

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.

Yanulez-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmistetta käyttävän naisen nykyiset yksilölliset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemboolian (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

Annostus

Suun kautta.

Antotapa

Miten Yanulez-valmistetta otetaan

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 tabletittoman 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 suun kautta otettavasta yhdistelmäehkäisytablettista Yanulez-valmisteeseen
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 Yanulez-valmisteeseen
Nainen voi aloittaa Yanulez-tablettien käytön mieluiten syklipakkauksen viimeisimmän 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) Yanulez-valmisteeseen

Pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisytablettista (minipillereistä) voidaan siirtyä käyttämään Yanulez-valmistetta milloin tahansa (implantaatista tai kierukasta niiden poistopäivänä, injektiosta seuraavana suunniteltuna injektion ottopäivänä). Kaikissa näissä tapauksissa tulee käyttää lisäehkäisyä jotakin estemenetelmää 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. Aloittaessa 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 ottamisessa, ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos nainen myöhästyy **yli 12 tuntia** tabletin ottamisessa, ehkäisyteho on saattanut heikentyä. Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

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:

- Viikko 1
- Viimeinen unohtunut tabletti on otettava heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia yhtä aikaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan tulee käyttää jotain estemenetelmää, kuten kondomia. Jos yhdyntöjä on ollut edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä säännöllistä tablettitaukoa unohtuneet tabletit ovat.
- Viikko 2

Viimeinen unohtunut tabletti on otettava heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia yhtä aikaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Mikäli nainen on ottanut tabletit ohjeen mukaisesti 7 päivänä ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos hän kuitenkin on jättänyt ottamatta enemmän kuin yhden tabletin, on naista neuvottava käyttämään lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

- **Viikko 3**

Ehkäisyn luotettavuuden heikkenemisen vaara on suuri, koska tulossa on 7 päivän tablettitauko. Ehkäisyuojan heikkeneminen voidaan kuitenkin vielä estää muuttamalla tablettien ottamisajankohtaa. Kun toimitaan jommankumman 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 vaihtoehtoista sekä käyttää sen lisäksi lisäehkäisynä estemenetelmää seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia yhtä aikaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Uusi läpipainopakkaus on aloitettava heti, kun edellinen on käytetty loppuun, toisin sanoen lääkepakkausta vaihdettaessa välissä ei saa olla taukoa. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen toisen pakkauksen loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Naista voi myös neuvoa lopettamaan sillä hetkellä käytössä olevan läpipainopakkauksen käytön ja pitämään 7 päivän tablettitauon. Taukoon lasketaan myös päivät, jolloin tabletit ovat unohtuneet. Tauon jälkeen aloitetaan uusi läpipainopakkaus.

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

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden varalle

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 otetaan yli 12 tunnin viipeellä, sovelletaan kohdassa 4.2 ”Menettely tablettien unohtuessa” kuvattuja tabletin unohtamista koskevia ohjeita. Ellei nainen halua muuttaa normaalia tablettien ottoaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräiset tabletit toisesta läpipainopakkauksesta.

Miten tyhjennysvuoto siirretään

Kuukautisten siirtämiseksi myöhempään ajankohtaan naisen on aloitettava seuraava Yanulez-pakkaus ilman tablettitaukoa. Kuukautisia voidaan siirtää toivotun ajan seuraavan pakkauksen loppumiseen asti. Pidentetyn tablettijakson aikana naisella voi olla läpäisyvuotoa tai tiputtelua. Tavanomaisen 7 päivän tablettitauon jälkeen Yanulez-valmisteen säännöllistä käyttöä jatketaan normaaliin tapaan.

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

Lisätieto erityisryhmistä

Lapset ja nuoret

Yanulez on tarkoitettu käytettäväksi vain kuukautisten alkamisen jälkeen.

Geriatriset potilaat

Ei oleellinen. Yanulez-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi vaihdevuosien jälkeen.

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Yanulez on vasta-aiheinen naisille, joilla on vaikea maksasairaus (katso kohta 4.3).

Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

Yanulez-valmistetta ei ole tutkittu erikseen potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Saatavilla olevien tietojen perusteella hoitoa ei tarvitse muuttaa kyseisessä potilasryhmässä.

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
 - Laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [DVT] tai keuhkoembolia [PE]).
 - Tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu alttius laskimotromboemboliaan, kuten esimerkiksi APC-resistenssi, (mukaan lukien hyytymistekijä V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, 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
 - Valtimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. angina pectoris).
 - Aivoverisuonisairaus – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA).
 - Tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu alttius valtimotromboemboliaan, 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 valtimotromboembolian riski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia
- Tämänhetkinen tai aikaisemmin sairastettu haimatulehdus, jos siihen liittyy voimakas hypertriglyseridemia.
- Tämänhetkinen tai aikaisemmin ilmennyt vaikea maksasairaus, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi.
- Tämänhetkinen tai aikaisemmin ilmennyt maksakasvain (hyvän- tai pahanlaatuinen).
- Sukupuolihormoniriippuvaiset malignteetit tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa).
- Emätinvuoto, jonka syy on selvittämättä.
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö Yanulez-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Varoitukset

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

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmaantuu ensimmäisen kerran, käyttäjää on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, joka päättää, pitääkö Yanulez-valmisteen käyttö lopettaa. Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö tulee keskeyttää laskimo- tai valtimotromboembolia löydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Antikoagulanttihoitoon (kumariinit) teratogeenisyyden vuoksi asianmukainen vaihtoehtoinen ehkäisy menetelmä on aloitettava, jos antikoagulanttihoito aloitetaan.

- Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemboolian (VTE) riski

Minkä tahansa hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö kasvattaa laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, ettei valmistetta käytetä. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pieni VTE:n riski. Muilla valmisteilla, kuten Yanulez-valmisteella, tämä riski voi olla jopa 1,6-kertainen. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienemmän valmisteen käytöstä 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 kehittyä yhden vuoden aikana noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana. Yksittäisellä naisella riski voi kuitenkin olla tätä suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistään (katso alempana).

Epidemiologiset tutkimukset naisilla, jotka käyttävät hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita pieninä annoksina (< 50 mikrog etinyyliestradiolia), ovat osoittaneet, että VTE kehittyä yhden vuoden aikana noin 6–12 käyttäjälle 10 000:sta.

On arvioitu, että 10 000 naisesta, jotka käyttävät levonorgestreelia sisältävää pieniannoksista hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta, noin 6¹ saa laskimotukoksen yhden vuoden aikana.

On arvioitu², että 10 000 naisesta, jotka käyttävät dienogestia ja etinyyliestradiolia sisältävää hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta, 8–11 saa laskimotukoksen yhden vuoden aikana.

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

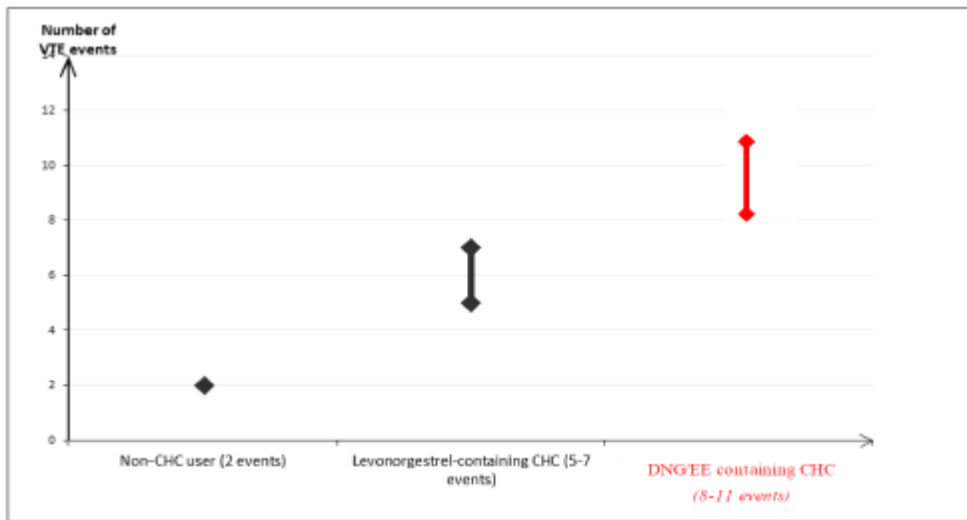
VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 %:ssa tapauksista.

