kliinisesti merkittävää vaikutusta luun tiheyteen.

Perinteiset pelkästään progestiinia sisältävät tabletit eivät suojaa kohdunulkoiselta raskaudelta yhtä hyvin kuin yhdistelmäehkäisytabletit. Tämän ajatellaan johtuvan siitä, että pelkästään progestiinia sisältävien tablettien käytön aikana esiintyy usein ovulaatioita. Vaikka Zarelle säännönmukaisesti estää ovulaation, on kohdunulkoisen raskauden mahdollisuus otettava huomioon amenorreaan ja vatsakivun erotusdiagnostiikassa.

Maksaläiskiä voi joskus ilmaantua varsinkin niille naisille, joilla on ollut maksaläiskiä raskauden aikana. Naisten, joilla on taipumusta saada maksaläiskiä, tulee välttää auringonottoa ja ultraviolettisäteilyä Zarelle -tablettien käytön aikana.

Seuraavia sairauksia ja tiloja on ilmoitettu sekä raskauden että sukupuolisteroidien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteyttä progestiinin käyttöön ei ole osoitettu: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivimuodostus, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema, (perinnöllinen) angioedeema.

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

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

Zarelle-tabletti sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Laboratoriokokeet

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä on havaittu, että steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa joidenkin laboratoriotestien tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiini- fraktioiden) pitoisuuksiin seerumissa, hiilihydraattiainevaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä normaalialueella. Ei ole tiedossa, kuinka suuressa määrin tätä ilmenee myös pelkästään progestiinia sisältävien ehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkkeiden vaikutus Zarelle-valmisteeseen

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

Hoito

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

Lyhytaikainen hoito

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

Pitkäaikainen hoito

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

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

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

Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden puhdistumaan

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

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

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

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

Zarelle-valmisteen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Zarelle -valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi Zarelle -hoidon aikana, valmisteen käyttö tulee lopettaa.

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

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

Imetys

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

Saatavilla on jonkin verran pitkäaikaisia seurantatietoja lapsista, joiden äidit alkoivat käyttää Zarelle -tabletteja 4–8 viikkoa synnytyksen jälkeen. Lapsia imetettiin 7 kuukautta, ja heitä seurattiin 1,5 vuoden (n=32) tai 2,5 vuoden (n=14) ikään asti. Kasvun sekä fyysisen ja psykomotorisen kehityksen arvioinnissa ei todettu eroja verrattuna lapsiin, joiden äidit käyttivät kohdunsisäistä kuparikierukkaa. Saatavilla olevien tietojen perusteella Zarelle -tabletteja voi käyttää imetyksen aikana. Zarelle -tabletteja käyttävän äidin imettämän lapsen kasvua ja kehitystä on kuitenkin seurattava huolellisesti.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan: yleinen ($\geq 1/100$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$), harvinainen ($< 1/1\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä (MedDRA)*	Haittavaikutuksen yleisyys			
	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Emätintulehdus		
Immuunijärjestelmän häiriöt				Yliherkkysreaktiot, mukaan lukien angioedeema ja anafylaksia
Psyykkiset häiriöt	Mielialan vaihtelu Masentunut mieliala Heikentynyt libido			
Hermosto	Päänsärky			
Silmät		Piilolinssi-intoleranssi		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudus	Akne	Hiustenlähtö	Ihottuma, urtikaria, kyhmyruusu	
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen arkuus, epäsäännöllinen kuukautisvuoto, amenorrea	Dysmenorrea, munasarjakystat		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys		
Tutkimukset	Painonnousu			

*MedDRA versio 9.0

Zarelle -valmisteen käytön aikana voi ilmetä vuotoa rinnoista. Joitakin harvoja kohdunulkoisia raskauksia on raportoitu (ks. kohta 4.4). Lisäksi saattaa esiintyä perinnöllisen angioedeeman pahenemista (ks. kohta 4.4).

