

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Cleodette 0,02 mg/3 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,02 mg af etínýlestradíóli og 3 mg af dróspírenóni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 44 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Bleikar, kringlóttar, sléttar, 5,7x3,5 mm filmuhúðaðar töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Getnaðarvarnarlyf til inntöku.

Við ákvörðunina um að ávísa Cleodette skal taka tillit til núverandi áhættuþátta konunnar, einkum hvað varðar bláæðasegarek (VTE), og hvernig hættan á bláæðasegareki af völdum Cleodette er samanborið við aðrar samsettar hormónagetnaðarvarnir (sjá kafla 4.3 og 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hvernig taka skal Cleodette

Töflurnar verður að taka á u.þ.b. sama tíma dag hvern, með svolitlum vökva ef þörf krefur, í þeirri röð sem sýnd er á töfluspjaldinu. Taka skal eina töflu á dag í 21 dag í röð. Byrja skal á næsta spjaldi eftir 7 daga töfluhlé, en á því tímabili verður yfirleitt blæðing. Hún byrjar yfirleitt á degi 2-3 eftir töku síðustu töflunnar og er hugsanlega ekki lokið þegar byrjað er á næsta spjaldi.

Hvernig skal hefja notkun Cleodette

- Hormónagetnaðarvarnarlyf hefur ekki verið notað (síðastliðinn mánuð)
Hefja verður inntöku taflnanna á 1. degi tíðahringsins (þ.e. fyrsta degi tíðablæðinga).

- Skipt er af samsettri hormónagetnaðarvörn (samsettu getnaðarvarnarlyfi til inntöku, skeiðarhring eða forðaplástri)

Konan skal helst hefja notkun Cleodette daginn eftir töku síðustu virku töflunnar (síðustu töflunnar sem inniheldur virkt efni) af fyrra samsetta getnaðarvarnarlyfinu til inntöku, en í síðasta lagi daginn eftir venjulega töfluhléið eða tímabilið sem lyfleysutöflur fyrra samsetta getnaðarvarnarlyfsins til inntöku voru teknar.

Ef notaður hefur verið skeiðarhringur eða forðaplástur skal konan helst hefja notkun Cleodette daginn sem þau eru fjarlægð, en í síðasta lagi þegar skipta hefði átt um hringinn eða plásturinn.

- Skipt er af lyfi sem inniheldur aðeins prógestógen (pilla, stungulyf, vefjalyf sem innihalda aðeins prógesterón) eða leginnleggi sem losar prógestógen

Konan getur skipt af pillu sem inniheldur aðeins prógestógen hvaða dag sem er (af vefjalyfi eða leginnleggi daginn sem þau eru fjarlægð, af stungulyfi daginn sem gefa hefði átt næstu inndælingu), en í öllum þessum tilvikum er ráðlagt að nota sæðishindrandi getnaðarvörn (barrier method) fyrstu 7 dagana sem töflurnar eru teknar.

- Eftir fósturlát á fyrsta þriðjungi meðgöngu

Konan getur byrjað notkun strax. Þegar það er gert er notkun viðbótargetnaðarvarnar ekki nauðsynleg.

- Eftir fæðingu eða fósturlát á öðrum þriðjungi meðgöngu

Konum skal ráðlagt að byrja notkun á degi 21 eða 28 eftir fæðingu eða fósturlát á öðrum þriðjungi meðgöngu. Þegar notkun er hafin seinna skal ráðleggja konunni að nota sæðishindrandi viðbótargetnaðarvörn fyrstu 7 dagana. Ef hún hefur hins vegar þegar haft samfarir skal útiloka þungun áður en notkun samsetts getnaðarvarnarlyfs til inntöku er hafin eða bíða eftir fyrstu tíðablæðingunni.

Sjá kafla 4.6 varðandi konur með barn á brjósti.

Þegar gleymist að taka töflur

Ef tafla er tekin **innan við 12 klst.** of seint skerðist ekki öryggi getnaðarvarnarinnar. Konan skal taka töfluna um leið og hún man eftir henni og taka næstu töflur á venjulegum tíma.

Ef liðnar eru **meira en 12 klst.** frá því taka átti töfluna getur öryggi getnaðarvarnarinnar skerst.

Eftirfarandi tvær meginreglur eiga við þegar gleymst hefur að taka töflur:

1. aldrei má hætta að taka töflur í meira en 7 daga
2. til að ná fullnægjandi bælingu á undirstúku-heiladinguls-eggjakerfis-öxli þarf að taka töflurnar í 7 daga samfellt, án hlés

Eftirfarandi ráðleggingar er því hægt að gefa við daglega notkun:

Vika 1

Taka skal síðustu töfluna sem gleymdist um leið og munað er eftir henni, jafnvel þó taka þurfi tvær töflur á sama tíma. Síðan skal halda áfram að taka töflurnar á venjulegum tíma. Auk þess skal nota sæðishindrandi getnaðarvörn, svo sem smokk, næstu 7 dagana. Ef kona hefur haft samfarir dagana 7 þar á undan þarf að hafa hugsanlega þungun í huga. Ef fleiri töflur hafa gleymst og því nær töfluhléinu sem það gerist, því meiri er hættan á þungun.

Vika 2

Taka skal síðustu töfluna sem gleymdist um leið og munað er eftir henni, jafnvel þó taka þurfi tvær töflur á sama tíma. Síðan skal halda áfram að taka töflurnar á venjulegum tíma. Ef konan hefur tekið töflurnar á réttan hátt síðustu 7 dagana áður en gleymdist að taka fyrstu töfluna, er ekki þörf á frekari getnaðarvörnum. Ef hins vegar hefur gleymst að taka meira en 1 töflu skal ráðleggja konunni að nota viðbótargetnaðarvarnir í 7 daga.

Vika 3

Hættan á skertu öryggi er veruleg þar sem stutt er í 7 daga töflulausa tímabilið. Með því að breyta áætlun töfluinntökunnar er hins vegar enn hægt að koma í veg fyrir að öryggi skerðist. Með því að nota annan hvorn valkostinn hér á eftir er komið í veg fyrir að viðbótargetnaðarvörn sé nauðsynleg, að því tilskyldu að töflurnar hafi verið teknar á réttan hátt síðustu 7 dagana áður en gleymdist að taka fyrstu töfluna. Ef þetta á ekki við skal konan velja fyrri valkostinn og nota viðbótargetnaðarvarnir í 7 daga.

1. Taka skal síðustu töfluna sem gleymdist um leið og munað er eftir henni, jafnvel þó taka þurfi tvær töflur á sama tíma. Síðan skal halda áfram að taka töflurnar á venjulegum tíma. Hefja skal töku af næsta spjaldi um leið og spjaldið sem verið er að taka klárast, þ.e. ekki skal taka hlé á milli spjaldanna. Ólíklegt er að blæðing verði fyrr en töku seinna spjaldsins er lokið, en blettablæðing eða milliblæðing geta orðið dagana sem töflurnar eru teknar.
2. Einnig má ráðleggja konunni að hætta að taka töflur úr spjaldinu sem verið er að nota. Taka síðan 7 daga töfluhlé, að meðtöldum dögnum sem gleymdist að taka töflurnar og halda svo áfram að taka næsta spjald.

Ef kona hefur gleymt að taka töflur og engin blæðing verður í fyrsta venjulega töfluhléinu skal íhuga möguleika á þungun.