¹ Vaihteluvälin 5–7 keskipiste / 10 000 naisvuotta, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden suhteelliseen riskiin verrattuna niiden käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3–3,6.

² Meta-analyysin tulokset osoittavat, että VTE:n riski Yanulez-valmisteen käyttäjillä on hieman suurempi kuin levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä (riskisuhde 1,57, ja riski vaihtelee välillä 1,07–2,30).

Laskimotromboemboliatapauksen (VTE) määrä 10 000 naisia kohti yhden vuoden aikana

VTE-tapahtumien määrä



Ei yhdistelmäehkäisyvalmisteita käytössä (2 tapahtumaa)

Levonorgestreeliä sisältävä yhdistelmäehkäisyvalmiste (5–7 tapahtumaa)

Dienogestia/etinyyliestradiolia sisältävä yhdistelmäehkäisyvalmiste (8–11 tapahtumaa)

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

Laskimotromboembolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboembolisten komplikaatioiden riski voi suurentua merkittävästi 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 laskimotromboembolian riskinsä on suuri (katso kohta 4.3). Jos naisella on enemmän kuin yksi riskitekijä, on mahdollista, että nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa 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: Laskimotromboembolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee merkittävästi painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää ottaa huomioon silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittynyt 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 ehkäisymenetelmää ei-toivotun raskauden välttämiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Yanulez-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Huomioitavaa: 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 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.
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 ole yksimielisyyttä.

Laskimotromboemboolian suurempi riski raskauden ja erityisesti kuuden viikon lapsivuodeaikana on otettava huomioon (katso lisätiedot kohdasta 4.6 ”Hedelmällisyys, raskaus ja imetys” sekä VTE:n riskejä kuvaavasta kaaviosta).

Laskimotromboemboolian (VTE) oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

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

Syvän laskimotukoksen (DVT) 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.

Keuhkoemboolian (PE) oireita voivat olla:

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

Jotkin 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 voi olla esim. kivuton näön hämärtyminen, joka voi edetä näön menetykseen. Toisinaan näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

Valtimotromboemboolian (ATE) riski

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

Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboemboolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski suurenee niillä yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä, joilla on riskitekijöitä (katso taulukko). Yanulez-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on yksi vakava tai useita ATE:n riskitekijöitä, joiden perusteella hänen valtimotromboemboolian 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: Valtimotromboemboolian (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 kehoitettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee merkittävästi painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää ottaa huomioon silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla verrattain nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana).	Epäiltäessä perinnöllistä alttiutta nainen tulee ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttöä 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 haattatapahtumiin liittyvät sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemia 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 yhdistelmäehkäisyvalmisteen pitkäaikaisen käytön yhteydessä, mutta ei ole yksimielisyyttä siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavina tekijöinä seksuaalinen käyttäytyminen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien tämänhetkisten käyttäjien suhteellinen rintasyöpädiagnoosin riski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin = 1,24). Tämä suurentunut riski palautuu iänmukaisen taustalla vaikuttavan riskin tasolle vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, on yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä

käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylämäärä pieni verrattuna rintasyöpäriskiін koko elinaikana.

Harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu hyvänlaatuisia maksakasvaimia 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.

Maligniteetit voivat olla henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia.

- **Muut tilat**

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

Vaikka vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, kliinisesti merkitsevä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa kliinisesti merkitsevästi yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana, lääkärin tulisi lopettaa yhdistelmäehkäisytabletin käyttö ja hoitaa kohonnut verenpaine. Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttöä 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 sekä raskauden että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön ei ole sitovaa näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja tai/kutina, sappikivet, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, *herpes gestationis*, otoskleroosiin liittyvä kuulon alenema.

Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioödeeman oireita.

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

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

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon, ei ole näyttöä tarpeesta muuttaa diabeteshoitoa naisilla, jotka käyttävät matalaestrogeenisia yhdistelmäehkäisytabletteja (alle 0,05 mg etinyyliestradiolia). Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee seurata huolellisesti, etenkin ehkäisytablettien käytön varhaisessa vaiheessa.

Epilepsian, Crohnin taudin ja colitis ulcerosan pahenemista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

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

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

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 valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, 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), ruoansulatuskanavan häiriöt (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 tablettitaun 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, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Yanulez-valmisteseen

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 yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävän naisen on lisäksi käytettävä tilapäisesti lisäehkäisyä jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää on käytettävä koko samanaikaisen lääkehoidon ajan sekä 28 päivää sen päättymisen jälkeen. Jos lääkehoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettien pakkaus, tulee seuraava pakkaus aloittaa heti edellisen loputtua ilman tavanomaista tablettitaukoa.

Pitkäaikainen hoito

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

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa lisäävät aineet (entsyymi-induktio heikentää yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tehoa), esimerkiksi:

Barbituraatit, karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini sekä mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatsepiini, topiramaatti sekä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaan, esimerkiksi: Monet HIV/HCV-proteasasin estäjien ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien 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 proteasasin estäjää tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee lisäksi käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta vähänkin epäillään.

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

Entsyymi-inhibiittorien ja yhdistelmäehkäisytablettien mahdollisten yhteisvaikutusten kliinistä merkittävyyttä ei tunneta. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa estrogeenin, progestiinin tai molempien pitoisuutta plasmassa.

Etorikoksibin 60 mg–120 mg:n päiväannosten on havaittu suurentavan etinyyliestradiolin pitoisuuden plasmassa 1,4–1,6-kertaiseksi, kun samanaikaisesti on käytetty yhdistelmäehkäisyvalmistetta, joka sisältää 0,035 mg etinyyliestradiolia.

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).

In vitro -tietojen perusteella vaikuttaa kuitenkin epätodennäköiseltä, että dienogesti estäisi CYP-entsyymejä terapeuttisella annoksella.

Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että etinyyliestradioli estää CYP1A2-substraattien puhdistumaa ja suurentaa niiden pitoisuuksia plasmassa lievästi (esim. teofylliini) tai kohtalaisesti (esim. tisanidiini).

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä ja dasabuviirilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvon (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkitsevästi

useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviriin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla ALAT-arvojen kohoamista havaittiin etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta (kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta) käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3).

Tämän vuoksi Yanulez-valmisteen käyttäjien pitää vaihtaa toisen ehkäisymenetelmän käyttöön (esim. pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai ei-hormonaaliset menetelmät) ennen hoidon aloitusta näillä lääkeyhdistelmillä. Yanulez-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudestaan 2 viikkoa tämän yhdistelmähoidon päättymisen jälkeen.

