

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yanulez 2 mg/0,03 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg dienogestia ja 0,03 mg etinyyliestradiolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 71 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, sylinterinmuotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti läpimitaltaan 6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oraalinen raskauden ehkäisy. Valmiste on tarkoitettu hedelmällisessä iässä oleville naisille.

Yanulez-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmistetta käyttävän naisen nykyiset yksilölliset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemبولian (VTE) riskitekijät, ja millainen Yanulez-valmisteen käytön VTE:n riski on verrattuna muihin hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskeihin (katso kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Miten Yanulez-valmistetta otetaan

21 tabletin läpipainopakkaus

- Tabletit otetaan läpipainopakkauksen osoittamassa järjestyksessä joka päivä samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Tabletteja otetaan yksi päivässä 21 peräkkäisen päivän ajan. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan 7 päivän mittaisen tablettittoman tauon jälkeen. Taukoviikolla tulee tavallisesti tyhjennysvuoto. Vuoto alkaa yleensä 2 - 3 päivän kuluttua viimeisen tabletin ottamisesta, eikä välttämättä pääty ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

Yanulez-valmisteen käytön aloittaminen

- Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (viimeksi kuluneen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron 1. päivänä (ts. kuukautisten ensimmäisenä vuotopäivänä).

- Vaihdettaessa toisesta hormonaalisesta yhdistelmäehkäisytablettista (suun kautta otettava yhdistelmäehkäisytabletti)

Naisen Yanulez-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten edellisen hormonia sisältävän yhdistelmäehkäisytabletin nauttimista seuraavana päivänä, mutta viimeistään edellisen yhdistelmäehkäisytabletin tauon tai lumetablettijakson jälkeisenä päivänä.

- Vaihdettaessa ehkäisyrenkaasta tai ehkäisyalaastarista

Nainen voi aloittaa Yanulez-tablettien käytön mieluiten renkaan tai laastarin poistopäivänä, mutta viimeistään silloin, kun seuraava rengas tai laastari olisi pitänyt ottaa käyttöön.

- Vaihdettaessa pelkästään progestiinia sisältävistä ehkäisyvalmisteesta (minipillerit, injektiot, implantaatit) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä (IUS).

Nainen voi vaihtaa milloin tahansa minipilleristä (implantaatista tai kierukasta niiden poistopäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektion ottopäivänä). Kaikissa näissä tapauksissa tulee käyttää lisäehkäisyä jotakin estemenetelmää (kondomi) tablettien ensimmäisten 7 käyttöpäivän aikana.

- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Nainen voi aloittaa Yanulez-tablettien käytön välittömästi. Näin toimittaessa muita ehkäisymenetelmiä ei tarvitse käyttää.

- Synnytyksen jälkeen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Yanulez-tablettien käyttö tulisi aloittaa 21 - 28 päivää synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Aloitettaessa myöhemmin tulee käyttää lisäksi jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän aikana. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, on raskauden mahdollisuus suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aloittamista tai naisen on odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

Imetys, katso kohta 4.6.

Menettely tablettien unohtuessa

Jos nainen myöhästyy alle 12 tuntia tabletin nauttimisessa, ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos nainen myöhästyy yli 12 tuntia tabletin nauttimisessa, ehkäisyteho on saattanut heikentyä. Tässä tapauksessa on otettava huomioon seuraavat kaksi perussääntöä:

1. Tablettien ottamista ei saa keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin riittävä supressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti vähintään 7 päivän ajan.

Tämän perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

- Tabletteja unohtunut viikolla 1

Viimeksi unohtunut tabletti on otettava heti, kun nainen sen muistaa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia yhtä aikaa. Jäljellä olevat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Lisäksi tulee käyttää jotain estemenetelmää, kuten kondomia seuraavien 7 päivän ajan. Jos yhdyntöjä on ollut edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Mitä enemmän tabletteja on unohtunut ja mitä lähempänä ne ovat pakkauksen loppuosaa, sitä suurempi on raskauden riski.

- Tabletteja unohtunut viikolla 2

Viimeksi unohtunut tabletti on otettava heti, kun nainen sen muistaa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia yhtä aikaa. Jäljellä olevat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Mikäli nainen on ottanut ohjeen mukaisesti tabletit 7 päivänä ennen unohtunutta tablettia, ei muita ehkäisymenetelmiä tarvita.

Jos hän kuitenkin on jättänyt ottamatta enemmän kuin yhden tabletti, on naista neuvottava käyttämään lisäehkäisyä seuraavan 7 päivän ajan.

