

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Juliperla 75 mikrog/20 mikrog tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi valkoinen tabletti sisältää 0,075 mg gestodeenia ja 0,020 mg etinyyliestradiolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 59,12 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletit.

Pyöreitä, valkoisia tabletteja, joiden halkaisija on noin 5,7 mm. Valkoisen tabletin yhdellä puolella on merkintä 'C' ja toisella puolella '34'.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy. Juliperla-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmisteen käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät, ja millainen Juliperla-valmisteen käytön VTE:n riski on verrattuna muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskeihin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### 4.2 Annostus ja antotapa

*Miten Juliperla-tablettien käyttö aloitetaan*

*Ei hormonaalista ehkäisyä edeltäneen kuukauden aikana*

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (= ensimmäinen vuotopäivä). Tablettien käytön voi aloittaa myös päivinä 2 - 5, mutta tällöin suositellaan lisäksi jonkin estemenetelmän käyttöä ensimmäisen kierron 7 ensimmäisen päivän ajan.

*Vaihto toisesta suun kautta otettavasta yhdistelmäehkäisytablettista (yhdistelmäehkäisytabletti, ehkäisyrenkas tai ehkäisylaastari)*

Juliperla-tablettien käyttö tulisi mieluiten aloittaa seuraavana päivänä, kun aiemmin käytössä olleiden yhdistelmäehkäisytablettien viimeinen hormonia sisältävä tabletti otetaan, kuitenkin viimeistään aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen tavanomaista tablettitaukoa tai viimeisen hormonia sisältämättömän tabletin ottamista seuraavana päivänä. Jos käytössä on ollut ehkäisyrenkas tai ehkäisylaastari, Juliperla-tablettien käyttö tulisi aloittaa mieluiten aiemman ehkäisyvalmisteen poistamispäivänä tai viimeistään sinä päivänä, jolloin uusi ehkäisyrenkas tai ehkäisylaastari pitäisi asettaa paikalleen.

*Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (progestiinipilleri, injektio, implantaatti) tai kohdunsisäisestä ehkäisimestä:*

Progestiinipilleristä voidaan siirtyä käyttämään tabletteja mihin kuukautiskierron aikaan tahansa. Ensimmäinen tabletti otetaan seuraavana päivänä minkä tahansa pakkauksessa olevan

progestiinipillerin jälkeen. Vaihdettaessa implantaatista tai progestiinia sisältävästä kohdunsisäisestä ehkäisimestä yhdistelmäehkäisytabletteihin Juliperla-tablettien otto tulee aloittaa implantaatin poistopäivänä tai injektion seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä. Kaikissa näissä tapauksissa naisen tulee käyttää lisäksi jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

*Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*  
Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita.

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

Tablettien käyttö aloitetaan 21 - 28 vuorokautta synnytyksen (jos nainen ei imetä) tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos ehkäisytablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, suositellaan lisäehkäisyn käyttönä jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän aikana. Jos nainen on ollut jo yhdynnässä, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

#### *Tablettien unohtaminen*

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

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut yli 12 tuntia, valmisteen ehkäisyteho voi olla heikentynyt.

Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

1. Tablettien ottamista ei tule koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan. Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

#### *Viikko 1*

Naista tulisi neuvoa ottamaan viimeinen unohtunut tabletti heti, kun hän huomaa unohtaneensa tabletinoton, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan tulee käyttää jotain estemenetelmää, kuten kondomia. Jos nainen on ollut yhdynnässä tabletin unohtamista edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi mitä useampi tabletti on unohtunut tai mitä lähempänä säännöllistä tablettitaukoa unohtuneet tabletit ovat.

#### *Viikko 2*

Naista tulisi neuvoa ottamaan viimeinen unohtunut tabletti heti, kun hän huomaa unohtaneensa tabletinoton, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos käyttäjä on unohtanut useampia tabletteja, häntä on neuvottava käyttämään lisäehkäisynä jotain estemenetelmää, kuten kondomia, seuraavien 7 päivän ajan.