Muut yhteisvaikutukset

Laboratoriokokeet

Steroidiehkäisyyn käyttö saattaa vaikuttaa joihinkin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunaisten ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien, esim. kortikosteroidia sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiini-fraktioiden pitoisuuksiin plasmassa, hiilihdydraattiainevaihdunnan sekä veren hyytymis- ja fibrinolyytiiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä viitealueella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Yanulez-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Mikäli nainen tulee raskaaksi Yanulez-valmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö tulee lopettaa heti. Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten 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 vaikuttavan yhdisteen 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 pidä käyttää ennen kuin lapsi on vieroitettu rintamaidosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Yhdistelmäehkäisytableteilla ei ole havaittu haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheydet käytettäessä dienogesti/etinyyliestradiolia suun kautta otettavana ehkäisyvalmisteena kliinisissä kokeissa (n = 4942) on ryhmitelty alla olevaan taulukkoon. Haittavaikutukset on esitetty eri esiintyvyyden sisällä vakavammasta lievempään. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$,

< 1/100) ja harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000). Muiden haittavaikutusten, joita on havaittu vain markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa ja joiden yleisyyttä ei ole voitu arvioida, yleisyydeksi on merkitty ”tuntematon”.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Vaginiitti/vulvo-vaginiitti, emättimen hiivatulehdus tai muut vulvovaginaaliset sienitulehdukset	Salpingo-ooforiitti, virtsatieinfektiot, kystat, mastiitti, kohdunkaulan tulehdus, sieninfektiot, hiivasienitulehdus, suun alueen herpes, influenssa, bronkiitti, sinuiitti, ylähengitystietulehdukset, virusinfektio	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Kohdun leiomyomat, rinnan rasvakudoskasvaimet	
Veri ja imukudos			Anemia	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	Perinnöllisen ja hankinnaisen angioödeeman oireiden pahentuminen
Umpieritys			Virilismi	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Lisääntynyt ruokahalu	Anoreksia	
Psykkiset häiriöt		Masentunut mieli	Masennus, mielenterveyden häiriö, unettomuus, unihäiriö, aggressio	Mielialanvaihtelut, vähentynyt seksuaalinen halukkuus, lisääntynyt seksuaalinen halukkuus
Hermosto	Päänsärky	Migreeni, huimaus	Aivohalvaus, aivoverenkierron häiriö, dystonia	
Silmät			Kuivat silmät, ärtyneet silmät, oskillopsia, näön heikkeneminen	Piilolinsien käyttövaikeudet
Kuulo ja tasapainoelin			Äkillinen kuulonmenetys, tinnitus, huimaus, kuulon heikkeneminen	
Sydän			Sydämen ja verenkierron häiriöt, takykardia ¹	

Verisuonisto		Korkea verenpaine, matala verenpaine	Laskimo-tromboembolia, valtimo-tromboembolia, keuhkoveritulppa, tromboflebiitti, diastolinen hypertensio, ortostaattinen verenkierron säätelyhäiriö, kuumat aallot, suonikohjut, laskimoverenkiertohäiriöt, laskimokipu	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma, hyperventilointi	
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu ² , pahoinvointi, oksentelu, ripuli	Gastriitti, enteriitti, närästys	
Iho ja ihonalainen kudος		Akne, alopesia, ihottuma ³ , kutina ⁴	Allerginen ihotulehdus, atooppinen ihotulehdus/neurodermatiitti, ihottuma, psoriasis, hyperhidroosi, maksaläiskät, pigmenttihäiriöt/hyperpigmentaatio, seborrea, hilse, hirsutismi, ihosairaudet, ihoreaktio, appelsiini-iho, hämähäkkiluomi	Urtikaria, erythema nodosum, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos			Selkäkipu, epämiellyttävä tunne luissa ja lihaksissa, myalgia, kipu raajassa	
Sukupuolielimet ja rinnat	Kipu rinnoissa ⁵	Epänormaalit tyhjennysvuodot ⁶ , vuodot kuukautisten välillä ⁷ , rintojen suureneminen ⁸ , rintojen turpoaminen, dysmenorrea, eritevuoto sukuelimistä/emätimestä, kystat munasarjoissa, lantiokipu	Kohdunkaulan dysplasia, kohdun sivuelinten kystat, kohdun sivuelinten kipu, kystat rinnassa, fibrokystiset rintasairaudet, yhdyntäkivut, galaktorrea, kuukautishäiriöt	Eritevuoto rinnoista

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys ⁹	Rintakipu, raajojen turvotus, influenssan kaltainen sairaus, tulehdukset, kuume, ärtyisyys	Nesteretentio
Tutkimukset		Painon nousu ¹⁰	Veren triglyseridien kohoaminen, hyperkolesterolemia, painon lasku, painon heilahtelu	
Synnynnäiset ja perinnölliset/ geneettiset häiriöt			Oireettoman ylimääräisen rintakudoksen ilmaantuminen	

¹ Sisältäen sykkeen nopeutumisen

² Sisältäen ylä- ja alavatsakivut, epämukavuuden tunnun vatsan alueella / vatsan pingotuksen

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 vaginaalisesta verenvuodosta ja metrorragiasta

⁸ Sisältäen rintojen pingotuksen ja turvotuksen

⁹ Sisältäen heikotuksen ja huonovointisuuden

¹⁰ Sisältäen painon nousun, laskun ja heilahtelut

Kaikkein sopivinta MedDRA-termiä on käytetty kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta. Synonyymejä tai vastaavia tiloja ei ole listattu, mutta ne on otettava myös huomioon.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on raportoitu seuraavia vakavia haittatapahtumia, joista on lisätietoa kohdassa 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”.

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

Kasvaimet

- Rintasyöpädiagnoosien esiintymistiheys on lievästi kohonnut yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskin koko elinaikana. Varmaa näyttöä riskin yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole.
- Maksakasvaimet (hyvän- ja pahanlaatuiset)
- Kohdunkaulan syöpä

Muut tilat

- Haimatulehduksen riskin suureneminen yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla, joilla on hypertriglyseridemia
- Hypertensio
- Sellaisten sairaustilojen esiintyminen tai paheneminen, joiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivimuodostus, porfyria, SLE, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, *herpes gestationis*, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema
- Angioödeeman oireiden mahdollinen ilmaantuminen tai paheneminen estrogeenejä käyttävillä naisilla, joilla on perinnöllinen angioödeema

- Maksan toiminnan häiriöt
- Glukoosinsiedon muutokset tai vaikutus perifeeriseen insuliiniresistenssiin
- Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus
- Maksaläiskät.

Yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden (entsyymi-indusorien) ja ehkäisytablettien välillä voivat aiheuttaa läpäisyvuotoa ja/tai ehkäisyntäytymisen (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Etinyyliestradiolin ja dienogestin akuutti myrkyllisyys suun kautta on erittäin alhainen. Jos esimerkiksi lapsi ottaa useita Yanulez-tabletteja samanaikaisesti, toksiset oireet ovat epätodennäköisiä. Mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Mitään erityistä hoitoa ei yleensä tarvita. Tukihoidon on annettava tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmät.

ATC-koodi: G03AA16

Kaikkien hormonaalisten ehkäisymenetelmien epäonnistumisriski on erittäin pieni, jos niitä käytetään ohjeiden mukaisesti. Epäonnistumisriski voi olla suurempi, jos valmistetta ei käytetä ohjeiden mukaisesti (esim. tabletti unohtuu).

Yanulez-valmistetta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa laskettiin seuraavat Pearl-luvut:

Korjaamaton Pearl-luku: 0,454 (95 %:n luottamusvälin yläraja: 0,701)

Korjattu Pearl-luku: 0,182 (95 %:n luottamusvälin yläraja: 0,358).

Yanulez on yhdistelmäehkäisyvalmiste, joka sisältää etinyyliestradiolia ja dienogestia (progestiini).

Yanulez-valmisteen ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja kohdunkaulan eritteiden 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 antiandrogenista vaikutusta. Dienogestillä ei ole merkittäviä androgenisiä, mineralokortikoidisia tai glukokortikoidisia vaikutuksia *in vivo*.

