

LIITE III

VIITEJÄSENVALTION MUUTETTU VALMISTEYHTEENVETO

Huomioitavaa: Oheinen valmisteyhteenveto oli Laurina ja sen rinnakkaisnimiä käsittelevän 7(5) artiklan mukaista tutkimuspyyntöä koskevan Komission päätöksen liitteenä. Teksti oli ajantasainen päätöksentekohetkellä.

Komission päätöksen jälkeen Jäsenvaltioiden viranomaiset päivittävät tuoteinformaatiota tarpeen mukaan. Sen vuoksi tämä valmisteyhteenveto ei välttämättä vastaa tämänhetkistä tekstiä.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Kauppanimi>, tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

<Kauppanimi> on kolmivaiheinen ehkäisytablettivalmiste, jonka

- jokainen keltainen tabletti sisältää 0,050 mg desogestreelia ja 0,035 mg etinyyliestradiolia
- jokainen punainen tabletti sisältää 0,100 mg desogestreelia ja 0,030 mg etinyyliestradiolia
- jokainen valkoinen tabletti sisältää 0,150 mg desogestreelia ja 0,030 mg etinyyliestradiolia

Apuaineet ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Tabletit ovat pyöreitä, kaksoiskuperia, ja niiden halkaisija on 5 mm. Toisella puolella merkintä VR4 (keltaiset), VR2 (punaiset) ja TR5 (valkoiset) ja toisella puolella Organon ja tähti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

4.2 Annostus ja antotapa

Tablettien ottaminen

Tabletit otetaan pakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kera. Tabletteja otetaan yksi päivässä 21 perättäisen päivän ajan, aloittaen keltaisista tableteista, joita otetaan 7 päivän ajan. Sen jälkeen otetaan punaisia tabletteja 7 päivän ajan ja lopuksi valkoisia 7 päivän ajan. Ennen uuden pakkauksen aloittamista pidetään tablettien ottamisessa 7 päivän tauko, jonka aikana tulee yleensä tyhjennysvuoto. Vuoto alkaa yleensä 2–3 päivän kuluttua viimeisen tabletin ottamisesta ja saattaa kestää seuraavan pakkauksen aloittamiseen saakka.

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.

Vaihto <Kauppanimi>an toisesta yhdistelmäehkäisytablettivalmisteesta

<Kauppanimi>-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen viimeisen vaikuttavaa ainetta sisältävän tabletin ottoa seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen tavanomaista tablettitaukoa tai lumetablettijaksoa seuraavana päivänä.

Vaihto <Kauppanimi>an pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, injektio, implantaatti)

Minipillereistä voidaan siirtyä käyttämään <Kauppanimi>-tabletteja koska tahansa, (implantaatista sen poistopäivänä ja injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä), mutta käyttäjää tulee kaikissa em. tapauksissa kehottaa käyttämään lisäksi jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan. *Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen* Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisy menetelmiä ei tällöin tarvita.

Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen
Imetys, ks. kohta 4.6.

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

Tabletin unohtaminen

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

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

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

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

• Viikko 1 (keltaiset tabletit)

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

• Viikko 2 (punaiset tabletit)

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos tabletteja ei ole otettu ohjeiden mukaan tai käyttäjä on unohtanut useampia tabletteja, häntä on neuvottava käyttämään lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

• Viikko 3 (valkoiset tabletit)

Valmisteen ehkäisyteho on uhattuna, koska tablettitauko on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää sovittamalla annostusta. Alla olevien ohjeiden mukaan toimimalla lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos tabletteja ei ole otettu ohjeiden mukaan, käyttäjää on neuvottava toimimaan seuraavasta kahdesta ensimmäisen ohjeen mukaan ja käyttämään lisäksi lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Seuraava pakkaus aloitetaan heti, kun käytössä olevan pakkauksen tabletit loppuvat, niin että tablettien ottamisen väliin ei jää taukoa. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Tablettien ottaminen käytössä olleesta pakkauksesta voidaan myös lopettaa. Tällöin tulee pitää 7 päivän tablettitauko, mukaan lukien ne päivät, jolloin tabletit on unohdettu ottaa, ja sen jälkeen aloitetaan tablettien ottaminen uudesta pakkauksesta.

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

Ohjeet oksentelutapauksessa

Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta, imeytyminen saattaa olla epätäydellistä. Tällöin sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita (ks. edellä). Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikatauluaan, hänen on otettava tarvittavat ylimääräiset tabletit toisesta pakkauksesta.

Kuukautisten alkamispäivän muuttaminen

Valmistetta ei ole tarkoitettu kuukautisten siirtämiseen. Jos näin kuitenkin poikkeustapauksessa halutaan tehdä, voidaan niitä siirtää jatkamalla uuden <Kauppanimi>-pakkauksen valkoisilla tableteilla ilman tablettitaukoa. Kuukautisia voidaan siirtää toisen pakkauksen loppumiseen saakka (enintään 7 päivää). Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. <Kauppanimi>-tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan tavanomaisen 7 päivän tablettitauon jälkeen.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisytabletteja ei tule käyttää alla lueteltujen tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava heti.

- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt laskimotromboosi (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt valtimotromboosi (sydäninfarkti, aivoverisuonitapahtuma) tai niitä ennakoivat tilat (esim. TIA, angina pectoris).
- Tunnettu alttius laskimo- tai valtimotromboosille kuten APC (activated protein C) resistenssi, antitrombiini III:n puute, proteiini C:n puute, proteiini S:n puute, hyperhomokysteinemia ja antifosfolipidivasta-aineet.
- Diabetes mellitus, johon liittyy verisuonikomplikaatioita.
- Myös huomattavat tai useat laskimo- tai valtimotromboosien riskitekijät voivat olla ehkäisytablettien käytön kontraindikaatioita (ks. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).
- Vaikea maksasairaus, nykyinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi.
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain.
- Todetut tai otaksutut sukupuolielinten tai rintojen maligniteetit, joihin sukupuolihormonit vaikuttavat.
- Kohdun limakalvon hyperplasia
- Vaginaverenvuoto, jonka syytä ei ole selvitetty.
- Todettu tai oletettu raskaus.
- Yliherkkyys <Kauppanimi> vaikuttaville aineille tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Minkä tahansa alla mainitun tilan/riskitekijän ilmetessä on yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä aiheutuvaa hyötyä punnittava siitä mahdollisesti koituvia haittoja vasten erikseen kussakin tapauksessa, ja käyttäjän kanssa on keskusteltava asiasta ennen kuin hän päättää käytön aloittamisesta. Jos jokin näistä sairauksista tai riskitekijöistä ilmaantuu tai pahenee, käyttäjän on otettava yhteys lääkäriin. Lääkäriin tulee tällöin päättää käytön keskeyttämisestä.