#### *Viikko 3*

Valmisteen ehkäisyteho on uhattuna, koska 7 päivän tablettitauko on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla tablettien ottoaikataulua. Edellyttäen, että tabletit on otettu ohjeiden mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, on mahdollista toimia jommankumman alla olevan ohjeen mukaisesti ja lisäehkäisy ei ole tällöin tarpeen. Jos tabletteja ei ole otettu ohjeiden mukaan, toimitaan ensimmäisen ohjeen mukaisesti ja käytetään lisäehkäisynä estemenetelmää, kuten kondomia, seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan heti, kun käytössä olevan läpipainopakkauksen tabletit loppuvat, niin että tablettien ottamisen väliin ei jää taukoa. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen toisen läpipainopakkauksen loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.

2. Tablettien ottaminen käytössä olleesta läpipainopakkauksesta voidaan myös lopettaa. Tällöin tulee pitää enintään 7 päivän tablettitauko, mukaan lukien ne päivät, jolloin tabletit on unohtettu ottaa, ja sen jälkeen aloitetaan tablettien ottaminen uudesta läpipainopakkauksesta.

Jos useampi tabletti on jäänyt ottamatta, eikä tyhjennysvuotoa tule ensimmäisen normaalin tablettitauon aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

#### *Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä*

Vaikeiden ruoansulatuskanavan häiriöiden (esim. oksentelu tai ripuli) yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin tulee käyttää lisäehkäisyä. Jos oksentelua esiintyy 3 - 4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta, on uusi (korvaava) tabletti otettava mahdollisimman pian. Jos mahdollista, tulee uusi tabletti ottaa 12 tunnin sisällä tavallisesta tabletin ottamisajasta. Jos tämä ei ole mahdollista tai aikaa uuden tabletin ottamiseen on kulunut yli 12 tuntia, käytetään kohdassa 4.2 ”Tablettien unohtaminen” olevia ohjeita. Jos käyttäjä ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräinen tabletti / ylimääräiset tabletit toisesta läpipainopakkauksesta.

#### *Tyhjennysvuodon siirtäminen*

Kuukautisia voidaan siirtää aloittamalla uusi Juliperla-läpipainopakkaus heti edellisen loputtua ilman tablettitaukoa. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, kuitenkin enintään toisen pakkauksen loppumiseen saakka. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Juliperla-tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan tavanomaisen 7 päivän tablettitauon jälkeen.

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

#### Antotapa

##### Suun kautta

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Tabletteja otetaan yksi päivässä 21 perättäisen päivän ajan. Ennen uuden pakkauksen aloittamista pidetään tablettien ottamisessa 7 päivän tauko, jonka aikana tavallisesti tulee tyhjennysvuoto. Vuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivän kuluttua viimeisen tabletin ottamisesta eikä välttämättä pääty ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä.

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
  - laskimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)

- tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiininpuutos, S-proteiinin puutos
- suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
- useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- valtimotromboembolia 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 valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemiat ja fosfolipidivasta-aineet (kardiolipiinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
  - anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
  - monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
    - diabetes mellitus, johon liittyy verisuonikomplikaatioita
    - vaikea-asteinen hypertensio
    - vaikea dyslipoproteinemiat
  - tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu haimatulehdus, johon liittyy vaikea hypertriglyseridemia
  - todetut tai epäillyt sukupuolihormoneista riippuvaiset pahanlaatuiset kasvaimet (esim. sukupuolielinten tai rintojen kasvaimet)
  - tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu vaikea maksan toimintahäiriö, mikäli maksan toimintakokeiden tulokset eivät ole normalisoituneet
  - tämänhetkiset tai aiemmin sairastetut hyvän- tai pahanlaatuiset maksakasvaimet
  - emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä
  - yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
  - ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sekä dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Varoitukset

Juliperla-valmisteen soveltuvuudesta on keskusteltava naisen kanssa, jos hänellä esiintyy mikä tahansa alla mainituista tiloista tai riskitekijöistä.