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Vakavia yliannostuksen aiheuttamia haittavaikutuksia ei ole raportoitu. Yliannostuksen yhteydessä saattaa oireina esiintyä pahoinvointia, oksentelua ja nuorilla tytöillä vähäistä emätinverenvuotoa. Vastalääkettä ei ole, ja hoidon tulee olla oireenmukainen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkittaessa kahta kiertoa (ovulaation määritelmänä oli yli 16 nmol/l progesteronitaso viitenä peräkkäisenä päivänä) ovulaation esiintyvyys ITT-ryhmässä (käyttäjä- ja menetelmävirheet yhteensä) oli 1 % (1/103) (95 %:n luottamusväli 0,02–5,29 %). Ovulaatio estyi ensimmäisestä hoitokierrosta lähtien. Kun samassa tutkimuksessa Zarelle -valmisteen käyttö lopetettiin kahden syklin (56 perättäistä päivää) jälkeen, ovulaatio tapahtui keskimäärin 17 päivän kuluttua (vaihteluväli 7–30 päivää).

Tehoa mittaavassa vertailututkimuksessa (jossa seuraavan tabletin otto sai myöhästyä enintään kolme tuntia) Zarelle -valmisteen ITT-Pearl-indeksi oli 0,4 (95 %:n luottamusväli 0,09–1,20 %) ja 30 µg levonorgestreenin 1,6 (95 %:n luottamusväli 0,42–3,96 %).

Zarelle -valmisteen Pearl-indeksi on verrattavissa yhdistelmäehkäisytableteilla saatuun Pearl-indeksiin yhdistelmätabletteja käyttävässä väestössä. Zarelle -hoito alentaa estradiolipitoisuuden varhaista follikulaarivaihetta vastaavalle tasolle. Sillä ei ole todettu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia hiilihydraattiaineenvaihduntaan, rasva-aineenvaihduntaan eikä hemostaasiin.

Pediatriset potilaat

Kliinisiä tietoja turvallisuudesta ja tehosta alle 18-vuotiaille nuorille ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Zarelle -valmisteen oraalisen annon jälkeen desogestreeeli (DSG) imeytyy nopeasti ja muuttuu etonogestreeleiksi (ENG). Vakaassa tilassa huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1,8 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta, ja etonogestreeelin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on n. 70 %.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Desogestreeeli metaboloituu hydroksylaation ja dehydrogenaation kautta aktiiviseksi metaboliitiksi, etonogestreeleiksi. Etonogestreeeli metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450-3A (CYP3A) -isoentsyymien kautta ja konjugoituu sen jälkeen sulfaateiksi ja glukuronideiksi.

Eliminaatio

Etonogestreeelin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 30 tuntia sekä kerta-annoksen että toistuvien annosten jälkeen. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 4–5 vuorokauden kuluttua. Laskimonsisäisen annon jälkeen etonogestreeelin puhdistuma seerumista on noin 10 litraa tunnissa. Etonogestreeeli ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja ulosteisiin (suhteessa 1,5:1) joko vapaina steroideina tai konjugaatteina. Imettävillä naisilla etonogestreeeliä erittyy äidinmaitoon; maito/seerumisuhde on 0,37–0,55. Näiden tietojen perusteella on arvioitu, että imeväisen saama etonogestreeeliannos on 0,01–0,05 mikrog/kg vuorokaudessa, jos lapsi saa päivittäin äidinmaitoa 150 ml/kg.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa arvioidaan munuaissairauden vaikutusta desogestreeelin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa arvioidaan maksasairauden vaikutusta desogestreeelin farmakokinetiikkaan. Steroidihormonien metabolia voi kuitenkin olla huono naisilla, joiden maksan toiminta on heikentynyt.

Etniset ryhmät

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa arvioidaan farmakokinetiikkaa etnisillä ryhmillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologisissa tutkimuksissa ei ole todettu muita kuin desogestreeelin hormonaalisten ominaisuuksien perusteella selitettävissä olevia vaikutuksia.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttavalla aineella, etonogestreeelillä, on ympäristöriski kaloille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Povidoni K30
RRR- α -tokoferoli
Soijaöljy

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu
Steariinihappo.