- Tabletteja unohtunut viikolla 3

Ehkäisytehon heikkenemisvaara on suuri, koska tulossa on 7 päivän tablettitauko. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää sovittamalla annostusta. Kun käyttäjä toimii jomman kumman alla olevan ohjeen mukaan, lisäehkäisyä ei tarvita, mikäli kaikki tabletit on otettu asianmukaisesti 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Ellei näin ole, hänen tulee noudattaa ensimmäistä alla olevista vaihtoehdoista sekä käyttää lisäehkäisyä estemenetelmää seuraavien 7 päivän ajan.

1. Naisen tulee ottaa viimeisin unohtunut tabletti heti, kun hän muistaa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia yhtä aikaa. Jäljellä olevat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Uusi pakkaus on aloitettava heti, kun edellinen on käytetty loppuun, toisin sanoen lääkepakkausta vaihdettaessa välissä ei saa olla taukoa. On epätodennäköistä, että naiselle tulisi tyhjennysvuotoa ennen toisen pakkauksen loppumista, mutta tablettipäivinä voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Naista voi myös neuvoa lopettamaan sillä hetkellä käytössä olevan pakkauksen käytön. Hänellä tulee pitää 7 päivän tablettitauko, johon lasketaan myös päivät, jolloin tabletit ovat unohtuneet, ja aloittaa sen jälkeen uusi pakkaus.

Jos nainen on jättänyt ottamatta tabletteja, eikä hänelle tule sen jälkeen tyhjennysvuotoa ensimmäisellä taukoviikolla, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä

Jos kyse on vakavasta ruoansulatuskanavan häiriöstä (kuten oksentelusta tai ripuloinnista), vaikuttavien aineiden imeytyminen ei ehkä ole täydellistä ja lisäehkäisyä tulee käyttää. Jos oksentaminen tapahtuu 3-4 tunnin kuluessa tabletin ottamisesta, uusi tabletti on otettava niin pian kuin mahdollista. Jos uusi tabletti nautitaan yli 12 tunnin viipeellä, sovelletaan tässä kappaleessa kuvattuja tabletin unohtamista koskevia ohjeita. Ellei nainen halua muuttaa normaalia tablettiaikatauluaan, hänen on otettava lisätabletti tai tabletit toisesta läpipainopakkauksesta. Jos kyseessä on vaikea ripuli, pitää jotakin estemenetelmää käyttää, kunnes ulostamisväli ja uloste palautuvat normaaleiksi.

Miten tyhjennysvuoto siirretään

Kuukautisten siirtämiseksi myöhempään ajankohtaan naisen on aloitettava uusi pakkaus Yanulez ilman tablettitaukoa. Aikataulua voidaan viivästyttää toivotun ajan tai seuraavan pakkauksen loppumiseen asti. Pidennetyin tablettijakson aikana naisella voi olla välivuotoa tai tiputtelua. Tavanomaisen 7 päivän tablettitauon jälkeen Yanulez-valmisteen säännöllistä käyttöä jatketaan normaaliin tapaan.

Jos nainen haluaa muuttaa kuukautisten alkamispäivää pysyvästi joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan kehottaa lyhentämään seuraavaa tablettitaukoa haluamallaan määrällä päiviä. Mitä lyhempi tablettitauko on, sitä suurempi on riski, että tyhjennysvuotoa ei tule ja seuraavan pakkauksen aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

Potilaat, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt:

Ei ole tarpeeksi kokemusta, jotta voitaisiin antaa erityisiä suosituksia. Katso kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2.

4.3 Vasta-aiheet

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei tule käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Mikäli jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi:

- Laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - VTE – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia [PE]).
 - Tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu alttius VTE:hen, kuten esimerkiksi APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiininpuutos, S-proteiinin puutos
 - Suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkä vuodelepo (katso kohta 4.4).
 - Useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri VTE:n riski (katso kohta 4.4).
- Valtimotromboembolia (ATE) tai sen riski
 - ATE – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. angina pectoris).
 - Aivoverisuonisairaus – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA).
 - Tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu alttius ATE:hen, kuten hyperhomokysteinemiamia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipiinivasta-aineet, lupusantikoagulantti).
 - Anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita.
 - Monista riskitekijöistä (katso kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri ATE-riski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia
- Tämänhetkinen tai aikaisemmin sairastettu haimatulehdus, jos siihen liittyy voimakas hypertriglyseridemia.
- Vaikea maksasairaus, tämänhetkinen tai aikaisemmin ilmennyt, jos maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaliksi.
- Tämänhetkinen tai aikaisemmin ilmennyt maksakasvain (hyvän- tai pahanlaatuisen).
- Sukupuolihormoniriippuvaiset maligniteetit tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa).
- Emätinvuoto, jonka syy on selvittämättä, ja kohdun limakalvon liikakasvu.
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus tai raskausepäily.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Yanulez-valmisteen sopivuudesta on keskusteltava naisen kanssa, jos hänellä esiintyy mikä tahansa alla minituista tiloista tai riskitekijöistä.