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Juliperla-valmisteen käyttöä keskeyttää.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee keskeyttää laskimotromboembolia- tai valtimotromboembolialöydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Antikoagulanttihoidon (kumariinit) teratogeenisyyden vuoksi potilasta tulee neuvoa käyttämään asianmukaista vaihtoehtoista ehkäisy menetelmää antikoagulanttihoidon aikana.

##### *Laskimotromboembolian (VTE) riski*

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboembolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pieni VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Juliperla-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisy

harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Juliperla-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.

Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä).

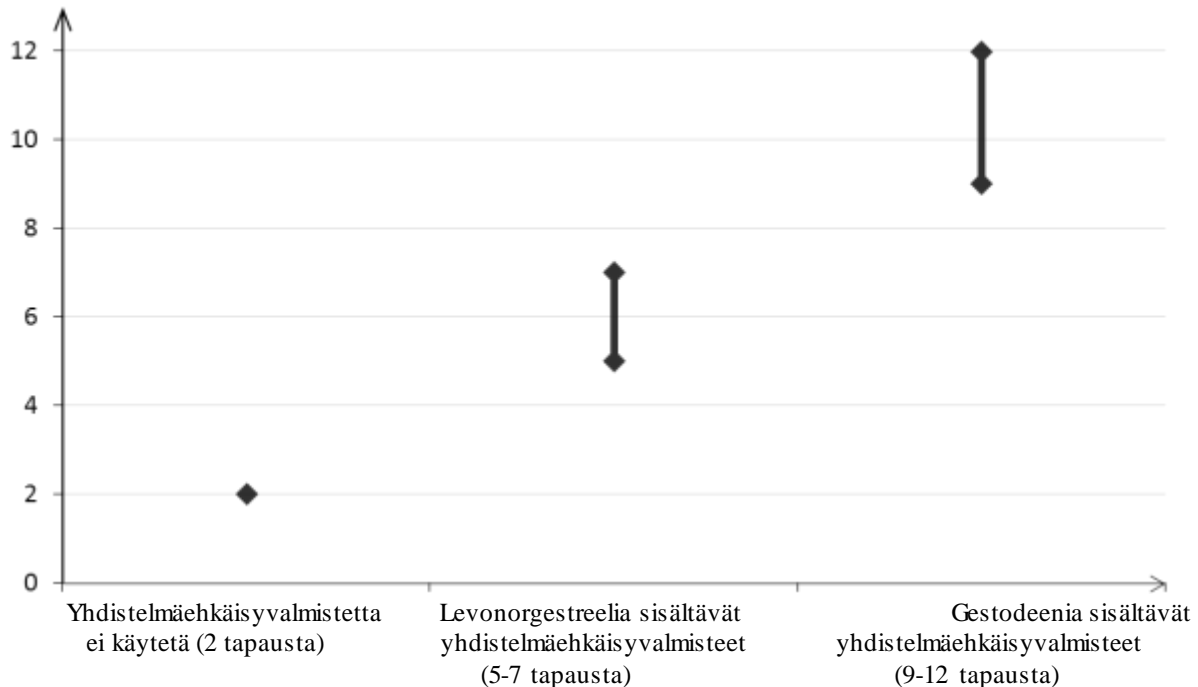
Arviolta noin 9 - 12 naiselle<sup>1</sup> 10 000:sta, jotka käyttävät gestodeenia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6<sup>2</sup>.

Molemmissa tapauksissa VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.

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

VTE-tapausten määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana

### VTE-tapausten määrä



<sup>1</sup> Ilmaantuvuus arvioitiin kaikista epidemiologisista tutkimustuloksista vertaamalla eri valmisteiden suhteellisia riskejä levonorgestreelia sisältäviin yhdistelmäehkäisyvalmisteesiin.

<sup>2</sup> Vaihteluvälin 5-7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3-3,6.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä tromboosia on erittäin harvoin raportoitu esiintyneen muissa verisuonissa (esim. maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoissa tai valtimoissa).

#### *Laskimotromboemboolian riskitekijät*

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboemboolisten komplikaatioiden riski voi suurentua huomattavasti, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti jos riskitekijöitä on useita (ks. taulukko).