Kalvopäällyste:
Hypromelloosi
Polyetyleeniglykoli
Titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiini-läpipa inopakkaukset.

Pakkauskoot:

1 x 28 kalvopäällysteistä tablettia

3 x 28 kalvopäällysteistä tablettia

6 x 28 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C,
DK-3400 Hillerød
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31497

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.10.2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 07.04.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12-07-2021

09454

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zarelle 75 mikrogram filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mikrogram desogestrel.

Hjälpämnen med känd effekt: 55 mg laktosmonohydrat, sojaolja (maximalt 0,026 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund tablett. Diameter: cirka 5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oral antikonception

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniska studier har genomförts på patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniska studier har genomförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom metabolismen av steroidhormoner kan vara nedsatt hos patienter med svår leversjukdom, är användning av Zarelle hos kvinnor med allvarlig leversjukdom inte indicerad så länge leverfunktionsvärdena inte har normaliserats (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

Intas oralt.

Hur man använder Zarelle

Tabletterna ska tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt så att intervallet mellan två tabletter alltid är 24 timmar. Första tabletten tas på menstruationens första blödningsdag. Sedan tas kontinuerligt 1 tablett dagligen vid samma tidpunkt utan hänsyn till eventuella blödningar. En ny blisterkarta påbörjas direkt dagen efter det att man tagit sista tabletten ur den föregående blisterkartan.

Hur man börjar med Zarelle

Ingen föregående hormonell preventivmetod (senaste månaden)

Första tabletten tas dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (dag 1 är detsamma som den första blödningsdagen).

Man kan även börja på dag 2-5 under första cykeln, men då bör en barriärmetod användas under de första 7 dagarna av tablettintag.

Efter abort i första trimestern:

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

Efter förlossning eller abort i andra trimestern:

Kvinnan ska rekommenderas att börja mellan 21 och 28 dagar efter förlossningen eller efter abort i andra trimestern. Om behandlingen inleds senare ska kvinnan rekommenderas att använda en kompletterande barriärmetod tills hon tagit en tablett dagligen under 7 dagar i följd. Om kvinnan redan har haft samlag måste graviditet uteslutas innan behandling med Zarelle inleds, eller så måste den första menstruationen inväntas.

Mer information angående ammande kvinnor finns i avsnitt 4.6.

Hur man börjar med Zarelle när man byter från ett annat hormonellt preventivmedel

Byte från ett kombinerat hormonellt preventivmedel (kombinerade p-piller, p-ring eller p-plåster)

Kvinnan bör helst påbörja behandlingen med Zarelle dagen efter den sista aktiva tabletten (den sista tabletten innehållande aktiv substans) av hennes tidigare kombinerade p-piller eller den dag då hon tar ut sin p-ring eller tar bort sitt p-plåster. I sådana fall behöver inte någon ytterligare preventivmetod användas. Det är inte säkert att alla nämnda preventivmedel finns tillgängliga i alla EU-länder.

Kvinnan kan även påbörja behandlingen med Zarelle senast på den första dagen efter den normalt tablettfria, ring- eller plåsterfria perioden eller på den första dagen efter perioden med placebotabletter (vid användning av kombinerade p-piller), men då rekommenderas att en barriärmetod används under de första sju dagarna.

Byte från en gestagenmetod (minipiller, injektion, implantat eller hormonspiral)

Kvinnan kan byta från minipiller till Zarelle på vilken dag som helst (från implantat eller hormonspiral kan hon byta på samma dag som denna tas ut, från injektioner kan hon byta på den dag då nästa injektion skulle ha givits).

Hantering vid glömd tablett

Den preventiva säkerheten kan minska om mer än 36 timmar har förflutit mellan två tablettintag. Om förseningen är mindre än 12 timmar ska den glömda tabletten tas så snart som möjligt. Därefter tas nästa tablett vid ordinarie tidpunkt. Om förseningen är mer än 12 timmar bör kompletterande skydd

användas under de kommande 7 dagarna. Om tabletter har glömts under den första veckan efter initiering av Zarelle och kvinnan har haft samlag under veckan innan, ska risken för en eventuell graviditet övervägas.

