

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Harmonet tabletti, päällystetty

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 75 mikrogrammaa gestodeenia ja 20 mikrogrammaa etinyyliestradiolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 37,5 mg, sakkaroosi 19,7 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty.

Valmisteen kuvaus: Valkoinen, pyöreä, kupera tabletti, halkaisija 6 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonaalinen raskauden ehkäisy.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Älä aloita tai jatka Harmonet-tablettien käyttöä, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana.

Harmonet -tabletin ottaminen

Tabletit otetaan pakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suurin piirtein samaan kellonaikaan pienen nestemäärän kera. Joka päivä otetaan yksi tabletti 21 peräkkäisenä päivänä. Ennen uuden pakkauksen aloittamista pidetään seitsemän päivän tablettitauko, jonka aikana tulee tavallisesti tyhjennysvuoto. Vuoto alkaa yleensä 2-3 päivän kuluttua siitä, kun pakkauksen viimeinen tabletti on otettu ja saattaa jatkua vielä seuraavaa pakkausta aloitettaessa.

Harmonet -tablettien käytön aloittaminen

Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä [kuluneen kuukauden aikana]

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (eli ensimmäisenä vuotopäivänä). Tablettien käyttö voidaan aloittaa myös kierron 2.-7. päivänä, mutta tällöin suositellaan

lisäksi ensimmäisen kierron aikana jonkin ehkäisymenetelmän [kondomi, spermisidi] käyttöä ensimmäisten seitsemän tablettipäivän aikana.

Vaihto toisesta yhdistelmätablettivalmisteesta

Harmonet-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmätablettivalmisteen viimeisen vaikuttavan tabletin ottoa seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemman yhdistelmätablettivalmisteen tabletti- tai plasebotablettitauon päättymisen jälkeisenä päivänä.

Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä valmisteesta (minipilleri, injektio, implantti, kierukka)

Pelkkää progestiinia sisältävästä valmisteesta voidaan milloin tahansa siirtyä käyttämään Harmonet-valmistetta, jolla jatketaan heti seuraavana päivänä. Harmonet-tablettien käyttö aloitetaan implantin tai kierukan poistamisen jälkeen niiden poistopäivänä. Injektiota käytettäessä Harmonet-tabletti otetaan samana päivänä kun injektio on määrä antaa. Edellä mainituissa tilanteissa tulisi lisäksi käyttää ehkäisymenetelmää seitsemänä ensimmäisenä tablettipäivänä.

Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytyksen jälkeen

Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita.

Synnytyksen jälkeen

Koska tromboemboliariski synnytyksen jälkeen on suurentunut, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö aloitetaan vasta 28 päivää synnytyksen (jos äiti ei imetä) tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytyksen jälkeen. Naista on kehoitettava käyttämään lisäksi jotain ehkäisymenetelmää ensimmäisten seitsemän tablettipäivän aikana. Jos hän on kuitenkin jo ollut yhdynnässä, raskaus on poissuljettava ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai naisen on odotettava seuraavien kuukautisten alkamista. (ks. 4.6 Raskaus ja imetys)

Tabletin unohtaminen

Ehkäisyn luotettavuus voi vähentyä, jos tabletin otto unohtuu ja etenkin jos tablettitauko pitenee.

- Jos tabletin unohtamisesta on ehtinyt kuluu **alle 12 tuntia**, se on otettava heti kun asia muistuu mieleen ja sitä seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.
- Jos tabletin unohtamisesta on ehtinyt kuluu **yli 12 tuntia**, ehkäisysuoja voi olla heikentynyt.
 - Viimeinen unohtettu tabletti on otettava heti kun asia muistuu mieleen, vaikka tällöin olisi otettava kaksi tablettia samana päivänä. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Lisäksi tulisi käyttää jotain lisäehkäisyä, kuten kondomia, seuraavien 7 päivän ajan.
 - Jos kyseinen 7 päivän jakso, jolloin käytetään lisäehkäisyä, kestää kauemmin kuin nykyinen pakkaus, uusi pakkaus on aloitettava heti edellisen loputtua eli pakkausten välissä ei pidetä tablettitaukoa. Tämä estää pitkittyneen tauon tablettien käytössä, mikä voi suurentaa hallitsemattoman ovulaation riskiä. Tyhjennysvuoto tulee todennäköisesti vasta toisen pakkauksen loputtua, mutta tiputteluvuotoa tai läpäisyvuotoa voi ilmetä tablettien käytön aikana.
 - Jos tyhjennysvuoto ei ole tullut toisen pakkauksen loppuessa, raskauden mahdollisuus on poissuljettava ennen uuden pakkauksen aloittamista.