Juliperla-valmiste on vasta-aiheinen naisella, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Laskimotromboemboolian riskitekijät

<b>Riskitekijä</b>	<b>Kommentti</b>
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma  Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisymenetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi.  Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Juliperla-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboembooliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä

Suonikohjujen ja pinnallisen laskimontukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin alkamiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.

Laskimotromboemboolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 ”Raskaus ja imetys”).

#### *Laskimotromboemboolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)*

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

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

Keuhkoemboolian oireita voivat olla:

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

Jotkut näistä oireista (esim. hengenahdistus, yskä) ovat epäspesifisiä, ja ne voidaan tulkita virheellisesti yleisluontoisemmiksi tai vähemmän vaikeiksi tapahtumiksi (esim. hengitystieinfektioiksi). Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla mm.: äkillinen kipu, turvotus ja sinertävä värimuutos raajassa.

Jos tukos tulee silmään, oireena voi olla esim. kivuton näön hämärtyminen, joka voi edetä näön menetykseen. Joskus näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

#### *Valtimotromboemboolian (ATE) riski*

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboemboolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö (TIA), aivohalvaus) riski. Valtimotromboembooliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

#### *Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät*

Valtimotromboemboolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Juliperla-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboembooliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä

Riskitekijä	Kommentti
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehotettava käyttämään jotakin muuta ehkäisy menetelmää.
Kohonnut verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston haattatapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemiat, sydämen läppävikat ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

#### *Valtimotromboemboolian (ATE) oireet*

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

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

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.



### Kasvaimet:

#### *Kohdunkaulansyöpä*

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulansyövän riskin kasvaneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön yhteydessä, mutta yksimielisyyttä ei ole edelleenkään siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sukupuolikäyttäytyminen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus.

#### *Rintasyöpä*

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinaisen alle 40-vuotiailla naisilla, on yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana.

Tutkimukset eivät anna kuitenkaan näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjillä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

#### *Maksakasvaimet*

Joskus harvoin yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat aiheuttaneet hengenvaarallisia sisäisiä vatsaonteloverenvuotoja. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelon sisäisestä verenvuodosta.

#### Muut tilat

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

Juliperla-tablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktiot ovat normalisoituneet. Sukupuolihormonien metaboloituminen voi olla heikentynyt potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkitsevä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa kliinisesti merkitsevästi yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, lääkärin tulisi keskeyttää valmisteen käyttö ja hoitaa hypertensiota. Valmisteen käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu esiintyneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, systeeminen lupus erythematosus (SLE), hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, ja otoskleroosiin liittyvä kuulon alenema.

Eksogeenisten estrogeenien käyttö voi aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita etenkin naisilla, joilla on periytyvä angioedeema.

Endogeenisen depression, epilepsian (ks. kohta 4.5), Crohnin taudin ja colitis ulcerosan pahenemista on raportoitu ilmenneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu glukoosi-intoleranssia. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja käytävällä naisella on diabetes, häntä on seurattava huolellisesti.

Maksaläiskä voi esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskien saamiseen taipuvaisten naisten tulisi välttää auringonvaloa ja ultravioletisäteilyaltistusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei pidä käyttää samanaikaisesti Juliperla-tablettien kanssa, sillä ne voivat pienentää Juliperla-valmisteen pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen kliinisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

Ripuli ja/tai oksentelu voi vähentää hormonin imeytymistä, mikä johtaa alentuneisiin seerumipitoisuuksiin (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Juliperla-valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### Lääkärintutkimus

Ennen Juliperla-valmisteen käytön aloittamista tai sen uudelleen aloittamista potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi), ja raskaus on suljettava pois. Naisen verenpaine on mitattava ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus ottaen huomioon vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Juliperla-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 pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Tarkastuskäyntien tiheyden ja luonteen pitää perustua vakiintuneisiin hoitosuosituksiin, ja ne on toteutettava kunkin naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

Naisia on varoitettava siitä, että hormonaaliset ehkäisyvalmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) tai muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

#### ALAT-arvojen kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat hepatiitti C –virusinfektion (HCV) hoitoon ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria ritonaviirin kanssa tai ilman sitä, transaminaasiarvot (ALAT) kohosivat yli viisinkertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan (ULN) nähden merkittävästi useammin niillä naisilla, jotka käyttivät myös etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita (CHC) (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

#### Tehon heikkeneminen

Yhdistelmäehkäisytablettien teho voi heikentyä, jos tablettien ottaminen unohtuu, ruoansulatuskanavan häiriöissä (ks. kohta 4.2) tai muiden lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.5).