Ráðleggingar vegna truflana í meltingarvegi

Ef um alvarlegar truflanir í meltingarvegi er að ræða (t.d. uppköst eða niðurgang) er ekki víst að frásog sé fullkomið og nota skal viðbótargetnaðarvarnir. Ef kastað er upp innan við 3-4 klst. eftir að tafla er tekin skal taka nýja (viðbótar) töflu eins fljótt og hægt er. Nýju töfluna skal taka innan 12 klst. frá þeim tíma sem taflan er venjulega tekin ef unnt er. Ef meira en 12 klst. líða eiga ráðleggingar um töflur sem gleymdist í kafla 4.2 „Þegar gleymist að taka töflur“ við. Ef konan vill ekki breyta venjulegri áætlun um töflutöku þarf hún að taka viðbótartöflu(r) úr öðru spjaldi.

Hvernig fresta má blæðingum

Til að seinka blæðingum getur konan haldið áfram að taka annað þynnuspjald með Cleodette án töfluhlés. Halda má framlengingunni áfram eins lengi og óskað er eftir þar til seinna spjaldið klárast. Milliblæðing eða blettablæðing geta orðið meðan á framlengingunni stendur. Reglulegri inntöku Cleodette er síðan framhaldið eftir venjulegt 7 daga töfluhlé.

Til að færa blæðingar til þannig að þær hefjist á öðrum vikudegi en samkvæmt yfirstandandi áætlun, má stytta eða lengja töfluhlé sem framundan er um eins marga daga og óskað er. Því styttra sem töfluhléið er þeim mun meiri hætta er á að blæðing verði ekki og milliblæðing eða blettablæðing verði meðan á töku næsta spjalds stendur (eins og þegar blæðing er seinkað).

Viðbótarupplýsingar um sérstaka sjúklingahópa

Börn

Cleodette er eingöngu ætlað til notkunar eftir að tíðablæðingar hefjast.

Aldraðir

Cleodette er ekki ætlað til notkunar eftir tíðahvörf.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki má nota Cleodette hjá konum með alvarlega lifrarsjúkdóma. Sjá einnig kafla 4.3 og 5.2.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki má nota Cleodette hjá konum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða bráða nýrnabilun. Sjá einnig kafla 4.3 og 5.2.

Íkomuleið

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ekki skal nota samsettar hormónagetnaðarvarnir við eftirfarandi aðstæður. Komi eitthvert þessara tilvika fram í fyrsta skipti þegar samsettar getnaðarvarnartöflur eru notaðar, ber að hætta notkun þeirra strax.

- Bláæðasegarek (VTE) eða hætta á því
 - Segarek í bláæðum – yfirstandandi bláæðasegarek (á segavarnarlyfjum) eða saga um slíkt (t.d. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegarek)
 - Þekkt arfgeng eða áunnin tilhneiging til bláæðasegareks, svo sem þol gegn virkjuðu C-próteini (APC-resistance), (þ.m.t. Factor V Leiden), andtrombín-III-skortur, skortur á C-próteini, skortur á S-próteini
 - Stór skurðaðgerð með langvarandi hreyfingarleysi (sjá kafla 4.4)
 - Mikil hætta á bláæðasegareki ef til staðar eru fleiri en einn áhættuþáttur (sjá kafla 4.4)
- Slagæðasegarek (ATE) eða hætta á því
 - Segarek í slagæðum – yfirstandandi slagæðasegarek, saga um slagæðasegarek (t.d. hjartadrep) eða fyrirboði um slíkt (t.d. hjartaöng)
 - Æðasjúkdómur í heila – yfirstandandi heilaslag, saga um heilaslag eða fyrirboði um slíkt (t.d. skammvinnt blóðþurrðarkast, TIA)
 - Þekkt arfgeng eða áunnin tilhneiging til slagæðasegareks, svo sem of mikið hómósystem í blóði (hyperhomocysteinaemia) og andfosfólípíðmótefni (mótefni andkardíólípíns (anticardiolipin antibodies), lúpus andstorkuþáttur (lupus anticoagulant))
 - Saga um mígreni með staðbundnum taugaeinkennum
 - Mikil hætta á slagæðasegareki vegna fleiri en eins áhættuþátta (sjá kafla 4.4) eða ef til staðar er einn alvarlegur áhættuþáttur svo sem:
 - sykursýki með einkennum frá æðum
 - alvarlegur háþrýstingur
 - alvarleg röskun lípópróteina í blóðinu
- Alvarlegur lifrarsjúkdómur eða saga um slíkt, ef lifrarpróf eru ekki orðin eðlileg að nýju
- Alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi eða bráð nýrnabilun
- Lifraræxli eða saga um slíkt (góðkynja eða illkynja)
- Illkynja kynhormónaháður sjúkdómur eða grunur um slíkt (t.d. í kynfærum eða brjóstum)
- Óskýrð blæðing frá leggöngum
- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Ekki má nota Cleodette samhliða lyfjum sem innihalda ombitasvír/paritaprevír/rítónavír og dasabúvír, lyfjum sem innihalda glecaprevír/pibrentasvír eða sofosbuvír/velpatasvír/voxilaprevír (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Varnaðarorð

- Ef einhver eftirtalinna sjúkdóma eða áhættuþátta er fyrir hendi skal ræða við konuna um hvort Cleodette henti henni.
- Við versnun eða fyrsta merki um eitthvert eftirtalið ástand eða áhættuþætti á konan að hafa samband við lækinn til þess að ákvarða hvort hætta skuli notkun Cleodette.
- Ef grunur leikur á eða staðfest hefur verið að konan sé með bláæðasegarek eða slagæðasegarek, skal notkun samsettra hormónagetnaðarvarna hætt. Sé meðferð hafin með segavarnarlyfjum, skal hefja notkun annarra fullnægjandi getnaðarvarna vegna vansköpunarvaldandi áhrifa segavarnarlyfja (kúmarína).
- Æðakvillar

Hætta á bláæðasegareki (VTE)

Notkun allra samsettra hormónagetnaðarvarna eykur hættuna á bláæðasegareki (VTE) samanborið við enga notkun. **Lyf sem innihalda levónorgestrel, norgestímat eða noretisterón eru talin auka minnst hættu á bláæðasegareki. Fyrir önnur lyf á borð við Cleodette getur áhættan verið allt að tvöfalt meiri. Ákvörðunin um að nota hvaða lyf sem er annað en það sem þekkt er að hafi minnsta hættu á bláæðasegareki skal aðeins tekin eftir að rætt hefur verið við konuna til að**

tryggja að hún skilji hættuna á bláæðasegareki við notkun Cleodette, hvernig núverandi áhættuþættir hennar hafa áhrif á hættuna og að hættan á bláæðasegareki sé mest fyrsta ár fyrstu notkunar. Einnig liggja fyrir nokkrar vísbendingar um að hættan aukist ef notkun samsettrar hormónagetnaðarvarnar er hafin á ný eftir að í a.m.k. 4 vikur.