1. Verenkiertohäiriöt

- Kaikkien yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyy lisääntynyt laskimotromboemboolian (VTE) riski, verrattuna siihen, ettei niitä käytetä. Laskimotromboemboolian riskin on arvioitu olevan noin 5-10 tapausta 100 000 naisvuotta kohti naisilla, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisytabletteja. Laskimotromboemboolian riskin lisääntyminen on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, kun nainen on aloittanut yhdistelmäehkäisytablettien käytön ensimmäistä kertaa. Riski on pienempi kuin raskauden aiheuttama laskimotromboemboolian riski, jonka arvioidaan olevan noin 60 tapausta 100 000 raskautta kohti. Laskimotromboembooliatapauksista 1-2% johtaa kuolemaan.
- Useissa epidemiologisissa tutkimuksissa on todettu, että laskimotromboemboolian riski on suurempi etinyyliestradiolia, yleensä 30 ug annoksena, ja esimerkiksi desogestreelia progestiinina sisältäviä yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla kuin niillä, joiden käyttämät yhdistelmäehkäisytabletit sisältävät alle 50 ug etinyyliestradiolia ja progestiinina levonorgestreelia.
- 30 ug etinyyliestradiolia ja progestiinina desogestreelia tai gestodeenia sisältävien valmisteiden laskimotromboemboolian suhteellisen riskin arvioidaan olevan 1.5 – 2.0 verrattuna alle 50 ug etinyyliestradiolia ja progestiinina levonorgestreelia sisältäviin valmisteisiin. Laskimotromboembooliaa esiintyy noin 20 tapausta 100 000 naiskäyttövuotta kohden yhdistelmäehkäisytableteilla, jotka sisältävät levonorgestreelia ja alle 50 ug etinyyliestradiolia. <Kauppanimi>-valmisteen kohdalla esiintymistiheys on noin 30 – 40 tapausta 100 000 naiskäyttövuotta kohti: eli 10 – 20 tapausta enemmän 100 000 naiskäyttövuotta kohden. Suhteellisen riskin lisäys on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana naisilla, jotka eivät ole ennen käyttäneet yhdistelmäehkäisytabletteja, jolloin kaikkien yhdistelmäehkäisytablettien aiheuttama laskimotromboemboolian riski on suurimmillaan.
- Laskimotromboemboolian riskiä lisäävät:
 - ikääntyminen
 - positiivinen sukuanamneesi (ts. laskimotromboemboolia sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos arvellaan olevan perinnöllistä alttiutta, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin, ennen kuin päätetään minkään hormonaalisen ehkäisyn käytöstä.
 - lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m²)
 - pitkäaikainen immobilisointi, suuri leikkaus, alaraajaleikkaus tai suuri trauma. Näissä tilanteissa ehkäisytablettien käyttö suositellaan keskeytettävän (vähintään neljä viikkoa ennen elektiivistä kirurgiaa) ja aloitettavan uudelleen aikaisintaan kahden viikon kuluttua siitä kun liikuntakyky on täysin palautunut.
 - mahdollisesti myös pinnallinen tromboflebiitti tai suonikohjut. Näiden tilojen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboemboolian etiologiaan ei ole yksimielisyyttä.
- Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö yleensä on yhdistetty akuutin sydäninfarktin (AMI) tai aivoinfarktin lisääntyneeseen riskiin. Tähän riskiin vaikuttavat suuresti myös muut riskitekijät (esim. tupakointi, korkea verenpaine ja ikä) (katso myös alla). Näitä tapahtumia esiintyy harvoin. <Kauppanimi> vaikutuksia sydäninfarktin riskiin ei ole tutkittu.
- Valtimotromboemboolian komplikaatioiden riskiä lisäävät:
 - ikääntyminen
 - tupakointi (riski kasvaa runsaan tupakoinnin ja iän myötä, varsinkin yli 35 vuotiailla naisilla)
 - dyslipoproteinemia
 - lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m²)
 - hypertensio
 - sydänlappäsairaus
 - eteisvärinä
 - positiivinen sukuanamneesi (ts. valtimotromboemboolia sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos arvellaan olevan perinnöllistä alttiutta, potilas on syytä

ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin, ennen kuin päätetään minkään hormonaalisen ehkäisyntäytöksen käyttöä.

- Erittäin harvoin on yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä raportoitu muiden verisuonten, kuten maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimo- tai valtimotrombooseja. Näiden tapahtumien ja yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.
- Laskimo- ja valtimotromboosin oireita voivat olla toisen jalan kipu ja/tai turvotus, äkillinen vaikea rintakipu riippumatta siitä säteileekö se vasempaan käsivarteeseen vai ei, äkillinen hengästyminen, äkillisesti alkanut yskä, poikkeuksellinen vaikea ja pitkittynyt päänsärky, äkillinen osittainen tai täydellinen näönmenetykset, kaksoiskuvat, puheen puuroutuminen tai afasia, huimaus, kollapsi johon voi liittyä fokaalinen epileptinen kohtaus, vartalon toisen puolen tai jonkin ruumiinosan äkillinen heikkous tai erittäin huomattava tunnottomuus, motoriset häiriöt, akuuttivatsa.
- Muita haitallisiin verenkiertotapahtumiin yhdistettyjä lääketieteellisiä tiloja ovat diabetes mellitus, LED, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai colitis ulcerosa) ja sirppisoluanemia.
- Tromboemboolian lisääntynyt riski lapsivuodeaikana on otettava huomioon (ks. Raskaus ja imetys, kohta 4.6).
- Migreenikohtausten frekvenssin tai voimakkuuden lisääntyminen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana voi ennakoita aivoverisuonitapahtumaa ja tällöin voi olla syytä lopettaa tablettien käyttö välittömästi.
- Biokemiallisia tekijöitä, jotka viittaavat perinnölliseen tai hankittuun laskimo- tai valtimotromboosialttiuteen, ovat APC (activated protein C) -resistenssi, hyperhomokysteinemia, antitrombiini-III:n puutos, proteiini C:n puutos, proteiini S:n puutos, fosfolipidivasta-aineet (kardiolipiinivasta-aineet, lupusantikoagulantti).
- Riski/hyötysuhdetta arvioitaessa on otettava huomioon, että tilan asianmukainen hoito voi vähentää tromboosiriskiä ja että raskauteen liittyvä riski on suurempi kuin yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvä riski.

2. *Kasvaimet*

- Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulasyövän riskin suurentuneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön yhteydessä, mutta yksimielisyyttä ei ole siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät, kuten sukupuolikäyttäytyminen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).
- Meta-analysissä 54 epidemiologisesta tutkimuksesta yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski oli hieman suurentunut (suhteellinen riski 1,24) ja tämä riski hävisi vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön loputtua. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, parhaillaan yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä kausaliteetista. Havaittu riskin suureneminen yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.
- Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu harvoin hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat aiheuttaneet hengenvaarallisia vatsaontelon sisäisiä verenvuotoja. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

3. *Muut tilat*

- Hypertriglyseridemia tai sen esiintyminen suvussa voi suurentaa haimatulehduksen riskiä yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.

- Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Yhdistelmäehkäisytablettien käytön ja kliinisen hypertension välistä yhteyttä ei ole vahvistettu. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa kliinisesti merkitsevästi yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, valmisteen käyttö tulisi keskeyttää ja hypertensio hoitaa. Valmisteen käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.
- Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole vakuuttavaa näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivimuodostus, porfyria, LED, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikkeneminen.
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksa-arvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos raskausaikana ensi kertaa ilmennyt tai aiempaan sukupuolihormonien käyttöön liittynyt kolestaattinen keltaisuus uusiutuu.
- Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukosinsietoon, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti.
- Crohnin tauti ja colitis ulcerosa on yhdistetty yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön.
- Maksaläiskiä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskiiin taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Kaikki edellä mainitut seikat tulee ottaa huomioon tätä yhdistelmäehkäisytablettia määrättäessä. Yleensäkin ehkäisy menetelmää valittaessa tulee kaikki yllämainittu ottaa huomioon.

Lääkärintutkimus

Ennen <Kauppanimi>-valmisteen käytön aloittamista tai sen uudelleen aloittamista on käyttäjältä otettava täydellinen henkilökohtainen ja sukuanamneesi. Samoin raskauden mahdollisuus on suljettava pois. Verenpaine tulee mitata ja käyttäjälle tehdään lääkärintarkastus, ottaen huomioon vasta-aiheet (kohta 4.3) ja varoitukset (kohta 4.4). Naista kehoitetaan myös tutustumaan huolellisesti potilasohjeeseen ja noudattamaan sen ohjeita. Säännöllisten terveystarkastusten tiheys ja luonne määritetään muodostuneen hoitokäytännön perusteella ottaen huomioon naisen yksilölliset tarpeet.

Käyttäjälle on kerrottava, että ehkäisytablettivalmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) eivätkä muilta seksitaudeilta.

Tehon heikkeneminen

Tablettien unohtaminen (kohta 4.2), oksentelu (kohta 4.2) tai samanaikainen lääkitys (kohta 4.5) voivat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tulisi käyttää samanaikaisesti <Kauppanimi> kanssa, koska vaarana on vaikuttavan aineen plasmapitoisuuksien laskeminen ja valmisteen ehkäisytehon alentuminen (ks. 4.5 “Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset”).

Syklikontrollin heikentyminen

Kaikki yhdistelmäehkäisytablettivalmisteet voivat aiheuttaa epäsäännöllistä verenvuotoa (tiputtelu- tai läpäisyvuotoa) etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi epäsäännöllisen vuodon arviointi on mielekästä vasta noin kolme kiertoa kestävän sopeutumisvaiheen jälkeen.

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon. Asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet (mahdollisesti kohdun kaavinta) ovat indisoituja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi.

Joskus tablettitauon aikana ei tule tyhjennysvuotoa. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, nainen ei todennäköisesti ole raskaana. Jos valmistetta ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä, tai jos jo kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan johtavat lääkeaineinteraktiot voivat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa ja aiheuttaa läpäisyvuotoja. Tämä on vahvistettu hydantoinin, barbituraattien, primidonin, karbamatsepiinin ja rifampisiinin osalta. Samaa epäillään myös okskarbatsepiinin, topiramaatin, felbamaatin, ritonaviirin ja griseofulviinin yhteydessä. Tämän interaktion mekanismi näyttää perustuvan näiden lääkkeiden maksaentsyymejä indusoiviin ominaisuuksiin. Maksimaalinen entsyymi-induktio ilmenee yleensä vasta 2–3 viikon kuluttua, mutta voi tämän jälkeen kestää vähintään 4 viikkoa lääkehoidon lopettamisen jälkeen.

Ehkäisyn pettämistä on raportoitu myös eräiden muiden antibioottien, kuten ampisilliinin ja tetrasykliinin, käytön yhteydessä. Tätä vaikutusmekanismia ei ole selvitetty.

Käytettäessä lyhytaikaisesti mitä tahansa yllä mainittuihin lääkeaineryhmiin kuuluvia tai yllä mainittuja yksittäisiä lääkkeitä, tulee lääkehoidon aikana ja 7 päivän ajan hoidon loppumisen jälkeen käyttää yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi tilapäisesti jotain estemenetelmää. Rifampisiinihoidon aikana ja vielä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää jotain estemenetelmää. Jos samanaikainen lääkehoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettipakkaus, seuraava pakkaus on aloitettava heti ilman tavanomaista tablettitaukoa.

Asiantuntijat suosittelvat ehkäisytablettien steroidiannosten lisäämistä maksaentsyymejä indusoivien lääkkeiden pitkäaikaiskäytön aikana. Jos suurta ehkäisytablettiannostusta ei haluta käyttää tai se osoittautuu epätydyttäväksi tai epäluotettavaksi, esimerkiksi jos vuoto on epäsäännöllistä, on suositeltava jonkin ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tulisi käyttää yhdessä oraalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa, koska tämä voi potentiaalisesti johtaa ehkäisytehon alentumiseen. Välivuotoja ja ei-suunniteltuja raskauksia on raportoitu. Tämä johtuu siitä, että mäkikuisma indusoi lääkettä metaboloivia entsyymejä. Induktio-vaikutus voi kestää ainakin kaksi viikkoa mäkikuisman lopettamisen jälkeen.

Laboratorioarvot

Steroidiehkäisyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esimerkiksi kortikosteroideja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiini-fraktioiden) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä normaalialueella.

4.6 Raskaus ja imetys

Yhdistelmäehkäisytabletteja ei saa käyttää raskauden aikana. Useimpien epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski ei ole suurentunut ennen raskautta yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneiden naisten lapsilla, kuten ei myöskään teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa.

Yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi yhdistelmäehkäisytabletteja tulisi suosituksen mukaan yleensä käyttää vasta, kun lapsi on vieroitettu rintamaidosta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon, mutta tämän haitallisuudesta lapsen terveydelle ei ole näyttöä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkevalmisteeseen ei ole havaittu vaikuttavan ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Vakavat haittavaikutukset

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö lisää laskimotromboemboolian riskiä näitä valmisteita käyttävillä naisilla. Eri valmisteiden välisistä eroista riskin suhteen ja tietoa muista vakavista haittavaikutuksista, katso kohta 4.4.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Rinnat:	rintojen aristus, kipu, eritevuoto
Keskushermosto:	päänsärky, migreeni, libidon muutokset, masentunut mieliala
Silmät:	piilolinssien huono sieto
Ruoansulatuskanava:	pahoinvointi, oksentelu
Urogenitaaliset:	vaginaeritteen muutokset
Iho:	iho-oireet (esim. kyhmyruusu, erythema multiforme, valonherkkyys, ihottuma)
Muut:	nesteretentio, painonmuutokset, yliherkkyysreaktiot.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen ei ole raportoitu aiheuttavan vakavia haittoja. Mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidootteja ei tunneta, ja jatkohoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-koodi: G03AB05

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja kohdunkaulan liman koostumuksen muuttuminen. Raskauden ehkäisyyn lisäksi yhdistelmäehkäisyvalmisteilla on useita myönteisiä vaikutuksia, joiden huomioon ottaminen negatiivisten vaikutusten (ks. Varoitukset, Haittavaikutukset) ohella voi olla hyödyllistä ehkäisy menetelmää valittaessa. Kuukautiskierto muuttuu säännöllisemmäksi ja kuukautiskivut ja vuoto usein vähenevät. Viimeksi mainittu vaikutus voi vähentää raudanpuutoksen esiintymistä. Tämän lisäksi suuriannoksisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden (50 µg etinyyliestradiolia) käytön yhteydessä on saatu näyttöä rintarauhasen fibrokystisten kasvainten, munasarjakystojen, sisäsynnytintulehduksen, kohdunulkkoisen raskauden sekä kohdun limakalvo- ja munasarjasyövän riskin pienenemisestä. Pieniannoksisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden osalta tämä on vielä vahvistamatta.

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että <Kauppanimi> pienensi merkitsevästi androgeenisia muuttujia: 3- α -androsteenidioliglukuronidin, androsteenidionin, DHEA-S:n ja vapaan testosteronin pitoisuutta.

5.2 Farmakokinetiikka

Desogestreeli

Imeytyminen

Oraalisesta annoksesta desogestreeli imeytyy nopeasti ja täydellisesti ja muuttuu etonogestreeliksi. Huippupitoisuus seerumissa, n. 1,5 ng/ml (ensimmäinen viikko) - 5 ng/ml (kolmas viikko) saavutetaan noin 1,5 tunnissa. Biologinen hyötyosuus on 62 - 81 %.

Jakautuminen

Etonogestreeli sitoutuu seerumin albumiiniin ja sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Ainoastaan 2 - 4 % seerumin lääkepitoisuudesta on vapaina steroideina, 40 - 70 % on sitoutuneena SHBG:hen. Etinyyliestradiolin aiheuttama SHBG:n pitoisuuden nousu vaikuttaa jakautumiseen proteiinisitoutumisessa. SHBG:hen sitoutunut osuus kasvaa ja albumiiniin sitoutunut osuus vähenee. Desogestreelin näennäinen jakautumistilavuus on 1,5 l/kg.

Metabolia

Etonogestreeli metaboloituu täydellisesti tunnettuja steroidien metaboliareittejä. Seerumin puhdistuma on noin 2 ml/min/kg. Interaktiota samanaikaisesti annetun etinyyliestradiolin kanssa ei ole havaittu.

Eliminaatio

Etonogestreelin pitoisuus seerumissa pienenee kaksivaiheisesti. Loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 30 tuntia. Desogestreelistä ja sen metaboliiteista 60 % erittyy virtsaan ja 40 % sappeen.

Vakaa tila

Etinyyliestradioli nostaa SHBG-pitoisuuden 3-kertaiseksi, joka puolestaan vaikuttaa etonogestreelin farmakokinetiikkaan. Toistuvasti annettaessa seerumin lääkepitoisuus nousee 2-3-kertaiseksi ja saavuttaa vakaan tilan hoitosyklin jälkipuoliskolla.

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Oraalisen annon jälkeen etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa, 80 pg/ml, saavutetaan 1-2 tunnissa. Absoluuttinen hyötyosuus on presysteemisen konjugaation ja alkureitin metabolian seurauksena vain noin 60 %.

Jakautuminen

Etinyyliestradioli sitoutuu noin 98,5%:sti seerumin albumiiniin ja nostaa seerumin SHBG-pitoisuutta. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 5 l/kg.

Metabolia

Etinyyliestradiolin presysteeminen konjugaatio tapahtuu sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisella hydroksylaatiolla, mutta aineenvaihduntatuotteina syntyy suuri määrä hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja. Nämä ovat verenkierrossa vapaina tai konjugoituneena glukuronidiin tai sulfaattiin. Puhdistuma on noin 5 ml/min/kg.

Eliminaatio

Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa pienenee kaksivaiheisesti. Loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 24 h. Muuttumaton etinyyliestradioli ei erity, metaboliiteista 40 % erittyy virtsaan ja 60 % sappeen. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 1 vrk.

Vakaa tila

Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3-4 päivässä, jolloin pitoisuus seerumissa on 30-40 % korkeampi kuin kerta-annoksen oton jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa ei ole tullut esille riskiä ihmisille, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteita käytetään suositusten mukaisesti. Tämä perustuu tavanmukaisiin tutkimuksiin toistuvien annosten toksisuudesta, genotoksisuudesta, karsinogeenisyydestä ja yhdistelmäehkäisyvalmisteiden lisääntymistoksisuudesta. Sukupuolisteroidit voivat kuitenkin kiihdyttää eräiden hormoniriippuvaisten kudosten ja kasvainten kasvua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettien sisus

Alfatokoferoli, laktoosimonohydraatti, perunatärkkelys, povidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, steariinihappo.

Kalvopäällyste

Punainen rautaoksidi (E 172)*, keltainen rautaoksidi (E 172)**, hypromelloosi, makrogoli 400, talkki, titaanidioksidi (E 171)

* vain tableteissa, jotka sisältävät 0,100 mg desogestreelia/0,030 mg etinyyliestradiolia

** vain tableteissa, jotka sisältävät 0,050 mg desogestreelia/0,035 mg etinyyliestradiolia

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:ssa ja alkuperäisessä pakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi(-tyypit) ja pakkauskoko(-koot)

PVC/Al-läpipainoliuskka, joka koostuu alumiinifoliosta, jossa on kuumasauspinnoite, sekä PVC-kalvosta. Jokainen läpipainoliuskka sisältää 21 tablettia ja läpipainoliuskat on pakattu painettuun alumiinipussiin. Pussi on pakattu painettuun pahvikoteloon yhdessä pakkausselosteen kanssa (1, 3 tai 6 pussia/kotelo).