#### Syklikontrollin heikentyminen

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

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmenee kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon. Maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi on perusteltua tehdä asianmukaisia diagnostisia toimenpiteitä. Näihin voi sisältyä kaavinta.

Joillakin naisilla ei ilmene tyhjennysvuotoa tablettitauon aikana. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, käyttäjä ei todennäköisesti ole raskaana. Kuitenkin, jos ehkäisyvalmistetta ei ole käytetty ohjeiden mukaisesti ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä, tai jos jo kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Huomautus: Mahdolliset yhteisvaikutukset tulee tarkastaa samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvedoista.

- Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Juliperla-valmisteseen  
Yhteisvaikutuksia voi esiintyä mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkkeiden kanssa, mikä voi johtaa lisääntyneeseen sukupuolihormonien puhdistumaan ja läpivuotoon ja/tai ehkäisyvalmisteen pettämiseen.

##### Hallinta

Entsyymi-induktiota voidaan havaita jo muutaman päivän kuluttua hoidon aloittamisesta. Maksimaalinen entsyymi-induktio on yleensä nähtävissä muutaman viikon kuluessa. Entsyymi-induktio voi pysyä ennallaan lääkehoidon lopettamisen jälkeen n. 4 viikkoa.

##### Lyhytaikainen hoito

Naisten, joita hoidetaan entsyymejä indusoivilla lääkkeillä, on tilapäisesti käytettävä estettä tai muuta ehkäisymenetelmä yhdistelmäehkäisyvalmisteen lisäksi. Estemenetelmää on käytettävä koko samanaikaisen lääkehoidon ajan ja 28 päivän ajan sen loppumisesta. Jos lääkehoito jatkuu yhdistelmäehkäisyvalmistepakkauksen tablettien päättymisen jälkeen, seuraava yhdistelmäehkäisyvalmistepakkaus on aloitettava heti edellisen jälkeen ilman normaalia tabletitonta väliä.

##### Pitkäaikainen hoito

Naisille, joilla on pitkäaikainen entsyymejä indusoivien vaikuttavien aineiden hoito, on suositeltava toista luotettavaa ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää.

Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavista vuorovaikutuksista.

*Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa lisäävät aineet (entsyymi-induktio heikentää yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tehoa), esim.:*

Barbituraatit, bosentaani, karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini ja HIV-lääkitys ritonaviiri, nevirapiini ja efavirensi sekä mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatsepiini, topiramaatti ja mäkikuismautetta (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

*Aineet, joilla on vaihteleva vaikutus yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan*

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa samanaikaisesti annettaessa monet HIV-proteasainestäjät ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjät, mukaan lukien HCV-estäjien yhdistelmät, voivat lisätä tai vähentää estrogeenin tai progesteronin plasmapitoisuuksia. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkityksellinen.

Tämän vuoksi samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenvedo on tarkastettava potentiaalisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen lisäohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteasainestäjää tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee käyttää lisäehkäisynä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

*Aineet jotka vähentävät yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa (entsyymien estäjät):*

Entsyymien estäjien ja yhdistelmäehkäisytablettien välisten mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkittävyys on tuntematon.

Vahvojen CYP3A4-estäjien samanaikainen anto voi nostaa estrogeenin tai progestiinin tai näiden molempien plasmapitoisuuksia.

Etorikoksibiannosten 60 - 120 mg/vrk on havaittu nostavan etinyyliestradiolin plasmapitoisuutta 1.4 – 1.6-kertaiseksi, jos samanaikaisesti käytetään yhdistelmäehkäisyvalmisteita, jotka sisältävät 0,035 mg etinyyliestradiolia.