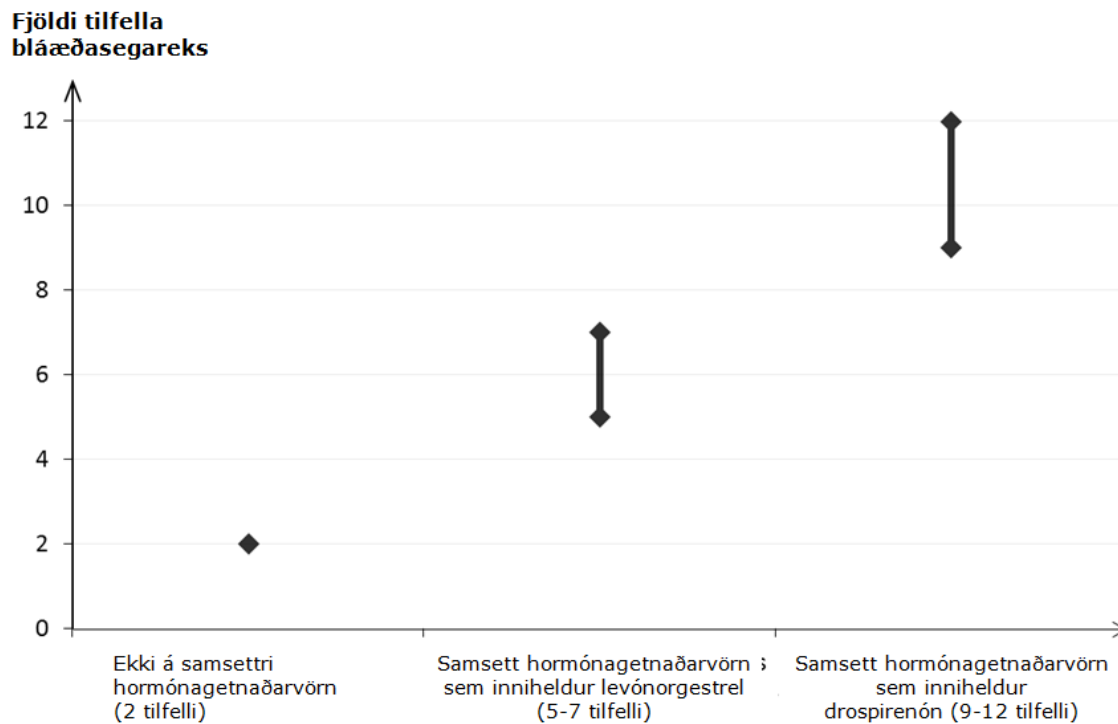
Af þeim konum sem nota ekki samsetta hormónagetnaðarvörn og eru ekki þungaðar munu u.þ.b. 2 af 10.000 fá bláæðasegarek á eins árs tímabili. Hins vegar getur hættan verið mun meiri hjá sumum konum, eftir því hvaða undirliggjandi áhættuþættir eru fyrir hendi (sjá hér að neðan).

Talið er¹ að af þeim 10.000 konum sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn sem inniheldur dróspírenón muni 9 til 12 konur fá bláæðasegarek á einu ári; til samanburðar við u.þ.b. 6 konur² sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn sem inniheldur levónorgestrel.

Í báðum tilvikum er fjöldi tilfella bláæðasegareks á ári minni en sá fjöldi sem búist er við hjá konum á meðgöngu eða rétt eftir barnsburð.

Bláæðasegarek getur reynst banvænt í 1-2% tilfella.

Fjöldi tilfella bláæðasegareks á 10.000 konur á einu ári



Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að hætta á segareki í bláæðum er meiri fyrir samsett hormónagetnaðarvarnarlyf til inntöku sem innihalda dróspírenón en þau sem innihalda levónorgestrel (svokölluð annarrar kynslóðar lyf) og getur verið svipuð og fyrir samsett getnaðarvarnarlyf sem innihalda desógestrel/gestóden (svo kölluð þriðju kynslóðar lyf).

¹ Þessar tíðnitölur voru ákvarðaðar út frá heildarniðurstöðum úr faraldsfræðilegu rannsóknunum með því að nota hlutfallslega áhættu mismunandi lyfja og bera saman við samsettar getnaðarvarnartöflur sem innihalda levónorgestrel.

² Meðaltalsgildi á bilinu 5-7 fyrir hver 10.000 kvenár, byggt á hlutfallslegri áhættu fyrir notendur samsettra hormónagetnaðarvarna sem innihalda levónorgestrel saman borið við 2,3-3,6 fyrir konur sem ekki nota slík lyf.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um segamyndun í öðrum æðum, t.d. bláæðum eða slagæðum í lifur, garnahengi, nýrum eða sjónu hjá þeim sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn.

Áhættuþættir bláæðasegareks

Hættan á fylgikvillum tengdum bláæðasegareki hjá þeim sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn kann að aukast verulega hjá konu með aðra áhættuþætti, einkum ef þeir eru margir (sjá töflu).

Ekki má nota Cleodette ef konan hefur fleiri en einn áhættuþátt sem setur hana í mikla hættu á segamyndun í bláæðum (sjá kafla 4.3). Ef konan hefur fleiri en einn áhættuþátt getur verið að aukningin í áhættu sé meiri en samanlögð áhætta einstakra þátta. Í slíku tilviki skal meta heildarhættu á bláæðasegareki. Ef mat á hlutfalli ávinnings og áhættu er talið neikvætt skal ekki ávísa samsettri hormónagetnaðarvörn (sjá kafla 4.3).

Tafla: Áhættuþættir bláæðasegareks (VTE)

| Áhættuþáttur | Athugasemd |
|--|---|
| Offita (líkamsþyngdarstuðull yfir 30 kg/m ²) | Áhættan eykst verulega með hækkandi líkamsþyngdarstuðli. Einkum mikilvægt að hafa í huga ef aðrir áhættuþættir eru einnig fyrir hendi. |
| Langvarandi hreyfingarleysi, stór skurðaðgerð, hvaða skurðaðgerð sem er á fótleggjum eða grindarholi, taugaskurðaðgerð eða alvarlegir áverkar Athugið: tímabundið hreyfingarleysi, svo sem flugferð >4 klst., getur einnig verið áhættuþáttur bláæðasegareks, einkum hjá konum með aðra áhættuþætti | Við slíkar aðstæður er ráðlegt að hætta notkun plásturs/pillu/hrings (minnst fjórum vikum fyrir valbundna skurðaðgerð) og að hefja hana ekki á ný fyrir en tveimur vikum eftir að fullri hreyfingu er náð. Nota skal aðra tegund af getnaðarvörn til þess að forðast óæskilega þungun. Íhuga skal segavarnarmeðferð ef notkun Cleodette hefur ekki verið hætt fyrir fram. |
| Fjölskyldusaga (bláæðasegarek einhvern tímann hjá systkini eða foreldri, við tiltölulega ungan aldur t.d. fyrir 50 ára aldur). | Ef grunur leikur á arfgengri tilhneigingu skal konunni vísað til ráðgjafar hjá sérfræðingi til að fá ráðleggingar áður en ákvörðun er tekin um notkun hvaða samsettrar hormónagetnaðarvarnar sem er |
| Annað sjúkdómsástand sem tengist bláæðasegareki (VTE) | Krabbamein, rauðir úlfar, blóðlýsuþvageitrunarheilkenni, langvinnur bólgusjúkdómur í þörmum (Crohns sjúkdómur eða sáraristilbólga) og sigðkornasjúkdómur |
| Hækkandi aldur | Einkum yfir 35 ára aldur |

Ekki liggur fyrir samdóma álit um það hvort æðahnútar og grunn segabláæðabólga hafi hlutverki að gegna við myndun eða versnun segamyndunar í bláæðum.

Íhuga verður aukna hættu á segareki á meðgöngu, og einkum á fyrstu 6 vikum eftir fæðingu (Sjá upplýsingarnar í kafla 4.6 „Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf“).

Einkenni bláæðasegareks (segamyndun í djúpum bláæðum og lungnasegarek)

Ef einkenni koma fram skal ráðleggja konum að leita læknishjálpar tafarlaust og láta heilbrigðisstarfsmann vita um töku samsettrar hormónagetnaðarvarnar.

Einkenni um segamyndun í djúpum bláæðum (DVT) geta verið:

- þroti í öðrum fótlegg og/eða fæti eða eftir æð á fótlegg;
- verkur eða eymsli í fótlegg sem hugsanlega koma aðeins fram þegar staðið er eða gengið,

- aukinn hitatilfinning í fótlegg; roði eða litabreyting í húð á fótlegg.