Pelkän dienogestin ovulaatiota estäväksi annokseksi määriteltiin 1 mg/vrk.

Käytettäessä yhdistelmäehkäisytableteissa suurempia annoksia etinyyliestradiolia (0,05 mg etinyyliestradiolia) endometriumin ja munasarjan syöpäriski alenee. Ei ole vahvistettu, päteekö tämä myös käytettäessä matalamman annostuksen yhdistelmäehkäisytabletteja.

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 indusoi SHBG:n (sukupuolihormoneja sitovan globuliinin) pitoisuuden nousua plasmassa. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 2,8–8,6 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyyliestradioli konjugoituu presysteemisesti sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu ensisijaisesti aromaattisen hydroksylaation kautta, mutta reaktiossa muodostuu laajasti erilaisia hydroksyloitua ja metyloitua metaboliitteja, jotka esiintyvät vapaina metaboliitteina ja konjugoituneena glukuronidein ja sulfaattien kanssa. 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 ei erity muuttumattomassa muodossa, mutta sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6. Aineenvaihduntatuotteiden puoliintumisaika on noin 1 päivä.

Vakaa tila

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

Dienogesti

Imeytyminen

Suun kautta otettuna dienogesti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Maksimipitoisuus seerumissa, 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, mutta ei sukupuolihormonia sitovaan globuliiniin (SHBG) tai kortikoideja sitovaan globuliiniin (CBG). Noin 10 % seerumin lääkeainepitoisuudesta on vapaana steroidina ja 90 % sitoutuneena epäspesifisesti albumiiniin. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG:n nousu ei vaikuta dienogestin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Dienogestin näennäisen jakautumistilavuuden vaihteluväli on 37–45 l.

Biotransformaatio

Dienogesti metaboloituu pääsääntöisesti hydroksylaation ja konjugaation kautta, jolloin syntyy runsaasti endokrinologisesti inaktiivisia metaboliitteja. Nämä aineenvaihduntatuotteet poistuvat hyvin nopeasti plasmasta, joten ihmisen plasmassa ei havaita tärkeitä metaboliitteja muuttumattoman dienogestin lisäksi. Kokonaispoistuma (Cl/F) kerta-annoksen jälkeen on 3,6 l/h.

Eliminaatio

Dienogestin puolintumisaika seerumissa on noin 9 tuntia. Vain mitättömiä määriä dienogestia erittyy munuaisten kautta muuttumattomassa muodossa. Suun kautta otettu 0,1 mg/kg painokiloa kohden erittyy munuasiin ja ulosteeseen suhteessa 3:2. Noin 86 % annoksesta poistuu 6 päivän aikana, josta suurin 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

Prekliinisissä tutkimuksissa etyyliestradiolista ja dienogestistä todettiin odotetut estrogeeniset ja progestageeniset vaikutukset.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. On kuitenkin otettava huomioon, 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 pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Pakkauskoot:

21 kalvopäällysteistä tablettia (21 tabletin läpipainopakkaukset)

63 kalvopäällysteistä tablettia (21 tabletin läpipainopakkaukset)

126 kalvopäällysteistä tablettia (21 tabletin läpipainopakkaukset)

Kaikkia pakkauskokoja 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
Tsekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34588

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. huhtikuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30. syyskuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.09.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Yanulez 2 mg/0,03 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 2 mg dienogest och 0,03 mg etinylestradiol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 71 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

En vit, cylindrisk, bikonvex filmdragerad tablett med en diameter på 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oral antikonception.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsväg

Oral användning.

Dosering

Hur man tar Yanulez

Tabletterna ska tas i den ordning som visas på tablettkartan varje dag vid samma tid, med lite vätska om så behövs. En tablett tas dagligen i 21 dagar i följd. Nästa tablettkarta ska påbörjas efter ett tablettfritt uppehåll på 7 dagar, under vilken en bortfallsblödning vanligen inträffar. Detta börjar i regel 2 till 3 dagar efter den sista tabletten och kanske inte avslutas förrän nästa förpackning påbörjas.

Hur man börjar ta Yanulez

Ingen föregående användning av hormonella preventivmedel (under den senaste månaden)

Tablettintaget ska starta på dag 1 av kvinnans naturliga menstruationscykel (dvs. den första dagen för hennes menstruationsblödning).

Byte från ett annat kombinerat oralt p-piller till Yanulez

Kvinnan bör helst börja med Yanulez dagen efter sista hormoninnehållande tabletten av hennes tidigare kombinerade p-piller, men senast dagen efter det vanliga tablettfria eller hormonfria tablettintervallet av hennes tidigare kombinerade p-piller.

Byte från en preventivring eller p-plåster till Yanulez

Kvinnan ska helst börja använda Yanulez samma dag som den sista preventivringen eller det sista p-plåstret i en cykelförpackning avlägsnas, men senast när följande preventivring eller p-plåster borde ha tagits i bruk.

Byte från ett preventivmedel med enbart gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller ett gestagenutsöndrande intrauterint system (IUS) till Yanulez

Kvinnan kan byta vilken dag som helst från p-pillret som enbart innehåller gestagen (minipiller) till Yanulez (från implantat eller hormonspiral på dagen för dess avlägsnande, från ett injicerbart medel när nästa injektion var planerad). I alla dessa fall ska kvinnan dock rådås att använda en barriärmetod som kompletterande skydd under de första 7 dagarna av tablettintaget.

Efter abort i första trimestern

Kvinnan kan börja ta Yanulez omedelbart. Om hon gör detta behöver hon inte använda ytterligare preventivmetoder.

Efter förlossning eller abort i andra trimestern

Det rekommenderas att Yanulez bör tas 21 till 28 dagar efter förlossningen eller abort i andra trimestern. Vid en senare start bör kvinnan rådås att använda en kompletterande barriärmetod under tablettintagets första 7 dagar. Men om samlag redan har inträffat, ska möjligheten av en graviditet uteslutas innan påbörjandet av intaget av kombinerade p-piller eller så ska man vänta på sin första menstruation.

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Hantering av glömda tabletter

Om kvinnan är **mindre än 12 timmar** försenad med att ta en tablett minskas inte det preventiva skyddet. Kvinnan bör ta den missade tabletten så snart hon kommer ihåg och ska ta ytterligare tabletter på vanlig tid.

Om kvinnan är **mer än 12 timmar** försenad med att ta tabletten, kan det preventiva skyddet vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömda tabletter :

1. Tablettintaget får inte avbrytas längre än 7 dagar.
2. Tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovaricaxeln kräver 7 dagars oavbrutet tablettintag.

Följaktligen kan följande råd ges i daglig praxis:

- Vecka 1

Den senast glömda tabletten ska tas så fort man kommer ihåg det, även om detta innebär att man tar två tabletter på samma gång. De följande tabletterna tas vid den vanliga tidpunkten. Dessutom bör en barriärmetod, som kondom, användas för de närmaste 7 dagarna. Om samlag ägde rum under de föregående 7 dagarna, ska möjligheten för en graviditet övervägas. Ju fler tabletter som glömts och ju närmare de ligger det regelbundna tablettfria uppehållet, desto högre är risken för en graviditet.

- Vecka 2

Den senast glömda tabletten ska tas så fort man kommer ihåg det, även om detta innebär att man tar två tabletter på samma gång. De följande tabletterna tas vid den vanliga tidpunkten. Under förutsättning att kvinnan har tagit sina tabletter korrekt i de 7 dagar som föregår den första glömda

tablett, behövs inga extra preventivmedel. Om hon dock har missat mer än 1 tablett, bör kvinnan rådas att använda extra preventivmedel under 7 dagar.