Råd vid mag-tarmbesvär

Vid svåra mag-tarmbesvär kan det hända att absorptionen inte blir fullständig, och kompletterande skydd bör användas. Om kräkningar uppstår inom 3-4 timmar efter tablettintaget, är det möjligt att absorptionen inte är tillräcklig. I sådana fall gäller samma instruktioner som för fall av glömda tabletter (se föregående avsnitt).

Behandlingskontroll

Före förskrivning rekommenderas en noggrann anamnesupptagning och en grundlig gynekologisk undersökning för att utesluta graviditet. Menstruationsstörningar såsom oligomenorré och amenorré bör utredas före förskrivning. Intervallen mellan kontrollerna beror på omständigheterna i det enskilda fallet. Om det förskrivna läkemedlet kan tänkas påverka latent eller manifest sjukdom (se avsnitt 4.4), måste tidpunkterna för kontrollundersökningarna väljas med hänsyn till detta.

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

Hanteringen av amenorré under behandlingen beror på om tabletterna tagits enligt instruktionerna, och det kan bli aktuellt med graviditetstest.

Behandlingen ska avbrytas om graviditet inträffar.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Om något av tillstånden/riskfaktorerna som nämns nedan är närvarande, ska nyttan med användning av gestagen vägas mot den möjliga risken det kan innebära för den enskilda kvinnan. Detta bör diskuteras med kvinnan innan hon fattar beslut om hon vill använda Zarelle. Om något av nedanstående tillstånd förvärras eller uppträder för första gången, bör kvinnan kontakta sin läkare. Läkaren avgör då om behandlingen med Zarelle ska avbrytas eller inte.

Risken för bröstcancer ökar i allmänhet med ökande ålder. Vid användning av kombinerade p-piller är risken för att få diagnosen bröstcancer något förhöjd. Den förhöjda risken avtar gradvis inom 10 år efter utsättandet, och är inte beroende av användningstidens längd utan av kvinnans ålder vid användandet. Det förväntade antalet diagnostiserade bröstcancerfall per 10 000 kvinnor som använder kombinerade p-piller (upp till 10 år efter avslutad behandling) jämfört med icke-användare under samma period har beräknats för olika åldersgrupper, och resultatet presenteras i tabellen nedan.

Åldersgrupp	Förväntade fall bland användare av kombinerade p-piller	Förväntade fall bland icke-användare
16-19 år	4.5	4
20-24 år	17.5	16
25-29 år	48.7	44
30-34 år	110	100
35-39 år	180	160
40-44 år	260	230

Risken för användare av gestagenmetoder såsom Zarelle kan vara av samma storlek som den som associerats med kombinerade p-piller. Bevisen gällande gestagenmetoder är emellertid svagare. Jämfört med risken för att någon gång i livet få bröstcancer är den ökade risken i samband med kombinerade p-piller liten. De bröstcancerfall som diagnostiserats hos användare av kombinerade p-piller tenderar att vara mindre avancerade än hos dem som inte använt kombinerade p-piller. Den ökade risken hos användare av kombinerade p-piller kan bero på en tidigare diagnos, en biologisk effekt av p-pillren eller på en kombination av dessa.

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

Vid eventuell akut eller kronisk rubbning av leverfunktionen bör kvinnan remitteras till en specialist för utredning och rådgivning.

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

Trots att gestagener kan ha effekt på den perifera insulinresistansen och glukostoleransen, finns inga tecken på att man skulle behöva ändra behandlingen hos diabetiker vid användning av minipiller (med endast gestagener). Patienter med diabetes ska emellertid kontrolleras noggrant under de första behandlingsmånaderna.

Om en ihållande blodtrycksökning utvecklas vid användning av Zarelle eller om en kraftig blodtrycksökning uppstår som inte svarar på blodtryckssänkande behandling, bör man överväga att avbryta behandlingen med Zarelle.