Einkenni um lungnasegarek (PE) geta verið:

- skyndileg og óútskýrð andnauð eða ör andardráttur;
- skyndilegur hósti sem kann að hafa í för með sér blóðhósta;
- nístandi brjóstverkur;
- svimi eða sundl;
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur.

Sum þessara einkenna (t.d. „andnauð“, „hósti“) eru ósértæk og kynnu að verða mistúlkuð sem almennari eða minna alvarleg tilvik (t.d. sýkingar í öndunarvegi).

Önnur einkenni um stíflu í bláæðum geta verið: skyndilegur verkur, þroti og örlítill blámi á útlím. Ef stíflan kemur fram í auga geta einkennin verið allt frá þokusýn án verkja sem geta þróast yfir í sjóntap. Stundum verður sjóntapið nærri fyrirvaralaust.

- Hætta á slagæðasegareki (ATE)

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa tengt notkun samsettra hormónagetnaðarvarna við aukna hættu á slagæðasegareki (hjartadrepri) eða heilablóðfalli (cerebrovascular accident) (t.d. skammvinnu blóðþurrðarkasti, slagi). Tilfelli slagæðasegareks geta verið banvæn.

Áhættuþættir fyrir slagæðasegarek (ATE)

Hættan á fylgikvillum tengdum slagæðasegareki eða heilablóðfalli hjá þeim sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn eykst hjá konum aðra með áhættuþætti (sjá töflu). Ekki má nota Cleodette ef kona hefur einn alvarlegan eða fleiri en einn áhættuþátt sem setja hana í mikla hættu á að fá slagæðasegarek (sjá kafla 4.3). Ef kona hefur fleiri en einn áhættuþátt getur verið að aukningin í áhættu sé meiri en samanlögð áhætta einstakra þátta. Í slíku tilviki skal hafa í huga heildaráhættu hennar. Ef mat á ávinningi og áhættu reynist neikvætt skal ekki ávísa samsettri hormónagetnaðarvörn (sjá kafla 4.3).

Tafla: Áhættuþættir slagæðasegareks (ATE)

| Áhættuþáttur | Athugasemd |
|--|---|
| Hækkandi aldur | Einkum yfir 35 ára ára |
| Reykingar | Ráðleggja skal konum að reykja ekki ef þær vilja nota samsetta hormónagetnaðarvörn. Konum eldri en 35 ára, sem halda áfram að reykja, er eindregið ráðlagt að nota aðra tegund af getnaðarvörn. |
| Háþrýstingur | |
| Offita (líkamsþyngdarstuðull yfir 30 kg/m ²) | Áhættan eykst verulega með hækkandi líkamsþyngdarstuðuli. Einkum mikilvægt að hafa í huga hjá konum ef aðrir áhættuþættir eru einnig fyrir hendi. |
| Fjölskyldusaga (slagæðasegarek einhvern tímann hjá systkini eða foreldri, einkum við tiltölulega ungan aldur t.d. fyrir 50 ára aldur). | Ef grunur leikur á arfgengri tilhneigingu skal vísa konunni til ráðgjafar hjá sérfræðingi áður en ákvörðun er tekin um notkun hvaða samsettrar hormónagetnaðarvarnar sem er. |
| Mígreini | Aukning á tíðni eða alvarleiki mígrenis meðan á notkun samsettrar hormónagetnaðarvarnar stendur (sem getur verið fyrirboði heilablóðfalls (cerebrovaskular event)) getur verið ástæða til þess að hætta notkun tafarlaust |
| Annað sjúkdómsástand tengt meintilvikum í æðum | Sykursýki, of mikið hómósysteín í blóði, lokusjúkdómur í hjarta og gáttatif, röskun á fitupróteínum í blóði og rauðir úlfar. |

Einkenni slagæðasegareks (ATE)

Ef einkenni koma fram skal ráðleggja konum að leita læknishjálpar tafarlaust og láta heilbrigðisstarfsmann vita um töku samsettrar hormónagetnaðarvarnar.

Einkenni um heilablóðfall geta verið:

- skyndilegur dofi eða slappleiki í andliti, handlegg eða fótlegg, einkum öðrum megin í líkamanum;
- skyndilegir erfiðleikar við gang, sundl, jafnvægi- eða samhæfingartruflanir;
- skyndilegt ringl, erfiðleikar við tal eða skilning;
- skyndilegir erfiðleikar tengdir sjón á öðru eða báðum augum;
- skyndilegur, alvarlegur eða langvarandi höfuðverk án þekkrar ástæðu;
- meðvitundarleysi eða yfirlið með eða án krampa.

Skammtímaeinkenni gefa til kynna að um skammvinnt blóðþurrðarkast (TIA) sé að ræða.

Einkenni um hjartadrepp geta m.a. verið:

- verkur, óþægindi, þrýstingur, þyngsli, tilfinning um herping og þrengsli fyrir brjósti, í handleggjum eða undir bringubeini;
- óþægindi sem leiða út í bak, kjálka, háls, handlegg, kvið;
- seddutilfinningu, meltingarónot eða köfnunartilfinning;
- aukin svitamyndun, ógleði, uppköst eða sundl;
- mikið máttleysi, kvíði eða andnaud;
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur.

- Æxli

Í sumum faraldsfræðilegum rannsóknum hefur verið greint frá aukinni hættu á krabbameini í leghálsi hjá langtímanotendum samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku (>5 ár), en enn er ágreiningur um að hve miklu leyti megi rekja þessar niðurstöður til áhrifa er tengjast kynhegðun eða öðrum þáttum svo sem vörtuveirum (HPV).

Í safngreiningu úr 54 faraldsfræðilegum rannsóknum var greint frá svólítilli aukningu á hlutfallshættu (RR=1,24) á að brjóstakrabbamein greindist hjá konum sem nota samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku. Umframáhættan hverfur smám saman á 10 árum eftir að notkun lyfjanna er hætt.

Þar sem brjóstakrabbamein er mjög sjaldgæft hjá konum yngri en 40 ára, er umframfjöldi brjóstakrabbameinsgreininga hjá þeim sem nota eða hafa nýlega notað samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku lítil miðað við heildaráhættu tengda brjóstakrabbameini. Þessar rannsóknir sýna ekki orsakatengsl. Mynstur aukinnar áhættu sem kom fram getur tengst því að brjóstakrabbamein greinist fyrir hjá notendum samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku, líffræðilegum áhrifum lyfjanna eða samsetningu þessara þátta. Brjóstakrabbamein sem greindust hjá þeim sem einhvern tíma höfðu notað lyfin voru yfirleitt ekki eins langt gengin klínískt og meinin sem greindust hjá þeim sem aldrei höfðu notað þau.

Í mög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá góðkynja æxlum í lifur og enn sjaldnar illkynja æxlum í lifur hjá notendum samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku. Í einsökum tilvikum hafa þessi æxli valdið lífshættulegum blæðingum í kviðarholi. Hafa skal lifraræxli í huga við mismunagreiningu alvarlegra verkja ofarlega í kviðarholi, lifrarstækkunar eða einkenna blæðinga í kviðarholi hjá konum sem nota samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku. Við notkun samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku í stærri skömmtum (0,05 mg af etínýlestradíóli) minnkar hættan á krabbameini í legslímhúð og eggjastokkum. Ekki hefur verið staðfest hvort þetta á einnig við um samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku í minni skömmtum.