Juliperla-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa tiettyjen muiden vaikuttavien aineiden metaboliaan.

Pitoisuus plasmassa ja kudoksissa voi vastaavasti joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini).

Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että etinyyliestradioli estää CYP1A2-substraattien toimintaa, mikä johtaa heikkoon (esim. teofylliini) tai kohtalaiseen (esim. titsanidiini) lisääntymiseen näiden plasmapitoisuudessa.

#### *Laboratoriokokeet*

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset tapahtuvat yleensä viitealueen sisällä.

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria, joko ritonaviirin kanssa tai ilman sitä, sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä ALAT-arvojen kohoamisen riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Näin ollen Juliperla –tabletteja käyttävien naisten on siirryttävä käyttämään jotakin toista, vaihtoehtoista ehkäisy menetelmää (esim. pelkkää keltarauhashormonia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai hormonittomat menetelmät) ennen hoidon aloitusta näillä yhdistelmävalmisteilla. Juliperla –valmisteen käytön voi aloittaa uudestaan 2 viikon kuluttua edellä mainittujen yhdistelmävalmisteiden käytön päättymisen jälkeen.

## **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Juliperla-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Jos nainen tulee raskaaksi Juliperla-valmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö tulee heti lopettaa.

Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski lapsella ei ole suurentunut raskautta edeltäneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, eikä teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden aikana.

Kun Juliperla-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemboolin riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Pieniä määriä ehkäisytablettien steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon. Joitakin lapsen kohdistuneita haittavaikutuksia on raportoitu, mm. keltaisuutta ja rintojen suurenemista. Siksi yhdistelmäehkäisytabletteja suositellaan yleensä käytettäväksi vasta, kun lapsi on vieroitettu rintamaidosta.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Juliperla-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn tai niiden vaikutus näihin toimiin on vähäinen.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset (> 1/10) ovat epäsäännöllinen vuoto, pahoinvointi, painon nousu, rintojen arkuus ja päänsärky. Niitä ilmenee yleensä hoidon alkuvaiheessa ja oireet ovat ohimeneviä.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö on myös liitetty seuraaviin:

- kohdunkaulan intraepiteelialisien neoplasian ja kohdunkaulan syövän lisääntynyt riski
- lisääntynyt riski saada rintasyöpädiagnosi. Rintasyöpädiagnosien yleisyys on hieman suurempi yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla, lisäys on pieni verrattuna yleiseen rintasyövän riskiin. Yhdistelmäehkäisytablettien syy-yhteys on tuntematon. Ks. lisätietoja kohdista 4.3 ja 4.4.
- hyvänlaatuisten maksakasvainten (esim. fokaalinen nodulaarinen maksan adenooma) lisääntynyt riski