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

Det skydd som klassiska minipiller (med endast gestagener) ger mot extrauterina graviditeter är inte fullt lika effektivt som för kombinerade p-piller, vilket har kopplats till de frekventa ovulationer som uppstår under behandling med minipiller. Trots att Zarelle ger ovulationshämning ska extrauterin graviditet alltid övervägas som differentialdiagnos hos kvinnor med amenorré eller buksmärter.

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

Följande tillstånd har rapporterats vid såväl graviditet som vid användning av könshormoner, men ingen koppling till användning av gestagener har kunnat konstateras: gulsot och/eller klåda relaterat till kolestas; gallsten; porfyri; systemisk lupus erythematosus (SLE); hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea; herpes gestationis; otosklerosrelaterad hörselnedsättning; (ärflikt) angioödem.

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

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

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

Laboratorie tester

Studier av kombinerade p-piller har visat att användning av kontrceptiva steroider piller kan påverka resultatet av vissa laboratorietester, inklusive biokemiska parametrar för lever-, tyreoida-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av (bärrar-)proteiner, t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid-/lipoproteinfractioner, parametrar för kolhydratmetabolismen och parametrar för koagulation och fibrinolys. Dessa förändringar ligger vanligtvis inom normalområdet. Det är inte känt i vilken grad ovanstående även gäller gestagenmetoder.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner

Observera: Produktresuméerna för övriga läkemedel som används ska kontrolleras noga för att identifiera potentiella interaktioner.

Effekten av andra läkemedel på Zarelle

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

Handhavande

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

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med leverenzyminducerande läkemedel eller naturläkemedel ska informeras om att effekten av Zarelle kan minska. En barriärmetod ska användas som komplement till Zarelle. Barriärmetod måste användas under hela den tid då läkemedlet intas samt under 28 dagar efter avslutad behandling av det leverenzyminducerande läkemedlet.

Långtidsbehandling

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

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

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

Substanser med varierande effekter på clearance av hormonella preventivmedel

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

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

Substanser som minskar clearance av hormonella preventivmedel (enzymhämmare)

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

Effekten av Zarelle på andra läkemedel

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

Amning

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

Begränsad långtidsuppföljning finns tillgänglig för barn vars mammor började använda Zarelle under vecka 4 till 8 efter förlossningen. Barnen amrades under 7 månader och följdes upp till 1,5

års ålder (n=32) eller 2,5 års ålder (n=14). Utvärderingen av tillväxt och av fysisk och psykomotorisk utveckling visade inte på några skillnader jämfört med ammade barn vars mödrar använt kopparspiral. Baserat på tillgängliga data kan Zarelle användas under amning. Utveckling och tillväxt hos ammade barn vars mor använder Zarelle ska dock följas upp noggrant.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Den vanligaste rapporterade biverkningen i de kliniska studierna är oregelbunden blödning. Någon form av blödningsrubbing har rapporterats hos upp till 50 % av kvinnor som använder desogestrel. Eftersom desogestrel hämmar ägglossningen så gott som hundra procentigt, till skillnad från andra minipiller (med endast gestagener), är blödningsoregelbundenheter mer vanligt än med andra minipiller. Hos 20-30 % av kvinnorna kan blödningarna förväntas bli tätare, medan de hos ytterligare 20 % kan förväntas bli glesare eller helt utebli. Blödningarna kan också ha längre varaktighet. Efter några månaders behandling är det dock vanligt att blödningarna blir glesare. Information, rådgivning och en blödningsdagbok kan förbättra kvinnans acceptans av blödningsmönstret.