- Aðrir sjúkdómar

Prógéstínþáttur Cleodette er aldósterónhemill með kalíumsparandi eiginleika. Í flestum tilvikum er ekki búist við neinni hækun á kalíumgildum. Í klínískri rannsókn hækkuðu hins vegar gildi kalíums í sermi svólítið, en ekki marktækt, hjá sjúklingum með væga eða miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi við samhliðanotkun kalíumsparandi lyfja samhliða notkun dróspírenóns. Því er ráðlagt að kanna kalíum í sermi í fyrstu meðferðarloftu hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og kalíum í

sermi nálægt efri viðmiðunarmörkum í upphafi meðferðar og sérstaklega ef um samhliðanotkun kalíumsparandi lyfja er að ræða. Sjá einnig kafla 4.5.

Aukin hætta getur verið á brisbólgu hjá konum með háa þéttni þríglýseríða í blóði, eða fjölskyldusögu um slíkt, við notkun samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

Þó greint hafi verið frá svólítilli hækkun blóðþrýstings hjá mörgum konum sem taka samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku eru hækkunir af klínískri þýðingu mjög sjaldgæfar. Aðeins er réttlætjanlegt að hætta strax notkun samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku í þessum mjög sjaldgæfu tilvikum. Ef háþrýstingur sem er til staðar hækkar stöðugt eða marktæk hækkun blóðþrýstings sem ekki svarar meðferð á fullnægjandi hátt kemur fram verður að hætta notkun samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku. Þegar það er talið viðeigandi má hefja notkun samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku aftur, ef hægt er að ná eðlilegum blóðþrýstingi með blóðþrýstingslækkandi meðferð.

Greint hefur verið frá því að eftirfarandi sjúkdómseinkenni hafi komið fram eða versnað bæði á meðgöngu og við notkun samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku, en staðfesting á tengslum við notkun samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku er ekki fullnægjandi: gula og/eða kláði tengd gallteppu; gallsteinar; porfýría; rauðir úlfar; blóðlýsupvageitrunarheilkenni; rykkjadans (Sydenhams chorea); meðgöngublóðrubóla; heyrnartap vegna kölkunar í miðeyra.

Utanaðkomandi estrógen geta valdið því að einkenni arfgengs og áunnins ofsabjúgs komi fram eða versni.

Bráðar eða langvinnar truflanir á lifrarstarfsemi geta gert það að verkum að nauðsynlegt sé að hætta notkun samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku þar til breytur tengdar lifrarstarfsemi hafa náð eðlilegum mörkum. Við endurtekna gulu vegna gallteppu og/eða kláða tengdan gallteppu sem áður hafa komið fram á meðgöngu eða við fyrri notkun kynhormóna getur þurft að hætta notkun samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

Þó samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku geti haft áhrif á insúlínónæmi í útlægum æðum og sykurlól, eru engar vísbendingar um að nauðsynlegt sé að breyta meðferðaráætlun hjá sykursjúkum konum sem nota samsett lágskammta getnaðarvarnarlyf til inntöku (sem innihalda <0,05 mg af etínýlestradíóli). Hins vegar skal hafa nákvæmt eftirlit með konum með sykursýki, einkum í upphafi notkunar samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

Greint hefur verið frá versnun flogaveiki, Crohns sjúkdóms og sáraristilbólgu amhliða notkun samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

Dapurleiki og þunglyndi eru vel þekktar aukaverkanir við notkun hormónagetnaðarvarna (sjá kafla 4.8). Þunglyndi getur verið alvarlegt og er vel þekktur áhættuþáttur fyrir sjálfsvígshegðun og sjálfsvígi. Ráðleggja skal konum að hafa samband við lækinn ef þær finna fyrir skapbreytingum og einkennum um þunglyndi, þ.m.t. stuttu eftir að meðferð er hafin.

Þungunarfrenur (chloasma gravidarum) koma stöku sinnum fram, einkum hjá konum með sögu um þungunarfrenur. Konur sem hafa tilhneigingu til að fá þungunarfrenur ættu að forðast útsetningu fyrir sólarljósi eða útfjólubláu ljósi meðan þær nota samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku.

Læknisskoðun/viðtal við lækni

Áður en notkun Cleodette er hafin í fyrsta skipti eða á ný skal taka nákvæma sjúkrasögu (þ.m.t. fjölskyldusögu) og útiloka verður þungun. Mæla skal blóðþrýsting og framkvæma læknisskoðun m.t.t. frábendinga (sjá kafla 4.3) og varnaðarorða (sjá kafla 4.4). Mikilvægt er að vekja athygli konunnar á upplýsingum um segamyndun í bláæðum og slagæðum, þar með talið áhættu af notkun Cleodette samanborið við aðrar samsettar hormónagetnaðarvarnir, einkennum bláæða- og slagæðasegareks, þekktum áhættuþáttum og hvað beri að gera ef grunur leikur á um segamyndun.

Konunni skal einnig gefa fyrirmæli um að lesa fylgiseðilinn og að fylgja þeim leiðbeiningum sem þar eru gefnar. Tíðni og eðli rannsókna skulu vera samkvæmt viðteknum venjum, aðlöguðum að hverri konu.

Konum skal bent á að hormónagetnaðarvarnarlyf verndi ekki gegn HIV sýkingum (alnáemi) og öðrum kynsjúkdómum.

Skert virkni

Virgni samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku getur skerst ef t.d. gleymist að taka töflur (sjá kafla 4.2), um er að ræða meltingartruflanir (sjá kafla 4.2) eða við samhliða notkun annarra lyfja (sjá kafla 4.5).

Óreglulegur tíðahringur

Eins og á við um öll samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku geta blæðingar orðið óreglulegar (blettablæðingar eða milliblæðingar), einkum á fyrstu mánuðum notkunar. Því hefur ekki þýðingu að meta neinar óreglulegar blæðingar fyrir en að loknu um þriggja tíðahringja aðlögunartímabili.

Ef blæðingaóregla verður viðvarandi eða kemur fram eftir tíðahringi sem hafa verið reglulegir skal íhuga orsakir er ekki tengjast hormónum og ástæða er til að framkvæma viðeigandi greiningu til að útiloka illkynja sjúkdóm eða þungun. Þetta getur falið í sér útskröpun.

Hjá sumum konum verður ekki blæðing í töfluhléi. Ef samsetta getnaðarvarnarlyfið hefur verið tekið inn samkvæmt leiðbeiningum í kafla 4.2, er ólíklegt að konan sé þunguð. Ef samsetta getnaðarvarnarlyfið hefur hins vegar ekki verið tekið inn samkvæmt þessum leiðbeiningum fyrir fyrstu blæðingu sem ekki verður eða blæðing verður ekki tvisvar í röð skal útiloka þungun áður en haldið er áfram notkun samsettra getnaðarvarnarlyfsins til inntöku.

Hjálparefni

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Athugið: Lesa skal upplýsingar um lyf sem notuð eru samhliða til að fá upplýsingar um hugsanlegar milliverkanir.

- Áhrif annarra lyfja á Cleodette

Milliverkanir geta komið fram við lyf sem virkja lifrarensím (microsomal enzymes), sem getur valdið aukinni úthreinsun kynhormóna og þannig leitt til milliblæðinga og/eða þess að getnaðarvörnin bregðist.

Viðbrögð

Vart getur orðið við ensímörvun eftir nokkurra daga meðferð. Hámarks ensímörvun sést yfirleitt innan nokkurra vikna. Örvunin getur haldist í u.þ.b. 4 vikur eftir að meðferð er hætt.

Skammtímameðferð

Konur sem eru í meðferð með lyfjum sem virkja lifrarensím eiga að nota sæðishindrandi getnaðarvörn eða aðra getnaðarvörn auk getnaðarvarnartaflnanna. Nota verður sæðishindrandi getnaðarvörn allan tímann meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og í 28 daga eftir að henni lýkur.