- Vecka 3

Risken för minskad tillförlitlighet är överhängande på grund av det kommande 7 dagars tablettfria uppehållet. Genom att justera schemat för tablettintaget går det emellertid att förhindra att den preventiva effekten minskar. Genom att följa något av följande två alternativ finns det därför ingen anledning att använda extra preventivmedel, förutsatt att kvinnan, under de 7 dagar som föregår den första glömda tablett, tagit alla tabletter på rätt sätt. Om detta inte är fallet, bör hon följa det första av dessa två alternativ och använda extra preventivmedel för de närmaste 7 dagarna.

1. Den senast glömda tablett ska tas så fort man kommer ihåg det, även om detta innebär att man tar två tabletter på samma gång. De följande tabletterna tas vid den vanliga tidpunkten. Nästa tablettkarta ska påbörjas så snart den sista tablett i den aktuella tablettkartan har tagits, dvs. inget mellanrum bör lämnas mellan tablettkartorna. Man kommer troligtvis inte få en bortfallsblödning förrän i slutet av den andra tablettkartan, men stänklödning eller genombrottsblödning kan förekomma på dagarna för tablettintaget.
2. Kvinnan kan också rådas att avbryta tablettintaget från den aktuella tablettkartan. Hon bör då ha ett tablettfritt uppehåll på upp till 7 dagar, inklusive de dagar hon missade att ta tablett, och därefter fortsätta med nästa tablettkarta.

Om kvinnan missade tabletter och därefter inte har någon bortfallsblödning i det första tablettfria uppehållet, bör möjligheten för en graviditet övervägas.

Råd vid gastrointestinala störningar

Vid svåra gastrointestinala störningar (t.ex. kräkning och diarré) kan absorptionen vara ofullständig och extra preventivmedel bör användas. Om kräkning uppstår inom 3–4 timmar efter tablettintaget, bör en ny tablett tas så snart som möjligt. Om mer än 12 timmar har gått, gäller de råd som beskrivs angående missade tabletter i avsnitt 4.2 "Hantering av glömda tabletter". Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för intag av tabletter, måste hon ta den extra tablett (eller de extra tabletterna) från en annan tablettkarta.

Hur man skjuter upp en bortfallsblödning

För att förskjuta menstruationen bör kvinnan fortsätta med nästa tablettkarta av Yanulez utan något tablettfritt uppehåll. Förskjutningen kan pågå så länge det önskas fram till slutet av den andra tablettkartan. Under förskjutningen kan kvinnan uppleva genombrottsblödning eller stänklödning. Det regelbundna intaget av Yanulez kan sedan återupptas efter det vanliga 7 dagars tablettfria uppehållet.

För att skifta sin menstruation till en annan dag i veckan än kvinnan är van vid med sitt nuvarande schema, kan hon rådas att korta ner det nästa tablettfria uppehållet med så många dagar hon vill. Ju kortare uppehåll, desto högre är risken att hon inte har en bortfallsblödning och kommer att uppleva genombrottsblödning och stänklödning under den påföljande tablettkartan (precis som vid förskjutningen av en menstruation).

Ytterligare information om särskilda patientgrupper

Barn och ungdomar

Yanulez är enbart avsett att användas efter menarche.

Geriatriska patienter

Ej relevant. Yanulez är inte indicerat efter menopaus.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Yanulez är kontraindicerat hos kvinnor med svår leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Yanulez har inte undersökts separat hos patienter med nedsatt njurfunktion. Utgående från tillgängliga data behöver behandlingen inte justeras i denna patientgrupp.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av tillstånden skulle uppträda för första gången under användningen av kombinerade hormonella preventivmedel ska behandlingen avslutas omedelbart:

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - Venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på VTE (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist
 - Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
 - Hög risk för VTE på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4).
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - Arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)
 - Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
 - Hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - svår hypertoni
 - svår dyslipoproteinemi.
- Pågående eller tidigare pankreatit, om den är associerad med svår hypertriglyceridemi.
- Pågående eller tidigare svår leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte har återgått till det normala.
- Pågående eller tidigare levertumörer (godartade eller elakartade).
- Kända eller misstänkta maligna könshormonsberoende tillstånd (t.ex. i genitalier eller bröst).
- Odiagnostiserad vaginal blödning.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Yanulez är kontraindicerat vid samtidig användning av läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Vid förekomst av något av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan bör lämpligheten av Yanulez diskuteras med kvinnan.

Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan ta kontakt med sin läkare. Läkaren ska då besluta om användningen av Yanulez ska avbrytas.

Vid misstänkt eller bekräftad VTE eller ATE ska användning av kombinerade hormonella preventivmedel avbrytas. Om behandling med antikoagulantia sätts in, ska en adekvat alternativ preventivmetod användas på grund av de teratogena effekterna av antikoagulantia (kumariner).

- Cirkulationsrubbningsar

Risk för venös tromboembolism (VTE)

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimato eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter, som Yanulez, kan öka risken t.o.m. 1,6 gånger. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med kombinerade hormonella preventivmedel, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belegg för att risken är större, när ett kombinerat hormonellt preventivmedel används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period om ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

Epidemiologiska studier med kvinnor som använder låg dos (< 50 mikrog etinylestradiol) av kombinerade hormonella preventivmedel har visat att av 10 000 kvinnor kommer mellan 6 och 12 att utveckla VTE under ett år.

Man uppskattar att av 10 000 kvinnor som använder låg dos av ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel kommer cirka 6³ att utveckla en VTE under ett år.

Man uppskattar att av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande dienogest och etinylestradiol kommer mellan 8 och 11⁴ kvinnor att utveckla en VTE under ett år.

Antalet VTE-händelser per år är färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller under postpartumperioden.

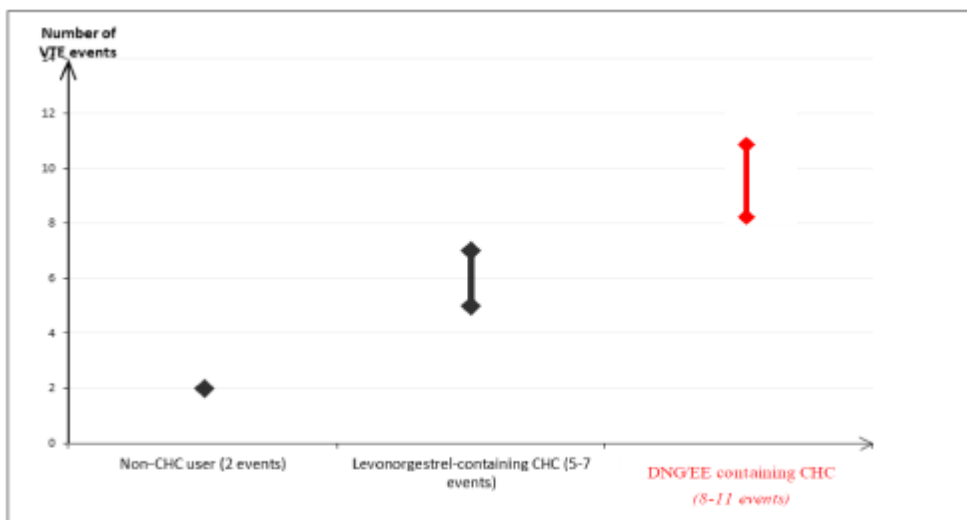
VTE kan vara dödligt i 1–2 % av fallen.

³ Genomsnittsintervallet är på 5–7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke-användning, då risken är cirka 2,3 till 3,6

⁴ Data från en metaanalys beräknar att VTE-risken hos användare av Yanulez är något högre än hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel (riskkvot 1,57 med ett riskintervall på 1,07 till 2,30).