6.6 Käyttö- ja käsittely- (sekä hävittämis)ohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Kauppanimi> tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

<Kauppanimi> on kolmivaiheinen ehkäisytablettivalmiste, jonka

- jokainen keltainen tabletti sisältää 0,050 mg desogestreelia ja 0,035 mg etinyyliestradiolia
- jokainen punainen tabletti sisältää 0,100 mg desogestreelia ja 0,030 mg etinyyliestradiolia
- jokainen valkoinen tabletti sisältää 0,150 mg desogestreelia ja 0,030 mg etinyyliestradiolia
- vihreät tabletit eivät sisällä vaikuttavaa ainetta (lumetabletteja).

Apuaineet ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Tabletit ovat pyöreitä, kaksoiskuperia, ja niiden halkaisija on 5 mm. Toisella puolella merkintä VR4 (keltaiset), VR2 (punaiset) ja TR5 (valkoiset) ja KH/2 (vihreät), ja toisella puolella Organon ja tähti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

4.2 Annostus ja antotapa

Tablettien ottaminen

Tabletit otetaan pakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kera. Tabletteja otetaan yksi päivässä 28 perättäisen päivän ajan, aloittaen keltaisista tableteista, joita otetaan 7 päivän ajan. Sen jälkeen otetaan punaisia tabletteja 7 päivän ajan, valkoisia 7 päivän ajan ja lopuksi vihreitä (lumetabletteja) 7 päivän ajan. Jokainen uusi pakkaus aloitetaan heti, kun edellisen pakkauksen viimeinen lumetabletti on otettu. Lumetablettien käytön aikana tulee yleensä tyhjennysvuoto. Vuoto alkaa yleensä 2–3 päivän kuluttua viimeisen vaikuttavaa ainetta sisältävän tabletin ottamisesta ja saattaa kestää seuraavan pakkauksen aloittamiseen saakka.

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.

Vaihto <Kauppanimi>:aan toisesta yhdistelmäehkäisytablettivalmisteesta

<Kauppanimi>-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen viimeisen vaikuttavaa ainetta sisältävän tabletin ottoa seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen tavanomaista tablettitaukoa tai lumetablettijaksoa seuraavana päivänä.

Vaihto <Kauppanimi>:aan pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, injektio, implantaatti)

Minipillereistä voidaan siirtyä käyttämään <Kauppanimi>-tabletteja koska tahansa, (implantaatista sen poistopäivänä ja injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä), mutta käyttäjää tulee kaikissa em. tapauksissa kehottaa käyttämään lisäksi jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisy menetelmiä ei tällöin tarvita.

Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Imetys, ks. kohta 4.6.

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

Tabletin unohtaminen

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 12 tuntia**, valmisteon ehkäisyteho ei ole heikentynyt.

Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

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

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

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

- **Viikko 1 (keltaiset tabletit)**

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

- **Viikko 2 (punaiset tabletit)**

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos tabletteja ei ole otettu ohjeiden mukaan tai käyttäjä on unohtanut useampia tabletteja, häntä on neuvottava käyttämään lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

- **Viikko 3 (valkoiset tabletit)**

Valmisteon ehkäisyteho on uhattuna, koska tablettitauko on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää sovittamalla annostusta. Alla olevien ohjeiden mukaan toimimalla lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos tabletteja ei ole otettu ohjeiden mukaan, käyttäjää on neuvottava toimimaan seuraavasta kahdesta ensimmäisen ohjeen mukaan ja käyttämään lisäksi lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Seuraava pakkaus aloitetaan heti, kun käytössä olevan pakkauksen vaikuttavaa ainetta sisältävät tabletit loppuvat, eli lumetabletteja ei oteta. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen lumetablettijaksoa, mutta vaikuttavaa ainetta sisältävien tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.

2. Vaikuttavaa ainetta sisältävien tablettien ottaminen käytössä olleesta pakkauksesta voidaan myös lopettaa. Tällöin tulee jatkaa heti lumetableteilla. Unohtuneiden tablettien ja lumetablettien kokonaismäärä ei saa koskaan olla yli 7. Tämän jälkeen aloitetaan tablettien ottaminen uudesta pakkauksesta.

- **Viikko 4 (vihreät tabletit)**

Valmisteen ehkäisyteho ei ole uhattuna. Tablettien ottamista tulee jatkaa normaaliin aikaan.

Jos nainen on unohtanut ottaa vaikuttavaa ainetta sisältäviä tabletteja eikä tyhjennysvuotoa tule ensimmäisen normaalin lumetablettijakson aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Ohjeet oksentelutapauksessa

Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta, imeytyminen saattaa olla epätäydellistä. Tällöin sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita (ks. edellä). Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikatauluun, hänen on otettava tarvittavat ylimääräiset tabletit toisesta pakkauksesta.

Kuukautisten alkamispäivän muuttaminen

Valmistetta ei ole tarkoitettu kuukautisten siirtämiseen. Jos näin kuitenkin poikkeustapauksessa halutaan tehdä, voidaan niitä siirtää jatkamalla uuden <Kauppanimi>-pakkauksen valkoisilla tableteilla ilman lumetablettijaksoa. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, kuitenkin enintään toisen pakkauksen loppumiseen saakka (enintään 7 päivää). Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. <Kauppanimi>-tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan tavanomaisen 7 päivän lumetablettijakson jälkeen.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisytabletteja ei tule käyttää alla lueteltujen tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava heti.

- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt laskimotromboosi (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia).
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt valtimotromboosi (sydäninfarkti, aivoverisuonitapahtuma) tai niitä ennakoivat tilat (esim. TIA, angina pectoris).
- Tunnettu alttius laskimo- tai valtimotromboosille kuten APC (activated protein C) resistenssi, antitrombiini III:n puute, proteiini C:n puute, proteiini S:n puute, hyperhomokysteinemia ja antifosfolipidivasta-aineet.
- Diabetes mellitus, johon liittyy verisuonikomplikaatioita.
- Myös huomattavat tai useat laskimo- tai valtimotromboosien riskitekijät voivat olla ehkäisytablettien käytön kontraindikaatioita (ks. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).
- Vaikea maksasairaus, nykyinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi.
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain.
- Todetut tai otaksutut sukupuolielinten tai rintojen maligniteetit, joihin sukupuolihormonit vaikuttavat.
- Kohdun limakalvon hyperplasia
- Vaginaverenvuoto, jonka syytä ei ole selvitetty.
- Todettu tai oletettu raskaus.
- Yliherkkyys <Kauppanimi> vaikuttaville aineille tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Minkä tahansa alla mainitun tilan/riskitekijän ilmetessä on yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä aiheutuvaa hyötyä punnittava siitä mahdollisesti koituvia haittoja vasten erikseen kussakin tapauksessa, ja käyttäjän kanssa on keskusteltava asiasta ennen kuin hän päättää käytön aloittamisesta. Jos jokin näistä sairauksista tai riskitekijöistä ilmaantuu tai pahenee, käyttäjän on otettava yhteys lääkäriin. Lääkäriin tulee tällöin päättää käytön keskeyttämisestä.