Ef meðferðin stendur lengur en getnaðarvarnatöflurnar í pakkanum endast á að byrja að nota getnaðarvarnatöflur úr næsta pakka um leið og fyrri pakkinn klárast, án þess að gera venjulegt hlé á töku þeirra.

Langtímameðferð

Konum sem eru í langtímameðferð með lyfjum sem innihalda virk efni sem virkja lifrarensím er ráðlagt að nota aðra örugga getnaðarvörn án hormóna.

Greint hefur verið frá eftirfarandi milliverkunum í skráðum heimildum.

Efni sem auka úthreinsun samsettra getnaðarvarnataflna (skert virkni getnaðarvarnataflna vegna ensímvirkjunar), t.d.:

Barbitúröt, bósentan, karbamazepín, fenýtóín, prímídón, rifampicín og HIV-lyfin rítónavír, nevirapín og efavírenz, hugsanlega einnig felbamat, gríseófulvín, oxkarbazepín, tópiramat og lyf sem innihalda náttúrulyfið jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*).

Efni sem hafa mismunandi áhrif á úthreinsun samsettra getnaðarvarnataflna:

Margar samsetningar HIV-próteasahemla og bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), þ.m.t. samsetningar sem innihalda lyf gegn lifrabólgu C, geta aukið eða minnkað þéttni estrógens eða prógestína í plasma þegar þau eru notuð samhliða samsettum getnaðarvarnatöflum. Heildaráhrif þessara breytinga geta í sumum tilfellum haft klíníska þýðingu.

Því þarf að lesa upplýsingar um þau lyf við HIV/lifrabólgu C sem notuð eru samhliða, til að koma auga á hugsanlegar milliverkanir og tengdar ráðleggingar. Ef vafi leikur á, þurfa konur sem fá meðferð með próteasahemlum eða bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð að nota hindrunargetnaðarvörn auk getnaðarvarnartafnanna.

Efni sem draga úr úthreinsun samsettra getnaðarvarnataflna (ensímhemlar): Klínískt mikilvægi hugsanlegra milliverkana við ensímhemla er enn ekki þekkt.

Samhliðagjöf öflugra CYP3A4 hemla getur aukið þéttni estrógensins, prógestínsins eða hvoru tveggja í plasma.

Í rannsókn á endurteknum skömmtum samsetningar sem innihélt dróspírenón (3 mg/dag) / etínýlestradíól (0,02 mg/dag) jók samhliðagjöf öflugra CYP3A4 hemilsins ketókonazóls í 10 daga AUC(0-24klst) fyrir dróspírenón 2,7-falt og fyrir etínýlestradíól 1,4-falt.

Sýnt hefur verið fram á að etoricoxíb skammtar sem nema 60 mg/dag auka þéttni etínýlestradíóls í plasma 1,4-falt og skammtar sem nema 120 mg/dag auka þéttina 1,6-falt, þegar þeir eru teknir samhliða samsettum hormónagetnaðarvörnum sem innihalda 0,035 mg af etínýlestradíóli.

- Áhrif Cleodette á önnur lyf

Samsettar getnaðarvarnartöflur geta haft áhrif á sum önnur virk efni. Því getur þéttni þeirra í plasma og vefjum ýmist aukist (t.d. ciklósporín) eða minnkað (t.d. lamótrigín).

Samkvæmt rannsóknum á milliverkunum *in vivo* hjá sjálfboðaliðum sem voru konur sem notuðu ómeprazol, simvastatín eða mídazolam sem hvarfefnisvísa, eru klínískt mikilvægar milliverkanir dróspírenóns í 3 mg skömmtum fyrir tilstilli cýtókróms P450 á umbrot annarra virkra efna ekki líkleg.

Klínísk gögn benda til þess að etínýlestradíól hamli úthreinsun hvarfefna og valdi þannig vægri (t.d. teófyllín) eða miðlungi mikilli (t.d. tízanidín) aukningu á plasmabéttni þeirra.

- Lyfhrifamiliverkanir

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð við lifrabólgu C veirusýkingu, með lyfjum sem innihalda ombitasvír/paritaprevír/rítónavír og dasabuvír með eða án ríbavírins, meðan á klínískum prófunum

stóð, urðu hækkanir á transamínasa (ALAT) sem námu meira en 5 földu efra gildi eðlilegs gildis (ULN) marktækt oftár hjá konum sem notuðu lyf sem innihéldu etínýlestradíól eins og samsettar hormónagetnaðarvarnir. Hækkanir á ALAT hafa einnig sést, á meðal sjúklinga sem fengu meðferð með glecaprevíri/pibrentasvíri eða sofosbuvíri/velpatasvíri/voxilaprevíri, hjá konum sem notuðu lyf sem innihéldu etínýlestradíól eins og samsettar hormónagetnaðarvarnir (sjá kafla 4.3). Notendur Cleodette þurfa því að skipta yfir á annars konar getnaðarvörn (t.d. getnaðarvörn sem inniheldur eingöngu prógestagen eða getnaðarvarnir án hormóna) áður en þeir hefja meðferð samkvæmt þessari samsettu meðferðaráætlun. Notkun Cleodette má hefja að nýju 2 vikum eftir að meðferð samkvæmt samsettu meðferðaráætluninni lýkur.

- **Aðrar milliverkanir**

Hjá sjúklingum sem ekki voru með skerta nýrnastarfsemi hafði samhliðanotkun dróspírenóns og ACE-hemla eða bólgueyðandi gigtarlyfja engin marktæk áhrif á kalíum í sermi. Samhliðanotkun Cleodette og aldósterónhemla eða kalíumsparandi þvagræsilyfja hefur hins vegar ekki verið rannsökuð. Í slíku tilviki skal mæla kalíum í sermi í fyrstu meðferðarloftunni. Sjá einnig kafla 4.4.

- **Rannsóknaniðurstöður**

Notkun stera til getnaðarvarna getur haft áhrif á niðurstöður sumra rannsókna, þ.m.t. á lífefnafræðilegum breytum tengdum lifrar-, skjaldkirtils-, nýrnahettu- og nýrnastarfsemi, plasmagildi (burðar) próteina, t.d. barksterabindandi glóbúlíns og lípíð-/lípópróteinþátta, breytum kolvetnaefnaskipta og breytum tengdum blóðstorknun og fíbrínsundrun. Breytingarnar eru yfirleitt innan viðmiðunarmarka. Dróspírenón eykur þéttni reníns og aldósteróns í plasma vegna vægrar andsalþrífandi barksteravirkni (antimineralcorticoid activity).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Cleodette er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Ef þungun verður meðan á notkun Cleodette stendur skal henni hætt strax. Umfangsmiklar faraldsfræðilegar rannsóknir hafa hvorki sýnt fram á aukna hættu á fæðingargöllum hjá börnum kvenna sem notuðu samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku fyrir þungun, né vansköpunarvaldandi áhrif þegar samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku voru tekin af slysi á meðgöngu.

Dýrarrannsóknir hafa sýnt óæskileg áhrif á meðgöngu og spenagjöf (sjá kafla 5.3). Samkvæmt þessum upplýsingum úr dýrarrannsóknum er ekki hægt að útiloka óæskileg áhrif vegna hormónavirkni virku efnanna. Hins vegar hefur almenn reynsla af notkun samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku ekki sýnt fram á raunverulegar aukaverkanir hjá mönnum.

Upplýsingar sem liggja fyrir varðandi notkun Cleodette á meðgöngu eru of takmarkaðar til að hægt sé að draga ályktanir varðandi neikvæð áhrif Cleodette á meðgöngu, heilsu fósturs eða nýbura. Engar faraldsfræðilegar upplýsingar er þýðingu hafa liggja enn fyrir.