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år

Antal VTE-händelser



Ingen användning av kombinerade hormonella preventivmedel (2 händelser)

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

Kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller dienogest/etinylestradiol (8–11 händelser)

I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel i andra blodkärl, t.ex. i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer.

Risikfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se tabell).

Yanulez är kontraindicerat, om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa tromboser (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har mer än en riskfaktor, är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om nytta-riskförhållandet anses vara negativt, ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Risikfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av plåstret/p-pillret/ringen (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas, om Yanulez inte har satts ut i förväg.
Anm: Tillfällig immobilisering inklusive flygresor > 4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer.	

Risikfaktor	Kommentar
Positiv familjeanamnes (pågående eller tidigare venös tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder)	Vid misstanke om en ärftlig predisposition ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan ett beslut om användning av någon form av kombinerade hormonella preventivmedel görs.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt-uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellanemi.
Stigande ålder	Framför allt över 35 års ålder

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

Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet, och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet, måste beaktas (för information om ”Graviditet och amning” se avsnitt 4.6; se även diagrammet om VTE-risk).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lunge mboli)

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- unilateral svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökad värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

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

En del av dessa symtom (t.ex. andfåddhet och hosta) är icke-specifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre svåra händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta plötslig smärta, svullnad och lätt blå missfärgning av en extremitet.

Om ocklusionen uppkommer i ögonen, kan detta ge symtom som t.ex. smärtfri dimsyn, som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästan omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Risikfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Yanulez är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig eller flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor, är det möjligt att riskökningen är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om nytta-riskförhållandet anses vara negativt, ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Risikfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt över 35 års ålder
Rökning	Kvinnor bör starkt rekommenderas att sluta röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel.

Risikfaktor	Kommentar
	Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (pågående eller tidigare arteriell tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder)	Vid misstanke om en ärftlig predisposition ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan ett beslut om användning av någon form av kombinerade hormonella preventivmedel görs.
Migrän	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och att informera hälso- och sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på en sida av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan anfall.

Tillfälliga symtom tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt (MI) kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck- eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

• Tumörer

En ökad risk för cervixcancer hos långtidsanvändare av kombinerade p-piller har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men i vilken utsträckning som detta konstaterande är hänförligt till störande effekter från sexuella beteenden och andra faktorer som humant papillomavirus (HPV) är fortfarande inte fastställt.

En metaanalys från 54 epidemiologiska studier visade att det finns en något ökad relativ risk (RR = 1,24) för bröstcancerdiagnos hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Denna ytterligare risk återgår gradvis till nivån av den åldersrelaterade bakgrundsriskerna inom loppet av 10 år efter avslutad användning av kombinerade p-piller. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 år, är ytterligare antalet bröstcancerdiagnoser hos kvinnor som för närvarande använder eller nyligen har använt kombinerade p-piller liten jämfört med den totala risken för bröstcancer.

I sällsynta fall har godartade levertumörer, och ännu mer sällan, elakartade levertumörer, rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Levertumör bör övervägas som differentialdiagnos, när svår smärta i

övre buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning uppträder hos kvinnor som tar kombinerade p-piller.

Maligniteter kan vara livshotande eller fatala.

- **Andra tillstånd**

Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller en familjehistoria av det, kan löpa en ökad risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om mindre höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som tar kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta ökningarna sällsynta. Om en ihållande kliniskt signifikant hypertoni dock utvecklas under användning av kombinerade p-piller, bör läkaren sätta ut kombinerade p-piller och behandla hypertoni. Där det anses lämpligt kan kombinerade p-piller återupptas, om normotensiva värden kan uppnås med antihypertensiv behandling. Om en kvinna med redan befintlig hypertoni använder kombinerade p-piller och konstant förhöjda blodtrycksvärden eller en signifikant blodtrycksökning inte svarar tillräckligt på blodtryckssänkande behandling, ska de kombinerade p-pillren sättas ut.

Följande tillstånd har rapporterats uppträda eller försämrats både i samband med graviditet och användning av kombinerade p-piller, men bevis för ett samband med kombinerade p-piller är ofullständiga: gulsot och/eller klåda relaterade till kolestas, biliär lithiasis, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt-uremiskt syndrom, Sydenhams korea, *herpes gestationis* och otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.

Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta användandet av kombinerade p-piller, tills värdena för leverfunktionen återgår till det normala. Vid återkommande kolestatisk ikterus och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare inträffade under graviditet eller under tidigare användning av könsteroider måste kombinerade p-piller sättas ut.

Även om kombinerade p-piller kan ha viss effekt på perifer insulinresistens och glukostolerans finns det inga bevis för ett behov av att ändra den terapeutiska regimen hos diabetiker som använder kombinerade lågdos-p-piller (innehållande < 0,05 mg ethinylestradiol). Emellertid bör kvinnor med diabetes observeras noga, speciellt under den första tiden med kombinerade p-piller.

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

Kloasma kan förekomma i sällsynta fall, speciellt hos kvinnor med en historia av kloasma under graviditeten. Kvinnor med en tendens till kloasma bör undvika exponering för solljus eller ultraviolett strålning under användning av kombinerade p-piller.

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

Läkarundersökning

Innan användning av Yanulez påbörjas eller används igen ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en läkarundersökning ska utföras baserad på kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombosor, inklusive risken med Yanulez jämfört med

andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också informeras om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna. Frekvensen och typen av kontrollbesök ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnan ska informeras om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot HIV-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Minskad effekt

Effekten av kombinerade p-piller kan minskas vid t.ex. missade tabletter (se avsnitt 4.2), gastrointestinala störningar (se avsnitt 4.2) eller samtidig medicinering (se avsnitt 4.5).

Minskad cykelkontroll

Med alla kombinerade p-piller kan oregelbundna blödningar (stänklödning eller genombrottsblödning) förekomma, särskilt under de första månadernas användning. Därför är utvärdering av alla oregelbundna blödningar endast meningsfull efter en anpassningsperiod på cirka tre cykler.

Om oregelbunden menstruation kvarstår eller uppstår efter tidigare regelbundna cykler, ska icke-hormonella orsaker övervägas och lämpliga diagnostiska åtgärder är indicerade för att utesluta malignitet eller graviditet. Detta kan omfatta skrapning.

Hos vissa kvinnor inträffar inte bortfallsblödning under det tablettfria uppehållet. Om kombinerade p-piller tagits i enlighet med de anvisningar som beskrivs i avsnitt 4.2, är det osannolikt att kvinnan är gravid. Emellertid, om kombinerade p-piller inte har tagits enligt dessa anvisningar före den första missade bortfallsblödningen, eller om två bortfallsblödningar missas, ska möjligheten till graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda kombinerade p-piller.

Hjälpämnesvarning

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Obs: Produktresuméer för samtidigt använda läkemedel bör konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

Effekter av andra läkemedel på Yanulez

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner och som kan leda till genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt.

Hantering

Enzyminduktion observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligen inom några veckor. Efter att läkemedelsbehandlingen upphört kan enzyminduktion upprätthållas i cirka 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel bör temporärt använda en barriärmetod eller en annan preventivmetod i tillägg till kombinerade p-piller. Barriärmetoden ska användas under hela tiden under den samtidiga läkemedelsbehandlingen och 28 dagar efter dess utsättning. Om läkemedelsbehandlingen pågår utöver slutet av tabletterna i tablettkartan för de kombinerade p-pillren,

bör nästa tabletkarta med kombinerade p-piller påbörjas omedelbart och den normalt tabletfria perioden hoppas över.

Långtidsbehandling

Hos kvinnor på långtidsbehandling med leverenzyminducerande aktiva ämnen rekommenderas en annan pålitlig, icke-hormonell preventivmetod.