1. Verenkiertohäiriöt

- Kaikkien ehdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyy lisääntynyt laskimotromboemboolian (VTE) riski, verrattuna siihen, ettei niitä käytetä. Laskimotromboemboolian riskin on arvioitu olevan noin 5-10 tapausta 100 000 naisvuotta kohti naisilla, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisytabletteja. Laskimotromboemboolian riskin lisääntyminen on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, kun nainen on aloittanut yhdistelmäehkäisytablettien käytön ensimmäistä kertaa. Riski on pienempi kuin raskauden aiheuttama laskimotromboemboolian riski, jonka arvioidaan olevan noin 60 tapausta 100 000 raskautta kohti. Laskimotromboembooliatapauksista 1-2 % johtaa kuolemaan.
- Useissa epidemiologisissa tutkimuksissa on todettu, että laskimotromboemboolian riski on suurempi etinyyliestradiolia, yleensä 30 ug annoksena, ja esimerkiksi desogestreelia progestiininä sisältäviä yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla kuin niillä, joiden käyttämät yhdistelmäehkäisytabletit sisältävät alle 50 ug etinyyliestradiolia ja progestiininä levonorgestreelia.
- 30 ug etinyyliestradiolia ja progestiininä desogestreelia tai gestodeenia sisältävien valmisteiden laskimotromboemboolian suhteellisen riskin arvioidaan olevan 1.5 – 2.0 verrattuna alle 50 ug etinyyliestradiolia ja progestiininä levonorgestreelia sisältäviin valmisteisiin. Laskimotromboembooliaa esiintyy noin 20 tapausta 100 000 naiskäyttövuotta kohden yhdistelmäehkäisytableteilla, jotka sisältävät levonorgestreelia ja alle 50 ug etinyyliestradiolia. <Kauppanimi>-valmisteen kohdalla esiintymistiheys on noin 30 – 40 tapausta 100 000 naiskäyttövuotta kohti: eli 10 – 20 tapausta enemmän 100 000 naiskäyttövuotta kohden. Suhteellisen riskin lisäys on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana naisilla, jotka eivät ole ennen käyttäneet yhdistelmäehkäisytabletteja, jolloin kaikkien yhdistelmäehkäisytablettien aiheuttama laskimotromboemboolia riski on suurimmillaan.
- Laskimotromboemboolian riskiä lisäävät seuraavat tekijät:
 - ikäntyminen
 - positiivinen sukuanamneesi (ts. laskimotromboemboolia sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos arvellaan olevan perinnöllistä alttiutta, potilas on syytä ohjata erikoislääkäriin tutkimuksiin, ennen kuin päätetään minkään hormonaalisen ehkäisytablettien käytöstä.
 - lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m²)
 - pitkäaikainen immobilisointi, suuri leikkaus, alaraajaleikkaus tai suuri trauma. Näissä tilanteissa ehkäisytablettien käyttö suositellaan keskeytettävän (vähintään neljä viikkoa ennen elektiiivistä kirurgiaa) ja aloitettavan uudelleen aikaisintaan kahden viikon kuluttua siitä kun liikuntakyky on täysin palautunut.
 - mahdollisesti myös pinnallinen tromboflebiitti tai suonikohjut. Näiden tilojen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboemboolian etiologiaan ei ole yksimielisyyttä.
- Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö yleensä on yhdistetty akuutin sydäninfarktin (AMI) tai aivoinfarktin lisääntyneeseen riskiin. Tähän riskiin vaikuttavat suuresti myös muut riskitekijät (esim. tupakointi, koskea verenpaine ja ikä) (katso myös alla). Näitä tapahtumia esiintyy harvoin. <Kauppanimi> vaikutuksia sydäninfarktin riskiin ei ole tutkittu.
- Valtimotromboemboolian komplikaatioiden riskiä lisäävät:
 - ikäntyminen
 - tupakointi (riski kasvaa runsaan tupakoinnin ja iän myötä, varsinkin yli 35 vuotiailla naisilla)

dyslipoproteinemia
lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m²)
hypertensio
sydänlappäsairaus
eteisvärinä

positiivinen sukuanamneesi (ts. valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos arvellaan olevan perinnöllistä alttiutta, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin, ennen kuin päätetään minkään hormonaalisen ehkäisyväytöstä.

- Erittäin harvoin on yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä raportoitu muiden verisuonten, kuten maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimo- tai valtimotrombooseja. Näiden tapahtumien ja yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.
- Laskimo- ja valtimotromboosin oireita voivat olla toisen jalan kipu ja/tai turvotus, äkillinen vaikea rintakipu riippumatta siitä säteileekö se vasempaan käsivarteeseen vai ei, äkillinen hengästyminen, äkillisesti alkanut yskä, poikkeuksellinen vaikea ja pitkittynyt päänsärky, äkillinen osittainen tai täydellinen näönmenetykset, kaksoiskuvat, puheen puuroutuminen tai afasia, huimaus, kollapsi johon voi liittyä fokaalinen epileptinen kohtaus, vartalon toisen puolen tai jonkin ruumiinosan äkillinen heikkous tai erittäin huomattava tunnottomuus, motoriset häiriöt, akuuttivatsa.
- Muita haitallisiin verenkiertotapahtumiin yhdistettyjä lääketieteellisiä tiloja ovat diabetes mellitus, LED, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai colitis ulcerosa) ja sirppisolanemia.
- Tromboemبولian lisääntynyt riskin lapsivuodeaikana on otettava huomioon (ks. Raskaus ja imetys, kohta 4.6).
- Migreenikohtausten frekvenssin tai voimakkuuden lisääntyminen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana voi ennakoida aivoverisuonitapahtumaa ja tällöin voi olla syytä lopettaa tablettien käyttö välittömästi.
- Biokemiallisia tekijöitä, jotka viittaavat perinnölliseen tai hankittuun laskimo- tai valtimotromboosialttiuteen, ovat APC (activated protein C) -resistenssi, hyperhomokysteinemia, antitrombiini-III:n puutos, proteiini C:n puutos, proteiini S:n puutos, fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti).
- Riski/hyötysuhdetta arvioitaessa on otettava huomioon, että tilan asianmukainen hoito voi vähentää tromboosiriskiä ja että raskauteen liittyvä riski on suurempi kuin yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvä riski.