Hafa skal í huga aukna hættu á bláæðasegareki þegar notkun Cleodette er hafin á ný á tímabilinu eftir fæðingu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Brjóstgjöf

Samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku geta haft áhrif á brjóstgjöf þar sem þau geta minnkað magn brjóstamjólkur og breytt samsetningunni. Notkun samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku er því almennt ekki ráðlögð fyrir en barnið hefur verið vanið alveg af brjósti. Lítið magn stera til getnaðarvarna og/eða umbrosefni þeirra geta skilist út í mjólkina við notkun samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku. Þetta magn getur haft áhrif á barnið.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla hafa komið fram hjá notendum samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

4.8 Aukaverkanir

Sjá upplýsingar um alvarlegar aukaverkanir hjá notendum samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku í kafla 4.4.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun Cleodette.

Í töflunni hér á eftir er aukaverkunum lýst samkvæmt MedRA flokkun eftir líffærum. Tíðni er byggð á upplýsingum úr klínískum rannsóknum.

| Líffæraflokkur (MedDRA) | Tíðni aukaverkana | | | |
|--|---------------------------|--|---------------------------------|---|
| | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar | Tíðni ekki þekkt |
| | ≥1/100 til <1/10 | ≥1/1.000 til <1/100 | ≥1/10.000 til <1/1.000 | ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum |
| Sýkingar af völdum sýkla og snikjudyra | | Hvítsveppasýking Áblástur | | |
| Önæmiskerfi | | Ofnæmisviðbrögð | Astmi | Versun einkenna arfgengs og áunnins ofsabjúgs |
| Efnaskipti og næring | | Aukin matarlyst | | |
| Geðræn vandamál | Tilfinningalegt ójafnvægi | Þunglyndi Taugaóstyrkur Svefntruflanir | | |
| Taugakerfi | Höfuðverkur | Náladofi Svimi | | |
| Augu | | Sjóntruflanir | | |
| Eyru og völungarhús | | | Heyrnarskerðing | |
| Hjarta | | Aukaslög Hraðtaktur | | |
| Æðar | | Lungnablóðrek Háþrýstingur Lágþrýstingur Mígreni Æðahnútar | Bláæðasegarek Slagæðasegarek | |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | | Kokbólga | | |
| Meltingarfæri | Kviðverkur | Ógleði Uppköst Maga- og þarmabólga Niðurgangur | | |

| Líffæraflokkur (MedDRA) | Tíðni aukaverkana | | | |
|--|--|--|----------------------------|---|
| | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar | Tíðni ekki þekkt |
| | ≥1/100 til <1/10 | ≥1/1.000 til <1/100 | ≥1/10.000 til <1/1.000 | ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum |
| | | Hægðatregða Meltingartruflanir | | |
| Húð og undirhúð | Þrymlabólur | Ofsabjúgur Hármissir Exem Kláði Útbrot Þurr húð Flasa Húðvandamál | Þrimlaroði Regnbogaroði | |
| Stoðkerfi og bandvefur | | Verkur í hálsi Verkur í útlím Vöðvakrampar | | |
| Nýru og þvagaferi | | Blöðrubólga | | |
| Æxlunarferi og brjóst | Brjóstverkur Brjóstastækkun Eymsli í brjóstum Tíðaþrautir Milliblaðingar | Æxli í brjósti Belgmein í brjósti Mjólkurflæði Blaðra á eggjastokk Hitasteypur Tíðatruflanir Tíðateppa Asatíðir Hvítsveppasýking í leggöngum Leggangabólga Útferð frá kynfærum Skapa- og leggangavandamál Þurrkur í leggöngum Verkur í grindarholi Óeðlilegt stök úr leghálsi Minnkuð kynhvöt | | |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | | Bjúgur Þróttleysi Verkur Verulegur þorsti Aukin svitamyndun | | |
| Rannsóknaniðurstöður | Þyngdaraukning | Þyngdartap | | |

Notuð er sú MedDRA skilgreining sem best á við til að lýsa ákveðnum viðbrögðum og samheiti þeirra og skyldum tilvikum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum hjá konum sem nota samsett getnaðarvarnarlyf, sem talað er um í kafla 4.4 “Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun”:

- Í ljós hefur komið aukin hætta á segamyndun og segareki í slagæðum og bláæðum, þar með talið hjartadrepi, heilaslagi, skammvinnum blóðþurrðarköstum, segamyndun í bláæðum og lungnasegareki, hjá konum sem nota samsettar hormónagetnaðarvarnir;
- Segarekskvillar í bláæðum;
- Segarekskvillar í slagæðum;
- Háþrýstingur;
- Æxli í lifur;
- Ástand sem kemur fram eða versnar án staðfesta tengsla við notkun samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku: Crohns sjúkdómur, sáraristilbólga, flogaveiki, sléttvöðvaæxli í legi, porfýría, rauðir úlfar, meðgöngublóðrubóla, rykkjadans (Sydenhams chorea), blóðlýsupvageitrunarheilkenni, gula vegna gallteppu;
- Þungunarfrekur;
- Nauðsynlegt getur verið að hætta meðferð með samsettum getnaðarvarnarlyfjum til inntöku við bráða eða langvinna truflun á lifrarstarfsemi þar til niðurstöður lifrarprófa eru orðnar eðlilegar;

Tíðni greinds brjóstakrabbameins er mjög lítillega aukin hjá þeim sem nota samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku. Þar sem brjóstakrabbamein er mjög sjaldgæft hjá konum yngri en 40 ára er aukning á fjölda tilfella lítil í hlutfalli við almenna hættu á brjóstakrabbameini. Orsakasamhengi við samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku er ekki þekkt. Sjá nánari upplýsingar í köflum 4.3 og 4.4.

Milliverkanir

Milliblæðingar geta komið fram og/eða getnaðarvörn brugðist vegna milliverkana annarra lyfja (ensímvirkja) og getnaðarvarnartaflna (sjá kafla 4.5).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Engin reynsla er af ofskömmtnun Cleodette. Miðað við almenna reynslu af notkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku eru einkenni sem geta hugsanlega komið fram í slíku tilviki: ógleði, uppköst og blæðing. Stúlkur sem enn hafa ekki fengið sínar fyrstu tíðablæðingar en hafa fyrir slysi tekið lyfið geta jafnvel fengið slíkar blæðingar. Engin mótlýf eru þekkt og frekari meðferð skal vera einkennabundin.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blöndur af prógestógeni og estrógeni
ATC-flokkur: G03AA12

Líkur á að getnaðarvörnin bregðist (Pearl Index): 0,11(efri tvíhliða 95% öryggismörk: 0,60).
Heildarlíkur á að getnaðarvörnin bregðist (Pearl Index) (aðferðin bregðist + sjúklingur bregðist): 0,31 (efri tvíhliða 95% öryggismörk: 0,91).

Áhrif Cleodette sem getnaðarvarnar byggjast á samspili ýmissa þátta. Þeir mikilvægustu eru hindrun eggloss og breytingar á legslímu.

Cleodette er samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku sem inniheldur etínýlestradíól og prógestógenið dróspírenón. Í ráðlögum skömmtum hefur dróspírenón einnig andandrónvirka eiginleika og væga andsalthrífandi barksteraeiginleika. Það hefur enga estrógen-, sykurstera-, eða andsykurstera-virkni. Því eru lyfjafraeðilegir eiginleikar dróspírenóns mjög líkir eiginleikum náttúrulega hormónsins prógesteróns.

Vísbendingar hafa komið fram í klínískum rannsóknum um að vægu andsalthrífandi barksteraeiginleikar Cleodette valdi vægum andsalthrífandi barksteraáhrifum.