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100 to < 1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000 to < 1/100)	Harvinainen (≥1/10,000 to < 1/1,000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000),	Tuntematon (ei voi päätellä saatavissa olevista tiedoista)
Infektiot		Vaginiitti, myös candidiaasi				
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)					Maksasolukarsinoomat	
Immuunijärjestelmä				Anafylaktiset / anafylaktoidiset reaktiot, myös erittäin harvoin urtikariaa, angioedeemaa ja vaikeasteisia reaktioita, jotka käsittävät hengitys- ja verenkiertoelimistön oireita	Systeemisen punahukan paheneminen	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperlipidemia Muutokset ruokahalussa (lisääntyminen tai väheneminen)	Glukoosi-intoleranssi	Porfyrian paheneminen	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100 to < 1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000 to < 1/100)	Harvinainen (≥1/10,000 to < 1/1,000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000),	Tuntematon (ei voi päätellä saatavissa olevista tiedoista)
Psyykkiset häiriöt		Lipidomuutokset Mielialavaihtelu, myös masennus ja ärtyvyys				
Hermosto	Päänsärky, myös migreeni	Hermostuneisuus Heitehuimaus			Korean paheneminen	
Silmät		Piilolinssi-intoleranssi Näköhäiriöt			Optinen neuritti;* verkkokalvon verisuonitukokset	
Kuulo- ja tasapainoelin				Otoskleroosi		
Verisuonisto			Hypertensio	Laskimotromboembolia Valtimotromboembolia	Suonikohjujen paheneminen	
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu	Vatsakrampit, vatsan turvotus		Haimatulehdus, iskeeminen koliitti	Tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti, haavainen koliitti)
Maksa ja sappi				Kolestaattinen keltaisuus	Sappirakko-sairaus, myös sappikivet**	Hepatosellulaarinen vaurio (esim hepatiitti, maksan toiminnan poikkeavuudet)
Iho ja ihonalainen kudosis		Akne	Ihottuma, maksaläiskät (melasma), jotka voivat jatkua, hirsutismi, alopesia	Kyhmyruusu	Monimuotoinen punavihoittuma	
Munuaiset ja virtsatiet					Hemolyyttinen ureeminen oireyhtymä	
Lisääntyminen ja rinnat	Läpivuoto, tiputteluvuoto	Epäsäännöllinen verenvuoto Amenorrea Hypomenorroea Rintojen kipu, arkuus, ja suureneminen Emätineritteiden muutokset dysmenorrea Muutos kuukautisissa Muutos kohdunkaulan ektropiumissa ja erityksessä				

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100 to < 1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000 to < 1/100)	Harvinainen (≥1/10,000 to < 1/1,000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000),	Tuntematon (ei voi päätellä saatavissa olevista tiedoista)
Yleisoireet ja antopaikan häiriöt		Nesteen kertyminen/edeema				
Tutkimukset		Painon muutokset (nousu ja lasku)	Verenpaineen kohoaminen; muutokset seerumin lipidipitoisuuksissa, myös hypertriglyseridemia			

\* Optinen neuritti voi johtaa osittaiseen tai täydelliseen näön menetykseen.

\*\* Yhdistelmäehkäisyvalmisteet voivat pahentaa olemassa olevaa sappirakkosairautta ja nopeuttaa tämän sairauden kehittymistä aiemmin oireettomilla naisilla.

#### *Yhteisvaikutukset*

Läpivuoto ja/tai ehkäisyvalmisten pettäminen voi johtua muiden lääkkeiden (entsyymi-induktorien) yhteisvaikutuksista suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 Fimea.

### **4.9 Yliannostus**

Ehkäisyvalmisteiden yliannostuksen oireita aikuisilla ja lapsilla voivat olla: pahoinvointi, rintojen arkuus, heitehuimaus, vatsakipu, uneliaisuus/väsymys, tyhjennysvuoto naisilla. Antidootia ei ole ja hoito on oireenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: G03AA10

Pearlin kokonaisluku (raskauksien määrä menetelmän virhearvosta + potilaan virhearvosta johtuen): Etinyyliestradioli/gestodeeni 20/75 µg on 0,31 (luottamusvälin yläraja 95 %: 0,59). korjattu Pearlin indeksi: 0,16 (luottamusvälin yläraja 95 %: 0,36).

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja kohdunkaulan liman koostumuksen muuttuminen.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Gestodeeni*

#### Imeytyminen

Suun kautta otettu gestodeeni imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa 4 ng/ml saavutetaan noin 1 tunnin kuluttua valmisteen kerta-annoksen ottamisen jälkeen. Biologinen hyötyosuus on noin 99 %.

#### Jakautuminen

Gestodeeni sitoutuu seerumin albumiiniin ja sukupuolihormonia sitovaan globuliiniin (SHBG). Vain 1 - 2 % lääkkeen kokonaismäärästä seerumissa esiintyy vapaana steroidina ja 50 - 70 % on spesifisesti sitoutuneena SHBG:hen. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu vaikuttaa gestodeenin suhteelliseen jakautumiseen eri proteiinifraktioihin. Sitojaproteiinin induktion seurauksena SHBG:hen sitoutunut fraktio lisääntyy ja albumiiniin sitoutunut fraktio vähenee. Gestodeenin näennäinen jakautumistilavuus on 0,7 l/kg.