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmaantuu ensimmäisen kerran, käyttäjää on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Yanulez-valmisteen käyttö lopettaa.

Laskimotromboembolian riski (VTE)

Minkä tahansa hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö kasvattaa laskimotromboembolian riskiä (VTE) verrattuna siihen, ettei valmistetta käytetä. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pieni VTE:n riski. Tiedossa ei vielä ole, millainen Yanulez-valmisteen riski on verrattuna näihin pienemmän riskin valmisteisiin. Päätös käyttää mitä tahansa muuta kuin VTE:n riskiltään pienintä valmistetta saa tehdä vasta naisen kanssa käydyn keskustelun jälkeen. Keskustelussa varmistetaan, että hän ymmärtää VTE:n riskin yhdistelmäehkäisyvalmisteita käytettäessä, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin, ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen käyttövuoden aikana. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmistetta aletaan käyttää uudelleen 4 viikon tai sitä pidemmän tauon jälkeen.**

VTE kehittyi yhden vuoden aikana noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käyttä hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana. Kuitenkin joidenkin yksittäisten naisten riski voi olla tätä suurempi riippuen heidän omista taustalla vaikuttavista riskitekijöistään (katso alempana).

Epidemiologiset tutkimukset naisilla, jotka käyttävät suun kautta otettavia yhdistelmäehkäisyvalmisteita pieninä annoksina (<50 µg etinyyliestradiolia), ovat osoittaneet, että VTE kehittyi yhden vuoden aikana noin 6-12 käyttäjälle 10 000:sta.

On arvioitu, että 10 000 naisesta, jotka käyttävät levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta noin 6 saa laskimotukoksen yhden vuoden aikana.

Rajoitettu epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että VTE:n riski dienogestia sisältävillä yhdistelmäehkäisyvalmisteilla saattaa olla samanlainen kuin levonorgestreelia sisältävillä valmisteilla.

Tämä VTE-tapausten määrä vuotta kohden on pienempi kuin odotettavissa oleva määrä raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.

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

Äärimmäisen harvinaisissa tapauksissa on raportoitu yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä tromboosia esiintyneen muissa verisuonissa, kuten maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoissa ja valtimoissa.

Laskimotromboem bolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboem bolisten komplikaatioiden riski voi suurentua naisella, jolla on muita riskitekijöitä, etenkin, mikäli riskitekijöitä on useita (katso taulukko).

Yanulez-valmiste on vasta-aiheinen naisella, jolla on useita riskitekijöitä, joiden perusteella hänen laskimotromboem bolian riskinsä on suuri (katso kohta 4.3). Jos naisella on enemmän kuin yksi riskitekijä, on mahdollista, että nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riskisuhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (katso kohta 4.3).

Taulukko: Laskimotromboem bolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee merkittävästi painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää ottaa huomioon silloin, jos muitakin riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/pillerin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. On käytettävä jotain muuta raskauden ehkäisy menetelmää ei-toivotun raskauden välttämiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Yanulez-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Huomattavaa: väliaikainen immobilisaatio mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka voi myös olla VTE:n riskitekijä, etenkin naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi)	Epäiltäessä perinnöllistä alttiutta nainen tulee ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään

laskimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla verrattain nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana).	yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis- ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä

Suonikohjujen ja pinnallisten laskimotukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin alkamiseen tai etenemiseen ei vallitse yksimielisyyttä. Laskimotromboembolian suurempi riski raskauden ja erityisesti kuuden viikon lapsivuodeaikana on otettava huomioon (katso lisätiedot kohdasta 4.6 “Hedelmällisyys, raskaus ja imetys”).

Laskimotromboembolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

Oireiden ilmaantuessa naista on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon sekä kertomaan hoitohenkilöstölle, että hän käyttää hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Syvän laskimotukoksen (VTE) oireita voivat olla:

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

Keuhkoembolian (PE) oireita voivat olla:

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

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

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

Jos tukos ilmaantuu silmään, oireena voivat olla esim. kivuton näön hämärtyminen, joka voi edetä näön menetykseen. Toisinaan näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

Valtimotromboembolian (ATE) riski

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö korreloi kohonneeseen valtimotromboembolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman riskiin (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö, aivohalvaus). Valtimotromboemboliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboembolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä kohoaa niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (katso taulukko). Yanulez-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on yksi vakava tai useita ATE:n riskitekijöitä, joiden perusteella hänen valtimotromboembolian riskinsä on suuri (katso kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, on mahdollista, että nämä yhdessä muodostavat yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riskisuhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (katso kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Naista tulisi kehottaa olemaan polttamatta, jos hän haluaa käyttää hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehotettava

	käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee merkittävästi painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää ottaa huomioon silloin, jos muitakin riskitekijöitä on myös olemassa.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi laskimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla verrattain nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana).	Epäiltäessä perinnöllistä alttiutta nainen tulee ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy käytön välittömään keskeytykseen.
Muut verisuoniston haittatapahtumiin liittyvät sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteineemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteineemia ja systeeminen lupus erythematosus.