5.2 Lyfjahvörf

Dróspírenón

Frásög

Dróspírenón frásogast hratt og næstum að fullu eftir inntöku. Hámarksþéttni virka efnisins í sermi, um 38 ng/ml næst um 1-2 klst. eftir inntöku á stökum skammti. Aðgengi er á milli 76 og 85%. Samtímisneysla fæðu hefur engin áhrif á aðgengi dróspírenóns.

Dreifing

Sermisgildi dróspírenóns lækka eftir inntöku, með helmingunartíma brotthvarfs 31 klst. Dróspírenón er bundið albúminí í sermi og binst hvorki kynhormónabindiglóbúlíni (SHBG) né barksterabindiglóbúlíni (CBG). Aðeins 3-5% af heildarþéttni virka efnisins í sermi eru til staðar sem óbundinn steri. Etínýlestradíólörvuð hækkan SHBG hefur ekki áhrif á próteinbindingu dróspírenóns í sermi. Áætlað dreifingarrúmmál dróspírenóns er að meðaltali $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Umbrot

Dróspírenón umbrotnar að verulegu leyti eftir inntöku. Aðalumbrotsefnin í plasma eru dróspírenónsýra, mynduð með því að opna laktonhringinn og 4,5-díhýdró-dróspírenón-3-súlfat sem myndast með afoxun og síðan súlfattengingu.

Dróspírenón oxast einnig fyrir tilstilli CYP3A4.

In vitro getur dróspírenón hindrað virkni cýtókróm P450 ensímanna CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 vægt eða miðlungi mikið.

Brotthvarf

Hraði úthreinsunar dróspírenóns með umbrotum í sermi er $1,5 \pm 0,2$ ml/mín/kg. Dróspírenón er aðeins útskilið í snefilmagni í óbreyttu formi. Umbrotsefni dróspírenóns eru skilin út í hægðum og þvagi í, hlutfallinu 1,2 til 1,4. Helmingunartími útskilnaðar umbrotsefnanna í þvagi og hægðum er um 40 klst.

Ástand við jafnvægi (steady state)

Meðan á meðferðarlostu stendur næst hámarksjafnvægisþéttni dróspírenóns í sermi, um 70 ng/ml eftir u.þ.b. 8 daga meðferð. Uppsöfnuð sermisgildi dróspírenóns hafa þá þrefaldast vegna hlutfalls lokahelmingunartíma og bils á milli skammta.

Sérstakir sjúklingahópar

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi

Jafnvægisþéttni dróspírenóns í sermi hjá konum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun, 50-80 ml/mín) var svipuð og hjá konum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Gildi dróspírenóns í sermi voru að meðaltali 37% hærrí hjá konum með miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín) samanborið við konur með eðlilega nýrnastarfsemi. Konur með væga til miðlungi alvarlega nýrnastarfsemi þoldu einnig vel meðferð með

dróspírenóni. Engin áhrif af klínískri þýðingu komu fram á kalíumbéttni í sermi við meðferð með dróspírenóni.

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi

Í rannsókn með stökum skömmtum var úthreinsun eftir inntöku u.þ.b. 50% minni hjá sjálfboðaliðum með miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við þá sem höfðu eðlilega lifrarstarfsemi. Skerðingin á úthreinsun dróspírenóns sem kom fram hjá sjálfboðaliðum með miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi olli ekki neinum greinilegum mun hvað varðar kalíumbéttni í sermi. Jafnvel þó um væri að ræða sykursýki og samhliða meðferð með spírónólaktóni (tveir þættir sem geta aukið hættu á blóðkalíumhækkun hjá sjúklingi) kom ekki fram hækkun kalíums í sermi umfram efri mörk eðlilegra gilda. Því má draga þá ályktun að sjúklingar með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) þoli dróspírenón vel.

Kynþættir

Engin munur á lyfjahvörfum dróspírenóns eða etinýlestradíóls hafa komið fram á milli japanskra kvenna og kvenna af hvíta kynstofninum.

Etinýlestradíól

Frásög

Etinýlestradíól frásogast hratt og að fullu eftir inntöku. Hámarksþéttni í sermi, u.þ.b. 33 pg/ml næst innan 1-2 klst. eftir inntöku á stökum skammti. Heildaraðgengi er u.þ.b. 60% vegna forsam tengingar (presystemic conjugation) og umbrota við fyrstu umferð um lifur. Samhliða neysla fæðu minnkar aðgengi etinýlestradíóls hjá u.þ.b. 25% einstaklinga sem rannsakaðir voru, en engin breyting kom fram hjá hinum.

Dreifing

Þéttni etinýlestradíóls lækkar í tveimur fösum. Lokadreifingarfasi einkennist af helmingunartíma sem er u.þ.b. 24 klst. Etinýlestradíól er að verulegu leyti, en ekki á sértækan hátt, bundið albúmíni í sermi (u.þ.b. 98,5%) og örvar hækkun SHBG og CBG í sermi. Áætlað dreifingarrúmmál reyndist vera um 5 l/kg.

Umbrot

Etinýlestradíól er umbrotið verulega í þörmum og við fyrstu umferð í gegnum lifur. Etinýlestradíól er einkum umbrotið með arómatískri hýdroxýltengingu en mikill fjöldi hýdroxýltengdra og metýltengdra umbrotsefna myndast og eru þau til staðar sem óbundin umbrotsefni og tengd glúkúróníðum og sulfati. Hraði úthreinsunar etinýlestradíóls með umbrotum er um 5 ml/mín/kg.

In vitro er etinýlestradíól afturkræfur hemill á CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2 og hemill á verkunarhátt CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2.

Brotthvarf

Óbreytt etinýlestradíól er ekki skilið út í verulegu magni. Umbrotsefni etinýlestradíóls eru skilin út í þvagi og galli í hlutfallinu 4:6. Helmingunartími útskilnaðar umbrotsefnanna er u.þ.b. 1 dagur.

Ástand við jafnvægi

Jafnvægi næst á síðari helmingi meðferðarlootu og uppsöfnuð gildi etinýlestradíóls í sermi hafa þá 2,0 til 2,3 faldast.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í tilraunadýrum voru áhrif dróspírenóns og etinýlestradíóls takmörkuð við áhrif er tengjast þekktum lyfjafraðilegum áhrifum. Einkum í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun, sem sýndu eiturverkanir á fósturvísu og fóstur dýra sem taldar eru tegundasértækar. Við útsetningu sem er meiri en hjá notendum Cleodette komu fram áhrif á kynadgreiningu í rottufóstrum, en ekki hjá öpum.

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Rannsóknir sem gerðar hafa verið til að meta áhættu fyrir umhverfið hafa sýnt að etínýlestradíól og dróspírenón geta haft í för með sér hættu fyrir lífríki í vatni (sjá kafla 6.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Laktósa

Forhleypt sterkja (maís)

Póvídón K-30 (E1201)

Natríumkroskarmellósi

Pólýsorbit 80

Magnesíumsterat (E572)

Töfluhúð:

Pólývínýlalkóhól, að hluta vatnsrofið

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 3350

Talkúm (E553b)

Gult járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

Svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC-þynnuspjöld með álfilmu sem hægt er að þrýsta í gegnum.

Pakkningastærðir:

1 x 21 filmuhúðuð tafla

2 x 21 filmuhúðuð tafla

3 x 21 filmuhúðuð tafla

6 x 21 filmuhúðuð tafla

13 x 21 filmuhúðuð tafla

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfið getur haft í för með sér áhættu fyrir umhverfið (sjá kafla 5.3). Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/13/101/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. janúar 2014.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 10. nóvember 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

10. febrúar 2023.