Substanser som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskad effekten av kombinerade p-piller via enzyminduktion), t.ex.:

Barbiturater, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och möjligen även felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramid och växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Substanser med varierande effekt på clearance av kombinerade p-piller, t.ex.:

Vid samtidig administrering med kombinerade p-piller kan många kombinationer av HIV/HCV-proteashämmare och icke-nukleosida omvända transkriptashämmare öka eller minska plasmakoncentrationerna av östrogen eller gestagen. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevant i vissa fall.

Därför bör produktresuméerna för samtidig HIV/HCV-medicinering konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och andra relaterade rekommendationer. I tveksamma fall bör en kompletterande barriärmetod användas som extra preventivmedel av kvinnor på proteashämmare eller icke-nukleosid omvänd transkriptashämmare.

Substanser som minskar clearance av kombinerade p-piller (enzymhämmare):

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd. Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av östrogen eller gestagen, eller båda.

Etoricoxibdoser på 60 mg/dag till 120 mg/dag har visats öka plasmakoncentrationerna av etinylestradiol 1,4- respektive 1,6-faldigt vid samtidigt användning av kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller 0,035 mg etinylestradiol.

Effekter av Yanulez på andra läkemedel

Kombinerade orala preventivmedel kan påverka metabolismen hos vissa andra verksamma ämnen. Således kan plasma- och vävnadskoncentrationen antingen öka (t.ex. cyklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Baserat på *in vitro*-data förefaller det ändå osannolikt att dienogest skulle hämma CYP-enzymerna i terapeutiska doser.

Kliniska data tyder på att etinylestradiol hämmar clearance av CYP1A2-substrat, vilket leder till en svag (t.ex. teofyllin) eller måttlig (t.ex. tizanidin) ökning av deras plasmakoncentration.

Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, sågs en alanintransaminasstegring (ALAT) som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiol innehållande läkemedel, såsom kombinerade preventivmedel (CHCs). ALAT-stegringar har också observerats hos patienter som behandlas med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt 4.3).

Därför måste användare av Yanulez byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. preventivmedel med enbart gestagen eller icke-hormonella metoder) innan dessa behandlingar påbörjas. Yanulez kan återinsättas 2 veckor efter att dessa kombinationsbehandlingar avslutats.

Andra former av interaktioner

Laboratorietester

Användning av preventivmedelssteroider kan påverka resultaten av vissa laboratorietester, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av (bärrar-)proteiner, t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid-lipoprotein-fraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna förblir generellt inom det normala laboratorieintervallet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Yanulez ska inte användas under graviditet.

Om graviditet inträffar under användning av Yanulez, ska behandlingen omedelbart avslutas. Omfattande epidemiologiska studier har inte visat på någon ökad risk för medfödda missbildningar hos barn till kvinnor som använt kombinerade p-piller före graviditeten, inte heller på någon teratogen effekt när kombinerade p-piller togs oavsiktligt under graviditeten.

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

Djurstudier har visat negativa effekter under graviditet och amning (se avsnitt 5.3). Baserat på dessa data från djurstudier kan inte negativa effekter beroende på den aktiva föreningens hormonella aktivitet uteslutas. Allmän erfarenhet med kombinerade p-piller under graviditeten har dock inte visat faktiska negativa effekter hos människor.

Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom de kan minska den producerade mjölmängden och ändra dess sammansättning. Små mängder av de preventiva steroiderna och/eller deras metaboliter kan elimineras i bröstmjolk under användning av kombinerade p-piller. Dessa mängder kan påverka barnet. Därför bör Yanulez inte användas förrän barnet har slutat med bröstmjolk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Frekvenserna av biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar (n = 4 942) med etinylestradiol/dienogest, som använts som orala preventivmedel, sammanfattas i tabellen nedan. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvensen för biverkningar definieras på följande sätt: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). För övriga biverkningar, som endast har rapporterats efter att läkemedlet godkänts och för vilka frekvensen inte kan beräknas, används frekvensbenämningen ”ingen känd frekvens”.

Organsystem-klass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Vaginit/vulvo-vaginit, vaginal candida eller andra vulvovaginala svampinfektioner	Salpingooforit, urinvägsinfektioner, cystit, mastit, cervicit, svampinfektioner, candidiasis, oral herpes, influensa, bronkit, sinuit, infektioner i de övre luftvägarna, virusinfektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Leiomyom i livmodern, bröstlipom	
Blodet och lymfsystemet			Anemi	
Immunsystemet			Överkänslighet	Exacerbation av symtom på ärftligt och förvärvat angioödem
Endokrina systemet			Virilism	
Metabolism och nutrition		Ökad aptit	Anorexi	
Psykiska störningar		Nedstämdhet	Depression, psykisk störning, sömnlöshet, sömnstörning, aggression	Humörsvängningar, minskad libido, ökad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Migrän, yrsel	Ischemisk stroke, cerebrovaskulär sjukdom, dystoni	
Ögon			Torra ögon, ögonirritation, oscillopsi, synnedsättning	Kontaktlins-intolerans
Öron och balansorgan			Plötslig hörsel förlust, tinnitus, svindel, hörselnedsättning	
Hjärtat			Kardiovaskulära sjukdomar, takykardi ¹	
Blodkärl		Hypertoni, hypotoni	Venös tromboembolism (VTE), arteriell tromboembolism (ATE), lungemboli, tromboflebit, diastolisk hypertoni, ortostatisk dysreglering, värmevallningar, åderbräck, venösa störningar, vensmärta	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Astma, hyperventilation	
Magtarmkanalen		Buksmärta ² , yrsel, kräkning, diarré	Gastrit, enterit, dyspepsi	

Organsystem-klass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad		Acne, alopeci, utslag ³ , klåda ⁴	Allergisk dermatit, atopisk dermatit/neurodermatit, eksem, psoriasis, hyperhidros, kloasma, pigmentstörningar/hyperpigmentering, seborré, mjäll, hirsutism, hudsjukdomar, hudreaktion, apelsinhud, spindelnevus	Urtikaria, erythema nodosum, erythema multiforme
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Ryggsmärta, muskuloskeletala besvär, myalgi, smärta i extremiteterna	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Smärtor i bröstet ⁵	Onormala bortfallsblödningar ⁶ , mellanblödningar ⁷ , brösttillväxt ⁸ , bröstödem, dysmenorré, genital/vaginal flytning, cystor på äggstockarna, bäckensmärta	Cervikal dysplasi, cystor i livmoderns adnexa, smärtor i livmoderns adnexa, bröstcystor, fibrocystiska bröstsjukdomar, dyspareuni, galaktorré, menstruationsrubbingar	Bröstsekretion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet ⁹	Bröstsmärtor, perifert ödem, influensaliknande sjukdom, inflammation, feber, irritabilitet	Vätskeretention
Undersökningar		Viktökning ¹⁰	Ökning av blodtriglycerider, hyperkolesterolemi, minskad vikt, viktförändringar	
Medfödda och/eller genetiska störningar			Manifestation av asymtomatisk accessorisk bröstvävnad	

¹ Inklusivt ökad hjärtfrekvens

² Inklusivt smärta i övre och nedre buken, obehag i buken/utspänd buk

³ Inklusivt makulärt utslag

⁴ Inklusivt generaliserad klåda

⁵ Inklusivt obehag i bröstet och ömhet i bröstet

⁶ Inklusivt menorrhagi, hypomenorrhé, oligomenorrhé och amenorrhé

⁷ Bestående av vaginala blödningar och metrorragi

⁸ Inklusivt spändhet och svullnad i bröstet

⁹ Inklusivt asteni och illamående

¹⁰ Inklusivt viktökning, -minskning och -fluktuationer

Den MedDRA-term som är mest lämplig för att beskriva en viss biverkning anges i tabellen.