Valtimotromboemboolian (ATE) oireet

Oireiden ilmaantuessa naista on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon sekä kertomaan hoitohenkilöstölle, että hän käyttää hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous, etenkin toispuolinen;
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys;
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet;
- äkillinen näön heikentyminen toisessa tai molemmissa silmissä;
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä;
- tajunnanmenetys tai pyörtyminen, johon voi liittyä kouristuksia.

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

Sydäninfarktin (MI) oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristava tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana;
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen, vatsaan säteilevä epämukavuuden tunne;
- täysinäisyyden tunne, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne;
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus;
- äärimmäinen heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus;
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Kasvaimet

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohonneesta kohdunkaulansyövän riskistä yhdistelmäehkäisyvalmisteiden pitkäaikaisen (> 5 vuotta) käytön yhteydessä, mutta ei ole yksimielisyyttä siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavina tekijöinä seksuaalisen käyttäytymisen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin = 1.24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, on yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisesta diagnosoinnista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita joskus käyttäneillä naisilla diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat

yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin naisilla, jotka eivät ole koskaan käyttäneet yhdistelmäehkäisyvalmisteita.

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

Muut tilat

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

Vaikka vähäistä verenpaineen kohoamisriskiä on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Jos kuitenkin kliinisesti merkittävä pitkittynyt verenpaineen kohoaminen kehittyy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana, lääkärin on paikallaan lopettaa yhdistelmäehkäisytabletin käyttö ja hoitaa kohonnut verenpaine. Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö voidaan tarvittaessa jatkaa, mikäli verenpainetta alentavalla hoidolla saavutetaan normotensio. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee keskeyttää, mikäli niiden käytön aikana hypertensiopotilaan jatkuvasti koholla olevat verenpaine-arvot tai merkittävä verenpaineen nousu eivät reagoi riittävästi verenpainelääkitykseen.

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

Perinnöllistä angioödeema sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioödeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana tai aiemman sukupuolihormonien käytön aikana on ilmennyt kolestaasiin liittyvä keltaisuus tai ja/tai kutina uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukosinsietoon, ei ole näyttöä tarpeesta muuttaa diabeteshoitoa naisilla, jotka käyttävät matalaestrogeenisia yhdistelmäehkäisytabletteja (sisältävät < 0.05 mg etinyyliestradiolia). Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee seurata huolellisesti, etenkin ehkäisytablettien käytön alkuvaiheessa.

Endogeenisen depression, epilepsian, Crohnin taudin ja colitis ulcerosan pahenemista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Maksaläiskä voi joskus esiintyä, etenkin jos niitä on esiintynyt raskauden aikana. Maksaläiskien saamiseen taipuvaisten naisten tulisi välttää altistusta auringolle tai ultraviolettisäteilylle yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Estrogeenit saattavat aiheuttaa nesteen kerääntymistä ja sen vuoksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten toimintahäiriöitä, on tarkkailtava huolellisesti. Potilaita, joilla on pysyvämunuaisten vajaatoiminta, on tarkkailtava tiiviisti, koska plasman estrogeenitasot saattavat kohota Yanulez-valmisteen käytön aikana.

Lääkärintutkimus

Ennen Yanulez-valmisteen käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi) ja raskaus on suljettava pois. Verenpaine on mitattava ja lääkärintarkastus on suoritettava ottaen huomioon vasta-aiheet (katso kohta 4.3.) ja varoitukset (katso kohta 4.4.). On tärkeää kiinnittää naisen huomio laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Yanulez-valmisteen käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulpkien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siitä, mitä tehdä jos epäilee veritulppaa.

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

Naisia on myös muistutettava siitä, etteivät hormonaaliset yhdistelmäehkäisyvalmisteet suojaa HIV-infektioilta (AIDS) ja muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

Tehon heikkeneminen

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

Syklikontrollin heikentyminen

Kaikki yhdistelmäehkäisytablettivalmisteet voivat aiheuttaa epäsäännöllistä verenvuotoa emättimestä (tiputtelu- tai läpäisyvuotoa), etenkin ensimmäisien käyttökuukausien aikana. Sen vuoksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia vasta noin kolme kiertoa kestävän sopeutumisvaiheen jälkeen.