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

Biverkningarna anges i tabellen nedan, kategoriserade efter organsystemklass och frekvens: vanliga ($\geq 1/100$), mindre vanliga ($1/1\ 000$ till $< 1/100$) sällsynta ($< 1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass (MedDRA)*	Frekvens av biverkningarna			
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		vaginal infektion		
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner, inklusive angioödem och anafylaxi
Psykiska störningar	humörsvängningar, nedstämdhet, nedsatt libido			
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk			
Ögon		kontaktlins-intolerans		
Magtarmkanalen	illamående	kräkningar		

Organsystemklass (MedDRA)*	Frekvens av biverkningarna			
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	acne	alopeci	utslag, urticaria, erythema nodosum	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	smärtor i bröstet, oregelbundna menstruationsblödningar, amenorré	dysmenorré, ovariecystor		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet		trötthet		
Undersökningar	viktökning			

* MedDRA version 9.0

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporter om allvarliga, skadliga biverkningar vid överdos. Symtomen som kan uppträda är illamående och kräkningar, samt mindre vaginalblödningar hos unga flickor. Det finns ingen antidot och ytterligare behandling bör vara symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hormonella preventivmedel för systemisk användning,
ATC-kod: G03AC09.

Verkningsmekanism

Zarelle är ett p-piller med endast progestogen som innehåller progestogenet desogestrel. Liksom andra p-piller med enbart progestogen kan Zarelle användas av kvinnor som kanske inte vill eller kan använda östrogener. I motsats till traditionella minipiller är den främsta effekten av Zarelle ovulationshämning. Dessutom ökar läkemedlet cervixsekretets viskositet.

Klinisk effekt och säkerhet

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

I en jämförande klinisk studie (där maximalt 3 timmars glömskemarginal tilläts) var totalt ITT Pearl Index för desogestrel 0,4 (95 % konfidensintervall 0,09 % - 1,20 %) jämfört med 1,6 (95 % konfidensintervall 0,42 % - 3,96 %) för 30 µg levonorgestrel.

Pearl-Index för desogestrel är jämförbart med Pearl-Index som tidigare konstaterats för kombinerade p-piller i en normalpopulation som använder kombinerade p-piller. Behandling med desogestrel leder också till en sänkning av östradiolnivåerna till en nivå som motsvarar tidig follikelfas. Inga kliniskt relevanta effekter på kolhydratmetabolism, lipidmetabolism eller hemostas har observerats.

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral dosering av Zarelle absorberas desogestrel (DSG) snabbt och konverteras till etonogestrel (ENG). Under steady-state uppnås maximal plasmakoncentration 1,8 timmar efter tablettintaget, och den absoluta biotillgängligheten av ENG är cirka 70 %.

Distribution

ENG är bundet till plasmaproteiner till 95,5-99 %, framför allt till albumin och till en mindre grad till SHBG.

Metabolism

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

Eliminering

ENG elimineras med en halveringstid på cirka 30 timmar, och det föreligger ingen skillnad vid enkel eller upprepad dosering. Steady-state-nivåer i plasma nås efter 4-5 dagar. Serumclearance efter intravenös administrering av ENG är ca 10 l/timme. Utsöndringen av ENG och dess metaboliter, antingen som fri steroid eller som konjugat, sker via urin och feces (förhållandet är 1,5:1). Hos ammande kvinnor utsöndras ENG i bröstmjölken med en mjölk-/serumkvot på 0,37-0,55.

Baserat på dessa uppgifter och ett beräknat mjölkintag på 150 ml/kg/dag kan 0,01-0,05 µg etonogestrel komma att överföras till barnet.

Särskilda patientgrupper

Effekt av nedsatt njurfunktion

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

Effekt av nedsatt leverfunktion

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

Etniska grupper

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De toxikologiska studierna har inte visat på några andra effekter än de som kan förklaras av de hormonella egenskaperna hos desogestrel.

Miljöriskbedömning

Den aktiva substansen etonogestrel innebär en miljörisk för fisk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan:

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Povidon K30
RRR-alfa-tokoferol
Sojaolja
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Kolloidal vattenhaltig kiseldioxid
Stearinsyra

Filmdragering:

Hypromellos 2910
Makrogol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckblisterförpackningar av aluminiumfolie och plastfilm (PVC/PVDC).

Förpackningsstorlekar:

1 x 28 filmdragerade tabletter

3 x 28 filmdragerade tabletter

6 x 28 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stragen Nordic A/S

Helsingørsgade 8C

DK-3400 Hillerød

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31497

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.10.2014

Datum för förnyat godkännande: 07.04.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12-07-2021