Synonymer eller likartade tillstånd anges inte, men ska beaktas.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, och beskrivs i avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighet”.

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

Tumörer

- Frekvensen av diagnosticerad bröstcancer är något ökad bland användare av p-piller. Eftersom bröstcancer är ovanlig hos kvinnor under 40 års ålder, är det ökade antalet fall litet i jämförelse med den generella risken för bröstcancer under hela livstiden. Orsakssambandet med kombinerade p-piller är inte fastställt.
- Levertumörer (benigna och maligna)
- Livmoderhalscancer.

Andra tillstånd

- Kvinnor med hypertriglyceridemi (ökad risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller)
- Hypertoni
- Förekomst eller försämring av tillstånd där ett samband med användning av kombinerade p-piller inte är fastställt: gulsot och/eller klåda i samband med kolestas, gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, *herpes gestationis*, otosklerosrelaterad hörselnedsättning
- Hos kvinnor med ärftligt angioödem kan användning av östrogener framkalla eller förvärra symtomen på angioödem
- Störning av leverfunktionen
- Förändrad glukostolerans eller inverkan på perifer insulinresistens
- Crohns sjukdom, ulcerös kolit
- Kloasma.

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt kan bero på interaktioner mellan andra läkemedel (enzyminducerare) och p-piller (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Den akuta orala toxiciteten för etinylestradiol och dienogest är mycket låg. Om t.ex. ett barn tar flera Yanulez-tabletter samtidigt, uppträder sannolikt inte några toxiska symtom. Symtom som kan uppstå i sådana fall är illamående, kräkningar och hos unga flickor, lätt vaginalblödning. I normala fall krävs ingen specifik behandling. Understödjande behandling bör ges, om det behövs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener och östrogener, fasta kombinationer.
ATC-kod: G03AA16

Alla hormonella preventivmetoder har mycket låg misslyckandegrad, om de tas enligt anvisningarna. Misslyckandegraden kan vara högre, om de inte tas enligt anvisningarna (t.ex. vid en glömd tablett).

I kliniska prövningar med Yanulez beräknades följande Pearl-index:

Ojusterat Pearl-index: 0,454 (övre 95-procentigt konfidensintervall: 0,701)

Justerat Pearl-index: 0,182 (övre 95-procentigt konfidensintervall: 0,358).

Yanulez är ett kombinerat p-piller som innehåller etinylestradiol och gestagenet dienogest.

Den preventiva effekten av Yanulez bygger på interaktion mellan olika faktorer, varav de viktigaste är ovulationshämmning och förändringar i livmoderhalssekretet.

Dienogest är ett nortestosteron-derivat med en *in vitro*-affinitet för progesteronreceptorn, vilket är 10–30 gånger mindre än för andra syntetiska gestagener. *In vivo*-data från djur har visat en stark gestagen och antiandrogen aktivitet. Dienogest har inga betydande androgena, mineralkortikoida eller glukokortikoida aktiviteter *in vivo*.

Dosen för ovulationshämmning för enbart dienogest har fastställts till 1 mg/dag.

Med användningen av högre doserade kombinerade p-piller (0,05 mg etinylestradiol) minskar risken för livmodercancer och äggstockscancer. Om detta även gäller lägre dos av kombinerade p-piller är inte fastställt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Etinylestradiol

Absorption

Oralt administrerad absorberas etinylestradiol snabbt och fullständigt. Maximal serumkoncentration på cirka 67 pg/ml uppnås inom 1,5 till 4 timmar. Under absorption och förstapassage genom levern metaboliseras etinylestradiol i stor utsträckning, vilket resulterar i en genomsnittlig oral biotillgänglighet på cirka 44 %.

Distribution

Etinylestradiol är starkt men icke-specifikt bundet till serumalbumin (cirka 98 %), och inducerar en ökning av serumkoncentrationerna av SHBG (könshormonbindande globulin). En skenbar distributionsvolym på cirka 2,8–8,6 l/kg har fastställts.

Metabolism

Etinylestradiol är föremål för presystemisk konjugation i både slemhinnan i tunntarmen och levern. Etinylestradiol metaboliseras främst av aromatisk hydroxylering, men en mängd olika hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas, och dessa finns som fria metaboliter och konjugat med glukuronider och sulfater. Clearancevärdet har fastställts som runt 2,3–7 ml/min/kg.

Eliminering

Serumnivåerna av etinylestradiol delas upp i två faser som kännetecknas av halveringstider på cirka 1 timme och 10–20 timmar, respektive. Etinylestradiol elimineras inte i oförändrad form.

Etinylestradiolmetaboliterna elimineras med ett urin-biliärt förhållande på 4:6.

Elimineringshalveringstiden för metaboliterna är cirka 1 dag.

Steady state

Steady state-tillstånd nås under andra halvan av en behandlingscykel, när läkemedelskoncentrationerna i serum är cirka dubbelt så höga i jämförelse med en engångsdos.

Dienogest

Absorption

Oralt administrerad dienogest absorberas snabbt och nästan fullständigt. Maximala serumkoncentrationer av 51 ng/ml nås efter cirka 2,5 timmar efter en engångsdos av Yanulez. En absolut biotillgänglighet på cirka 96 % visades i kombination med etinylestradiol.

Distribution

Dienogest är bundet till serumalbumin och binder inte till könshormonsbindande globulin (SHBG) eller kortikoidbindande globulin (CBG). Cirka 10 % av den totala serumläkemedelskoncentrationen finns som fri steroid, och 90 % är icke-specifikt bundet till albumin. Den etinylestradiol-inducerade ökningen av SHBG påverkar inte bindningen av dienogest till serumproteiner. Den skenbara distributionsvolymen för dienogest ligger i intervallet mellan 37 och 45 l.

Metabolism

Dienogest är huvudsakligen metaboliserat av hydroxylering och konjugation med en omfattande bildning av endokrint inaktiva metaboliter. Dessa metaboliter rensas mycket snabbt från plasma, varför inga viktigare metaboliter finns i human plasma förutom oförändrat dienogest. Totala clearance (C/F) är 3,6 l/h efter en engångsdos.

Eliminering

Serumnivåerna för dienogest minskar med en halveringstid på cirka 9 timmar. Endast obetydliga mängder dienogest elimineras via njurarna i oförändrad form. Efter oral administrering av 0,1 mg/kg kroppsvikt sker utsöndring i njurar och feces i ett förhållande på 3:2. Cirka 86 % av den administrerade dosen elimineras inom 6 dagar, med huvuddelen av detta belopp, 42 %, eliminerad främst med urinen under de första 24 timmarna.

Steady state

Farmakokinetiken för dienogest påverkas inte av SHBG-nivåerna. Efter dagligt intag ökar serumnivåerna av dienogest med cirka 1,5 gånger och når steady-state efter cirka 4 dagars behandling.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier med etinylestradiol och dienogest avslöjade de förväntade östrogen- och gestageneffekterna.

Prekliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet samt reproduktionseffekter. Det ska dock bäras i åtanke att könshormoner kan främja tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Povidon
Pregelatiniserad majsstärkelse
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Makrogol

Titandioxid (E171)
Polyvinylalkohol
Talk (E553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Yanulez är förpackad i PVC-/aluminiumblister och finns i en kalenderförpackning.

Förpackningsstorlekar:

21 filmdragerade tabletter (blister med 21 tabletter)

63 filmdragerade tabletter (blister med 21 tabletter)

126 filmdragerade tabletter (blister med 21 tabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEATON k.s.
Na Pankráci 332/14
140 00 Prag 4
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34588

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7 april 2017

Datum för den senaste förnyelsen: 30 september 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.09.2023