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

Joskus tyhjennysvuotoa ei ilmaannu tablettitauon aikana. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2. annettujen ohjeiden mukaisesti, käyttäjä ei todennäköisesti ole raskaana. Jollei yhdistelmäehkäisyvalmistetta 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

Apuaineita koskeva varoitus

Yanulez-valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomaa: Mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi tulee tutustua samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

- *Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Yanulez-valmisteeseen.*

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

Kuinka toimia

Entsyymi-induktio voidaan havaita jo muutaman hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio havaitaan yleensä muutaman viikon kuluessa. Lääkehoidon päätyttyä entsyymi-induktio voi jatkua vielä noin 4 viikon ajan.

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymi-induktiota aiheuttavia lääkkeitä tulee yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävän naisen lisäksi käyttää lisäehkäisynä tilapäisesti jotain estemenetelmää. Estemenetelmää on käytettävä koko samanaikaisen lääkehoidon ajan sekä 28 päivää sen päättymisen jälkeen. Jos lääkehoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettien pakkaus, tulee seuraava pakkaus aloittaa saman tien ilman taukoa.

Pitkäaikainen hoito

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

Lääkeaineet, jotka lisäävät sukupuolihormonien puhdistumaa (yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehon heikkeneminen entsyymi-induktion vuoksi), mm.:

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

Kliinisessä tutkimuksessa voimakas sytokromin P450 (CYP 3A4) indusoija rifampisiini johti dienogestin ja estradiolin vakaan tilan ja systeemisen pitoisuuden merkittäviin alenemiin. Dienogestin ja estradiolin vakaan tilan AUC-arvoa (0-24h) alenivat vastaavasti 83 % ja 44 %.

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus sukupuolihormonien/yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaan:

Käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyn kanssa monet HIV-proteaasin estäjien ja ei-nukleosidisen käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät, mukaan lukien HCV-proteaasin estäjien yhdistelmät, saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin ja progestiinin plasmapitoisuuksia käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

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

Aineet, jotka vähentävät hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa ja vaikuttavat aineenvaihduntaan(entsyymi-inhibiittorit):

Dienogesti on CYP3A4-inhibiittorin substraatti.

Tunnetut CYP3A4-inhibiittorit, kuten atsoli-sienilääkkeet, simetidiini, verapamiili, makrolidit, diltiatseemi, antidepressantit ja greippimehu saattavat nostaa dienogestin plasmapitoisuutta.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin CYP3A4-estäjien (ketokonatsoli, erytromysiini) vaikutuksia, dienogestin ja estradiolin vakaan tilan plasmapitoisuudet olivat kohonneet. Vahvan CYP3A4-inhibiittorien ketokonatsolin samanaikainen käyttö nosti dienogestin vakaan tilan AUC-arvoa (0-24h) 186 % ja estradiolin 57%. Vähemmän voimakkaan inhibiittorin erytromysiinin käyttö nosti dienogestin vakaan tilan AUC-arvoa (0-24h) 62 % ja estradiolin 33%. Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.

- Yanulez-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat muuttaa muiden lääkeaineiden aineenvaihduntaa. Tällöin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksissa voi joko nousta (esim. siklosporiini) tai laskea (esim. lamotrigiini). Samanaikainen 2 mg dienogestin + 0.03 mg etinyyliestradiolin käyttö ei vaikuttanut nifedipiinin farmakokinetiikkaan, mikä vahvistaa in vitro-tutkimusten tulokset, joiden mukaan CYP-entsyymien inhibitio Yanulez-valmisteella on epätodennäköistä terapeuttisella annoksella.

- Muut yhteisvaikutukset

Laboratoriokokeet

Steroidiehkäisyn käyttö saattaa vaikuttaa joihinkin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien, esim. kortikosteroidia sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden pitoisuuksiin plasmassa,

hiilihydraattiaineenvaihdunnan sekä veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä viitealueella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Yanulez-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana (katso kohta 4.3).

Mikäli nainen tulee raskaaksi Yanulez-valmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö tulee lopettaa heti. Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnyntäisten kehityshäiriöiden riski ei ole kuitenkaan suurentunut yhdistelmäehkäisytabletteja ennen raskautta käyttäneiden naisten lapsilla, kuten ei myöskään teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden aikana.

Kohonnut laskimotromboemboliariski synnytyksen jälkeen on otettava huomioon aloitettaessa Yanulez-valmisteen käyttö uudelleen (katso kohdat 4.2 ja 4.4).