2. Kasvaimet

- Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulasyövän riskin suurentuneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön yhteydessä, mutta yksimielisyyttä ei ole siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät, kuten sukupuolikäyttäytyminen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).
- Meta-analyysissä 54 epidemiologisesta tutkimuksesta yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski oli hieman suurentunut (suhteellinen riski 1,24) ja tämä riski hävisi vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön loputtua. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, parhaillaan yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä kausaliteetista. Havaittu riskin suureneminen yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.
- Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu harvoin hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat aiheuttaneet hengenvaarallisia vatsaontelon verenvuotoja. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen

mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylivatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä atsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

3. Muut tilat

- Hypertriglyseridemia tai sen esiintyminen suvussa voi suurentaa haimatulehduksen riskiä yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.
- Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Yhdistelmäehkäisytablettien käytön ja kliinisen hypertension välistä yhteyttä ei ole vahvistettu. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa kliinisesti merkitsevästi yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, valmisteen käyttö tulisi keskeyttää ja hypertensio hoitaa. Valmisteen käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.
- Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole vakuuttavaa näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivimuodostus, porfyria, LED, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikkeneminen.
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksa-arvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos raskausaikana ensi kertaa ilmennyt tai aiempaan sukupuolihormonien käyttöön liittynyt kolestaattinen keltaisuus uusiutuu.
- Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukosinsietoon, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti.
- Crohnin tauti ja colitis ulcerosa on yhdistetty yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön.
- Maksaläiskiä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskiiin taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Kaikki edellä mainitut seikat tulee ottaa huomioon tätä yhdistelmäehkäisytablettia määrätessä. Yleensäkin ehkäisymenetelmää valittaessa tulee kaikki yllämainittu ottaa huomioon.

Lääkärintutkimus

Ennen <Kauppanimi>-valmisteen käytön aloittamista tai sen uudelleen aloittamista on käyttäjältä otettava täydellinen henkilökohtainen ja sukuanamneesi. Samoin raskauden mahdollisuus on suljettava pois. Verenpaine tulee mitata ja käyttäjälle tehdään lääkärintarkastus, ottaen huomioon vasta-aiheet (kohta 4.3) ja varoitukset (kohta 4.4). Naista kehoitetaan myös tutustumaan huolellisesti potilasohjeeseen ja noudattamaan sen ohjeita. Säännöllisten terveystarkastusten tiheys ja luonne määritetään muodostuneen hoitokäytännön perusteella ottaen huomioon naisen yksilölliset tarpeet.

Käyttäjälle on kerrottava, että ehkäisytablettivalmisteet eivät suojaa HIV-infektioilta (AIDS) eivätkä muilta seksitaudeilta.

Tehon heikkeneminen

Tablettien unohtaminen (kohta 4.2), oksentelu (kohta 4.2) tai samanaikainen lääkitys (kohta 4.5) voivat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tulisi käyttää samanaikaisesti <Kauppanimi> kanssa, koska vaarana on vaikuttavan aineen plasmapitoisuuksien laskeminen ja valmisteen ehkäisytehon alentuminen (ks. 4.5 "Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset").

Syklikontrrollin heikentyminen

Kaikki yhdistelmäehkäisytablettivalmisteet voivat aiheuttaa epäsäännöllistä verenvuotoa (tiputtelu- tai läpäisyvuotoa) etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi epäsäännöllisen vuodon arviointi on mielekästä vasta noin kolme kiertoa kestävän sopeutumisvaiheen jälkeen.

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon. Asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet (mahdollisesti kohdun kaavinta) ovat indisoituja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi.

Joskus lumetablettijakson aikana ei tule tyhjennysvuotoa. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, nainen ei todennäköisesti ole raskaana. Jos valmistetta ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä, tai jos jo kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan johtavat lääkeaineinteraktiot voivat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa ja aiheuttaa läpäisyvuotoja. Tämä on vahvistettu hydantoinin, barbituraattien, primidonin, karbamatsepiinin ja rifampisiinin osalta. Samaa epäillään myös okskarbatsepiinin, topiramaatin, felbamaatin, ritonaviirin ja griseofulviinin yhteydessä. Tämän interaktion mekanismi näyttää perustuvan näiden lääkkeiden maksaentsyymejä indusoiviin ominaisuuksiin. Maksimaalinen entsyymi-induktio ilmenee yleensä vasta 2–3 viikon kuluttua, mutta voi tämän jälkeen kestää vähintään 4 viikkoa lääkehoidon lopettamisen jälkeen.

Ehkäisyn pettämistä on raportoitu myös eräiden muiden antibioottien, kuten ampisilliinin ja tetrasykliinin, käytön yhteydessä. Tätä vaikutusmekanismia ei ole selvitetty.

Käytettäessä lyhytaikaisesti mitä tahansa yllä mainittuihin lääkeaineryhmiin kuuluvia tai yllä mainittuja yksittäisiä lääkkeitä, tulee lääkehoidon aikana ja 7 päivän ajan hoidon loppumisen jälkeen käyttää yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi tilapäisesti jotain estemenetelmää. Rifampisiinihoidon aikana ja vielä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää jotain estemenetelmää. Jos samanaikainen lääkehoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettipakkaus, seuraava pakkaus on aloitettava heti ilman tavanomaista tablettitaukoa.

Asiantuntijat suosittelvat ehkäisytablettien steroidiannosten lisäämistä maksaentsyymejä indusoivien lääkkeiden pitkäaikaiskäytön aikana. Jos suurta ehkäisytablettiannostusta ei haluta käyttää tai se osoittautuu epätyydyttäväksi tai epäluotettavaksi, esimerkiksi jos vuoto on epäsäännöllistä, on suositeltava jokin ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tulisi käyttää yhdessä oraalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa, koska tämä voi potentiaalisesti johtaa ehkäisytehon alentumiseen. Välivuotoja ja ei-suunniteltuja raskauksia on raportoitu. Tämä johtuu siitä, että mäkikuisma indusoi lääkettä metaboloivia entsyymejä. Induktio-vaikutus voi kestää ainakin kaksi viikkoa mäkikuisman lopettamisen jälkeen.

Laboratorioarvot

Steroidiehkäisyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esimerkiksi kortikosteroideja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiainevaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä normaalialueella.

4.6 Raskaus ja imetys

Yhdistelmäehkäisytabletteja ei saa käyttää raskauden aikana. Useimpien epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski ei ole suurentunut ennen raskautta yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneiden naisten lapsilla, kuten ei myöskään teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa.

Yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi yhdistelmäehkäisytabletteja tulisi suosituksen mukaan yleensä käyttää vasta, kun lapsi on vieroitettu rintamaidosta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon, mutta tämän haitallisuudesta lapsen terveydelle ei ole näyttöä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkevalmisteen ei ole havaittu vaikuttavan ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Vakavat haittavaikutukset

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö lisää laskimotromboemolian riskiä näitä valmisteita käyttävillä naisilla. Eri valmisteiden välisistä eroista riskin suhteen ja tietoa muista vakavista haittavaikutuksista, katso kohta 4.4.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Rinnat:	rintojen aristus, kipu, eritevuoto
Keskushermosto:	päänsärky, migreeni, libidon muutokset, masentunut mieliala
Silmät:	piilolinssien huono sieto
Ruoansulatuskanava:	pahoinvointi, oksentelu
Urogenitaaliset:	vaginaeritteen muutokset
Iho:	iho-oireet (esim. kyhmyruusu, erythema multiforme, valonherkkyys, ihottuma)
Muut:	nesteretentio, painonmuutokset, yliherkkyysreaktiot.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen ei ole raportoitu aiheuttavan vakavia haittoja. Mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidootteja ei tunneta, ja jatkohoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-koodi: G03AB05

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja kohdunkaulan liman koostumuksen muuttuminen. Raskauden ehkäisyyn lisäksi yhdistelmäehkäisyvalmisteilla on useita myönteisiä vaikutuksia, joiden huomioon ottaminen negatiivisten vaikutusten (ks. Varoitukset, Haittavaikutukset) ohella voi olla hyödyllistä ehkäisymenetelmää valittaessa. Kuukautiskierto muuttuu säännöllisemmäksi ja kuukautiskivut ja vuoto usein vähenevät. Viimeksi mainittu vaikutus voi vähentää raudanpuutoksen esiintymistä. Tämän lisäksi suuriannoksisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden (50 ug etinyyliestradiolia) käytön yhteydessä

on saatu näyttöä rintarauhasen fibrokystisten kasvainten, munasarjakystojen, sisäsynnytintulehduksen, kohdunulkkoisen raskauden sekä kohdun limakalvo- ja munasarjasyövän riskin pienenemisestä. Pieniannoksisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden osalta tämä on vielä vahvistamatta.

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että <Kauppanimi> pienensi merkitsevästi androgeenisia muuttujia: 3- α -androsteenidioliglukuronidin, androsteenidionin, DHEA-S:n ja vapaan testosteronin pitoisuutta.

5.2 Farmakokinetiikka

Desogestreeli

Imeytyminen

Oraalisesta annoksesta desogestreeli imeytyy nopeasti ja täydellisesti ja muuttuu etonogestreeliksi. Huippupitoisuus seerumissa, n. 1,5 ng/ml (ensimmäinen viikko) - 5 ng/ml (kolmas viikko) saavutetaan noin 1,5 tunnissa. Biologinen hyötyosuus on 62 - 81 %.

Jakautuminen

Etonogestreeli sitoutuu seerumin albumiiniin ja sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Ainoastaan 2 - 4 % seerumin lääkepitoisuudesta on vapaina steroideina, 40 - 70 % on sitoutuneena SHBG:hen. Etinyyliestradiolin aiheuttama SHBG:n pitoisuuden nousu vaikuttaa jakautumiseen proteiinisitoutumisessa. SHBG:hen sitoutunut osuus kasvaa ja albumiiniin sitoutunut osuus vähenee. Desogestreelin näennäinen jakautumistilavuus on 1,5 l/kg.

Metabolia

Etonogestreeli metaboloituu täydellisesti tunnettuja steroidien metaboliareittejä. Seerumin puhdistuma on noin 2 ml/min/kg. Interaktiota samanaikaisesti annetun etinyyliestradiolin kanssa ei ole havaittu.

Eliminaatio

Etonogestreelin pitoisuus seerumissa pienenee kaksivaiheisesti. Loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 30 tuntia. Desogestreelistä ja sen metaboliiteista 60 % erittyy virtsaan ja 40 % sappeen.

Vakaa tila

Etinyyliestradioli nostaa SHBG-pitoisuuden 3-kertaiseksi, joka puolestaan vaikuttaa etonogestreelin farmakokinetiikkaan. Toistuvasti annettaessa seerumin lääkepitoisuus nousee 2-3-kertaiseksi ja saavuttaa vakaan tilan hoitosyklin jälkipuoliskolla.

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Oraalisen annon jälkeen etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa, 80 pg/ml, saavutetaan 1-2 tunnissa. Absoluuttinen hyötyosuus on presysteemisen konjugaation ja alkureitin metabolian seurauksena vain noin 60 %.

Jakautuminen

Etinyyliestradioli sitoutuu noin 98,5%:sti seerumin albumiiniin ja nostaa seerumin SHBG-pitoisuutta. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 5 l/kg.

Metabolia

Etinyyliestradiolin presysteeminen konjugaatio tapahtuu sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisella hydroksylaatiolla, mutta aineenvaihduntatuotteina syntyy suuri määrä hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja. Nämä ovat verenkierrassa vapaina tai konjugoituneena glukuronidiin tai sulfaattiin. Puhdistuma on noin 5 ml/min/kg.

Eliminaatio

Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa pienenee kaksivaiheisesti. Loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 24 h. Muuttumaton etinyyliestradioli ei erity, metaboliiteista 40 % erittyy virtsaan ja 60 % sappeen. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 1 vrk.

Vakaan tila

Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3-4 päivässä, jolloin pitoisuus seerumissa on 30-40 % korkeampi kuin kerta-annoksen oton jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa ei ole tullut esille riskiä ihmisille, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteita käytetään suositusten mukaisesti. Tämä perustuu tavanmukaisiin tutkimuksiin toistuvien annosten toksisuudesta, genotoksisuudesta, karsinogeenisyydestä ja yhdistelmäehkäisyvalmisteiden lisääntymistoksisuudesta. Sukupuolisteroidit voivat kuitenkin kiihdyttää eräiden hormoniriippuvaisten kudosten ja kasvainten kasvua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vaikuttavaa ainetta sisältävien tablettien sisus

Vedetön kolloidinen piidioksidi, alfa-tokoferoli, laktoosimonohydraatti, perunatärkkelys, povidoni, steariinihappo.

Lumetablettien sisus

Laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, maissitärkkelys.

Kalvopäällyste

Hypromelloosi, makrogoli 400, punainen rautaoksidi (E 172)*, talkki, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172)**, indigokarmiini (E132)***

* vain tableteissa, jotka sisältävät 0,100 mg desogestreelia/0,030 mg etinyyliestradiolia

** vain tableteissa, jotka sisältävät 0,050 mg desogestreelia/0,035 mg etinyyliestradiolia, ja lumetableteissa

*** vain lumetableteissa

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:ssa ja alkuperäisessä pakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi(-tyypit) ja pakkauskoko(-koot)

PVC/Al-läpipainoliuska, joka koostuu alumiinifoliosta, jossa on kuumasaumauspinnoite, sekä PVC-kalvosta. Jokainen läpipainoliuska sisältää 28 tablettia ja läpipainoliuskat on pakattu painettuun alumiinipussiin. Pussi on pakattu painettuun pahvikoteloon yhdessä pakkausselosteen kanssa (1, 3 tai 6 pussia/kotelo).

6.6 Käyttö- ja käsittely- (sekä hävittämis)ohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