#### Biotransformaatio

Gestodeeni metaboloituu elimistössä täydellisesti steroidiyhdisteille tyypillistä metaboliaa noudattaen. Metabolinen puhdistuma seerumista on 0,8 ml/min/kg. Interaktioita ei ole havaittu samanaikaisen etinyyliestradiolin annon yhteydessä.

#### Eliminaatio

Gestodeenin pitoisuus seerumissa vähenee kahdessa vaiheessa. Jälkimmäisen vaiheen puoliintumisaika on 12 - 15 tuntia.

Muuttumatonta lääkeainetta ei erity. Gestodeenin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 6:4. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 1 vrk.

#### Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

SHBG:n pitoisuus seerumissa, joka etinyyliestradiolin vaikutuksesta kasvaa kolminkertaiseksi, vaikuttaa gestodeenin farmakokinetiikkaan. Jatkuvan valmisteen käytön aikana gestodeenipitoisuus seerumissa lisääntyy noin nelinkertaiseksi lähtötilanteesta. Vakaa tila saavutetaan hoitosyklin toisella puoliskolla.

### *Etinyyliestradioli*

#### Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Valmisteen ottamisen jälkeen saavutetaan noin 80 pg/ml huippupitoisuus seerumissa 1 - 2 tunnissa. Presysteemisen konjugaation ja maksan ensikierron metabolian johdosta etinyyliestradiolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60 %.

#### Jakautuminen

Imetyksen aikana pieniä määriä lääkettä siirtyy rintamaitoon (0,02 % annoksesta). Etinyyliestradioli sitoutuu voimakkaasti (noin 98,5 %), mutta epäspesifisesti albumiiniin, ja indusoi SHBG-pitoisuuden nousua seerumissa. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 5 l/kg.

#### Biotransformaatio

Etinyyliestradioli konjugoituu presysteemisesti sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu etupäässä aromaattisen hydroksylaation kautta muodostaen useita



hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät seerumissa joko vapaina tai glukuronidi- tai sulfaattikonjugaatteina. Metabolinen puhdistuma seerumista on noin 5 ml/min/kg.

#### Eliminaatio

Etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa pienenee kahdessa vaiheessa. Loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Muuttumatonta lääkeainetta ei erity. Etinyyliestradiolin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6. Metabolittien erittymisen puoliintumisaika on noin 1 vrk.

#### Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Vakaa tila saavutetaan 3 - 4 vuorokauden kuluttua ja etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa on 30 - 40 % korkeampi kuin yksittäisenä annoksena.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Etinyyliestradioli ja gestodeeni eivät ole genotoksisia. Pelkällä etinyyliestradiolilla tai etinyyliestradiolin ja eri progestiinien yhdistelmillä tehdyt karsinogeenisuustutkimukset eivät ole paljastaneet mitään erityistä karsinogeenisuusriskiä, kunhan valmistetta käytetään ohjeiden mukaisesti raskauden ehkäisyyn. On kuitenkin syytä muistaa, että sukupuolihormonit saattavat edistää tiettyjen hormoniriippuvaisten kudosten ja kasvainten kasvua.

Hedelmällisyyttä, sikiönkehitystä ja lisääntymiskykyä koskevat, pelkällä etinyyliestradiolilla tai etinyyliestradiolin ja eri progestiinien yhdistelmillä tehdyt reproduktiotoksisuustutkimukset eivät ole paljastaneet ihmisiin kohdistuvia haittavaikutuksia, kun valmistetta käytetään ohjeiden mukaisesti.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni K-30  
Magnesiumstearaatti  
Polakriliinikalium.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei tiedossa.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Suojaa läpipainolevyt valolta säilyttämällä ne ulkopakkauksessa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Kirkas tai hieman samea läpinäkyvä - PVC/PVdC- alumiininen läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

1 x 21 tablettia

3 x 21 tablettia

6 x 21 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf.,

Reykjavíkurvegi 76-78,

220 Hafnarfjörður, Islanti

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

31747

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.4.2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.02.2018