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu tiineys- ja imetysaikana esiintyviä haittavaikutuksia (katso kohta 5.3). Näiden eläinkokeiden mukaan vaikuttavien aiheiden hormonivaikutusten mahdollisesti aiheuttamia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Yleisesti yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä raskauden aikana saadun kokemuksen mukaan ei kuitenkaan ole todettu, että niillä olisi varsinaisia ihmiseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa imetykseen, sillä ne saattavat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Pienet määrät ehkäisyyn käytettäviä steroideja ja/tai niiden aineenvaihduntatuotteita voivat erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Nämä pienet määrät saattavat vaikuttaa lapseen. Siksi Yanulez-valmistetta ei tule käyttää ennen kuin kunnes lapsi on vieroitettu rintamaidosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Yanulez-valmisteella ei ole tai on häviävän pientä vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on havaittu valtimoitten ja laskimoitten tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski, kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt, laskimoveritulppa ja keuhkoembolia. Näitä tapahtumia on käsitelty yksityiskohtaisemmin kohdassa 4.4.

Haittavaikutusten esiintymistiheys käytettäessä dienogesti/etinyyliestradiolia klinisissä kokeissa (n=4942) on ryhmitelty seuraavaan taulukkoon.

Mahdollisten haittavaikutusten esiintymistiheys perustuu seuraavaan luokitteluun:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty eri esiintyvyyden sisällä vakavammasta lievempään.

Kaikkein sopivin MedDRA-termi (versio 12.0) on käytetty kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta.

Synonyymejä tai vastaavia tiloja ei ole listattu, mutta ne on otettava myös huomioon.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Vaginiitti/vulvovaginiitti, emättimen hiivatulehdus tai vulvovaginaaliset sienitulehdukset	Salpingo-ooforiitti, virtatieinfektiot, kystat, mastiitti, kohdunkaulan tulehdus, sieninfektiot, hiivasienitulehdus, huuliherpes, influenssa, bronkiitti, sinuiitti, ylähengitystietulehdukset, virusinfektiot	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Kohdun leiomyomat, rinnan rasvakudoskasvaimet	
Veri ja imukudos			Anemia	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	
Umpieritys			Virilismi	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Lisääntynyt ruokahalu	Anoreksia	
Psykkiset häiriöt		Masentunut mieli	Masennus, mielenterveyden häiriöt, unettomuus, unihäiriöt, aggressiot	Mielialanvaihtelut, vähentynyt seksuaalinen halukkuus, lisääntynyt seksuaalinen halukkuus
Hermosto	Päänsärky	Migreeni, huimaus	Aivohalvaus, aivoverenkierron häiriöt, unihäiriöt, aggressio	
Silmät			Kuivat silmät, ärtyneet silmät, oskillopsia, näön heikkeneminen	Piilolinsien käyttövaikeudet
Kuulo ja tasapainoelin			Akillinen kuulonmenetys, tinnitus, huimaus, kuulon heikkeneminen	
Sydän			Sydämen ja verenkierron häiriöt, takykardia ¹	
Verisuonisto		Korkea verenpaine, matala verenpaine	Tromboflebiitti, diastolinen hypertensio, ortostaattinen hypotensio, kuumat aallot, suonikohjut, laskimoverenkiertohäiriöt, laskimokipu,	

			laskimo- tromboembolia, valtimo- tromboembolia, keuhkoveritulppa	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma, hyperventilointi	
Ruoansulatus- elimistö		Vatsakipu ² , pahoinvointi, oksentelu, ripuli	Gastriitti, enteriitti, näristys	
Iho ja ihonalainen kudos		Akne, alopesia, ihottuma ³ , kutina ⁴	Allerginen ihotulehdus, atooppinen ihotulehdus/neuro- dermatiitti, ihottuma, psoriasis, hyperhidroosi, maksaläiskät, pigmenttihäiriöt/ hyperpigmentaatio, seborrea, hilse, hirsutismi, leesiot iholla, ihoreaktiot, appelsiini-iho, hämähäkkiluomi	Urtikaaria, erythema nodosum, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos			Selkäkipu, muskuloskeletaaliset vaivat, myalgia, kipu raajoissa	
Sukupuolielimet ja rinnat	Kipu rinnoissa ⁵	Epäsäännölliset tyhjennysvuodot ⁶ , vuodot kuukautisten välillä ⁷ , rintojen suureneminen ⁸ , rintojen turpoaminen, dysmenorrea, valkovuoto, kystat munasarjoissa, lantiokipu	Kohdunkaulan dysplasia, kohdun sivuelinten kystat, kohdun sivuelinten kipu, kystat rinnassa, fibrokystiset rintasairaudet, yhdyntäkiput, galaktorrea, kuukautishäiriöt	Eritevuoto rinnoista
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys ⁹	Rintakipu, raajojen turvotus, flunssankaltaiset oireet, tulehdukset, kuume, ärtyisyys	Nesteretentio
Tutkimukset		Painon vaihtelu ¹⁰	Veren triglyseridien kohoaminen, hyperkolesterolemia	
Syynynnäiset ja perinnölliset/ geneettiset häiriöt			Oireettoman ylimääräisen rintakudoksen ilmaantuminen	

- ¹ Sisältäen sykkeen nousun
- ² Sisältäen ylä- ja alavatsakivut, epämukavuuden tunnun vatsan alueella, ilmavaivat
- ³ Sisältäen läiskäisen ihottuman
- ⁴ Sisältäen yleisen kutinan
- ⁵ Sisältäen epämukavuuden tunteen rinnassa ja rintojen arkuuden
- ⁶ Sisältäen menorragian, hypomenorrean, oligomenorrean ja amenorrean
- ⁷ Koostuu verenvuodosta vaginasta ja metrorragiasta
- ⁸ Sisältäen rintojen turvotuksen/turvotuksen
- ⁹ Sisältäen heikotuksen ja huonovointisuuden
- ¹⁰ Sisältäen painon nousun, laskun ja heilahtelut

Seuraavia vakavia haittavaikutuksia on raportoitu yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla, joista enemmän kohdassa 4.4:

- Laskimotromboemboliset tapahtumat;
- Valtimotromboemboliset tapahtumat;
- Aivoverisuonitapahtumat;
- Korkea verenpaine;
- Hypertriglyseridemia;
- Glukoositoleranssin muutokset tai vaikutukset insuliiniresistenssiin;
- Maksan kasvaimet (hyvän- ja pahanlaatuiset);
- Maksan vajaatoiminta;
- Kloasma;
- Perinnöllisestä angioödeemasta kärsivillä naisilla estrogeenien käyttö voi aiheuttaa tai pahentaa angioödeeman oireita;
- Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivien muodostuminen, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, raskausherpes, otoskleroosiin liittyvä kuulonmenetykset, Crohnin tauti, haavainen paksunsuolentulehdus, kohdunkaulan syöpä.

Rintasyöpädiagnoosien esiintymistiheys on lievästi kohonnut yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä. Koska rintasyöpä esiintyy harvoin alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiänsä koko elinaikana. Sen yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei tunneta. Lisätietoja katso kohdat 4.3 ja 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Etinyyliestradiolin ja dienogestin akuutti myrkyllisyys suun kautta on erittäin alhainen. Mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimistä. Useimmista tapauksista mitään erityistä hoitoa ei tarvita. Hoito, mikäli tarpeen, on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmät, dienogesti ja etinyyliestradioli.

ATC-koodi: G03AA16

Yanulez-valmiste on suun kautta nautittava yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja dienogestia (progestageeni).

Yanulez-valmisteen raskautta ehkäisevä vaikutus perustuu useiden tekijöiden yhteisvaikutukseen, joista tärkein on ovulaation estäminen sekä kohdunkaulan liman muutokset.

Dienogesti on nortestosteronijohdannainen, jonka *in vitro* -affiniteetti progesteronireseptorille on 10-30 kertaa vähäisempi kuin muilla synteettisillä progestageeneilla. *In vivo* -tutkimukset eläimillä osoittivat voimakasta progestageenista ja antiandrogeenistä vaikutusta. Dienogestillä ei ole merkittäviä androgeenisia, mineralokortikoidisia tai gukokortikoidisia vaikutuksia *in vivo*.

Pelkän dienogestin annos ovulaation estämiseksi on 1 mg/päivä.

Käytettäessä yhdistelmäehkäisytableteissa suurempia annoksia etinyyliestradiolia (0.05 mg etinyyliestradiolia) endometriumim ja munasarjan syöpäriski alenee. Päteekö tämä myös käytettäessä matalamman annostuksen yhdistelmäehkäisytabletteja, on vielä vahvistamatta.

5.2 Farmakokineetiikka

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Suun kautta otettaessa etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Seerumipitoisuuden huippu noin 67 pg/ml saavutetaan 1,5 - 4 tunnin kuluessa. Suuri osa etinyyliestradiolista metaboloituu imeytymien ja maksan ensikierron aikana, jolloin keskimääräinen oraalinen biologinen hyötyosuus on noin 44 %.

Jakautuminen

Etinyyliestradioli sitoutuu runsaasti, mutta epäspesifisesti seerumin albumiiniin (noin 98 %) ja se aiheuttaa SHBG:n pitoisuuden nousua plasmassa. Jakautumistilavuus on noin 2.8-8.6 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyyliestradioli altistuu merkittävälle ohutsuolen limakalvolla ja maksassa tapahtuvalle ensikierron metaboliolle. Etinyyliestradioli metaboloituu ensisijaisesti aromaattisen hydroksylaation kautta, mutta reaktiossa muodostuu laajasti erilaisiahydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät vapaina metaboliitteina ja konjugoituneena glukuronidein ja sulfaattien kanssa. Metaboliiteitse tapahtuva plasmapuhdistuma on noin 2.3-7 ml/min/kg.

Eliminaatio

Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa jakautuu kahteen vaiheeseen, joiden puoliintumisajat ovat noin 1 tunti ja 10 - 20 tuntia. Etinyyliestradioli metaboloituu täydellisesti. Etinyyliestradiolin aineenvaihduntatuotteet erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6. Aineenvaihduntatuotteiden puoliintumisaika on noin 1 päivä.

Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan hoitosyklin jälkipuoliskolla, kun pitoisuudet seerumissa ovat noin kaksinkertaiset verrattuna kerta-annokseen.

Dienogesti

Imeytyminen

Suun kautta otettuna dienogesti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Maksimipitoisuus plasmassa noin 51 ng/ml saavutetaan noin 2,5 tunnin kuluessa yksittäisen Yanulez-tabletin nauttimisen jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus annosteltuna yhdessä etinyyliestradiolin kanssa on noin 96 %.

Jakautuminen

Dienogesti sitoutuu seerumin albumiiniin, eikä sitoudu sukupuolihormonia sitovaan globuliiniin (SHBG) tai kortikoideja sitovaan globuliiniin (CBG). Noin 10 % seerumin lääkeainepitoisuudesta on vapaana steroidina ja 90 % sitoutuneena epäspesifisesti albumiiniin. Dienogestin jakautumistilavuus on välillä 37 - 45 l.

Biotransformaatio

Dienogesti metaboloituu pääsääntöisesti hydroksylaation ja konjugaation kautta, jolloin syntyy runsaasti endokrinologisesti inaktiivisia metaboliitteja. Nämä aineenvaihduntatuotteet poistuvat nopeasti plasmasta ja muuttumaton dienogesti on vallitseva molekyyli ihmisen plasmassa. Kokonaispoistuma (Cl/F) kerta-annoksen jälkeen on 3.6 l/h.

Eliminaatio

Dienogestin puoliintumisaika seerumissa on noin 9 tunnissa. Vain merkityksetön määrä dienogestia erittyy munuaisten kautta muuttumattomana. Poistuma virtsassa ja ulosteissa tapahtuu suhteessa 3:2, kun valmistetta on otettu suun kautta 0.1 mg/kg painokiloa kohden. Noin 86 % annoksesta poistuu 6 päivän aikana, josta suuri osa, 42 %, poistuu pääasiassa virtsassa ensimmäisten 24 tunnin aikana.

Vakaa tila

SHBG-tasot eivät vaikuta dienogestin farmakokinetiikkaan. Päivittäin annosteltuna dienogestin seerumitaso nousee noin 1.5-kertaiseksi saavuttaen vakaan tilan noin 4 päivän hoidon jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tutkimukset etyyliestradiolista ja dienogestistä liittyvät tunnettuihin estrogeenisiin ja progestageenisiin vaikutuksiin.

Tavanomaiset toistuvina annoksina suoritettavat prekliiniset tutkimustulokset eivät tuo esiin mitään erityistä ihmiseen kohdistuvaa riskiä toksisuuden, genotoksisuuden sekä karsinogeenisen potentiaalin osalta. Dienogestilla tehdyt lisääntymistoksikologiset tutkimukset osoittivat tyypillisiä gestageenisia vaikutuksia – lisääntynyt postimplantaation jälkeistä sikiön menetys, raskausajan piteneminen, lisääntynyt vastasyntyneiden kuolleisuus. Etinyyliestradiolilla on suurina annoksina embryotoksisia ja embryoletaalisia vaikutuksia koe-eläimissä ja sillä on vahingollisia vaikutuksia urogenitaalisten elinten differentiaatioon. Lisäksi tulisi muistaa, että sukupuolisteroidit voivat lisätä tiettyjen hormoniriippuvien kudosten ja kasvainten kasvua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Povidoni
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Polyvinyylialkoholi

Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Yanulez-valmiste on pakattu PVC/alumiini-läpipainopakkauksiin ja on saatavilla kalenteripakkauksena.

Pakkaus koot:

21 kalvopäällysteistä tablettia (21 tabletin läpipainopakkaukset)

63 kalvopäällysteistä tablettia (21 tabletin läpipainopakkaukset)

126 kalvopäällysteistä tablettia (21 tabletin läpipainopakkaukset)

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Heaton k.s.
Na Pankráci 332/14
140 00 Praha 4
Tsekkii

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34588

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täydennetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.6.2017