Oksenteluun ja/tai ripuliin liittyvät ohjeet

Oksentaminen tai ripuliulostus 4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta saattaa johtaa valmisteen epätäydelliseen imeytymiseen. Tällöin sovelletaan ohjeita **Tabletin unohtaminen**. Naisen on otettava tarvittavat ylimääräiset tabletit uudestapakkauksesta.

Kuukautisten siirtäminen

Kuukautisia voidaan siirtää myöhemmäksi aloittamalla uusi Harmonet-pakkaus heti edellisen loputtua ilman tablettitaukoa. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, kuitenkin enintään toisen pakkauksen loppumiseen saakka. Tänä aikana voi esiintyä läpäisyvuotoa tai tiputteluvuotoa.

Harmonet-tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan tavanomaisen seitsemän päivän tablettitauon jälkeen.

Pediatriset potilaat

Yhdistelmäehkäisytablettien turvallisuutta ja tehokkuutta on arvioitu fertiili-ikäisillä naisilla. Näitä valmisteita ei ole tarkoitettu lapsille tai murrosikäisille ennen kuukautisten alkamista.

Läkkäät

Yhdistelmäehkäisytabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi vaihdevuodet ohittaneilla naisilla.

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-proteiinin puutos, 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 hyperhomokysteinemiamia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipiinivasta-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, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia.
- tromboflebiitti tai aiempi syvän laskimon tromboflebiitti
- trombogeeninen valvulopatia
- trombogeeninen rytmihäiriö
- todettu tai oletettu rintasyöpä
- endometriumin syöpä tai muu todettu tai epäilty estrogeenille herkkä neoplasia
- diagnosoimaton verenvuoto emättimestä
- kolestaattinen raskauteen liittyvä keltaisuus tai keltaisuus ennen yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä
- maksa-adenooma tai karsinooma, tai aktiivinen maksasairaus, niin kauan kuin maksan toimintakokeiden arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- todettu tai oletettu raskaus
- pankreatiitti tai aiempi pankreatiitti, jonka yhteydessä todettu vakava hypertriglyseridemia

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Harmonet-tabletteja ei saa käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka sisältävät ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviriä ja dasabuviiria (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

VAROITUKSET

Harmonet-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 kehotettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Harmonet-valmisteen käyttö keskeyttää.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvä vaikeiden kardiovaskulaaristen hättävien vaikutusten riski kasvaa iän ja runsaan tupakoinnin myötä (vähintään 15 savuketta päivässä) ja on melko huomattava yli 35-vuotiailla naisilla. Siksi naisia, jotka käyttävät yhdistelmäehkäisytabletteja, on vakavasti kehotettava lopettamaan tupakointi.

1. Laskimo- ja valtimotromboosi ja tromboembolia

Laskimotromboem bolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboem bolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pienin VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Harmonet-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Harmonet-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.**

Käytettäessä estrogeeni/progestiini-yhdistelmää tulee potilaalle määrätä hoito, joka sisältää estrogeenia mahdollisimman vähän ja progestiinia, joka on todettu luotettavaksi ja joka vastaa potilaan tarpeita.

Jos potilas ei ole aiemmin saanut yhdistelmäehkäisytabletteja, hänelle tulee aluksi määrätä valmiste, joka sisältää alle 50 µg estrogeenia.

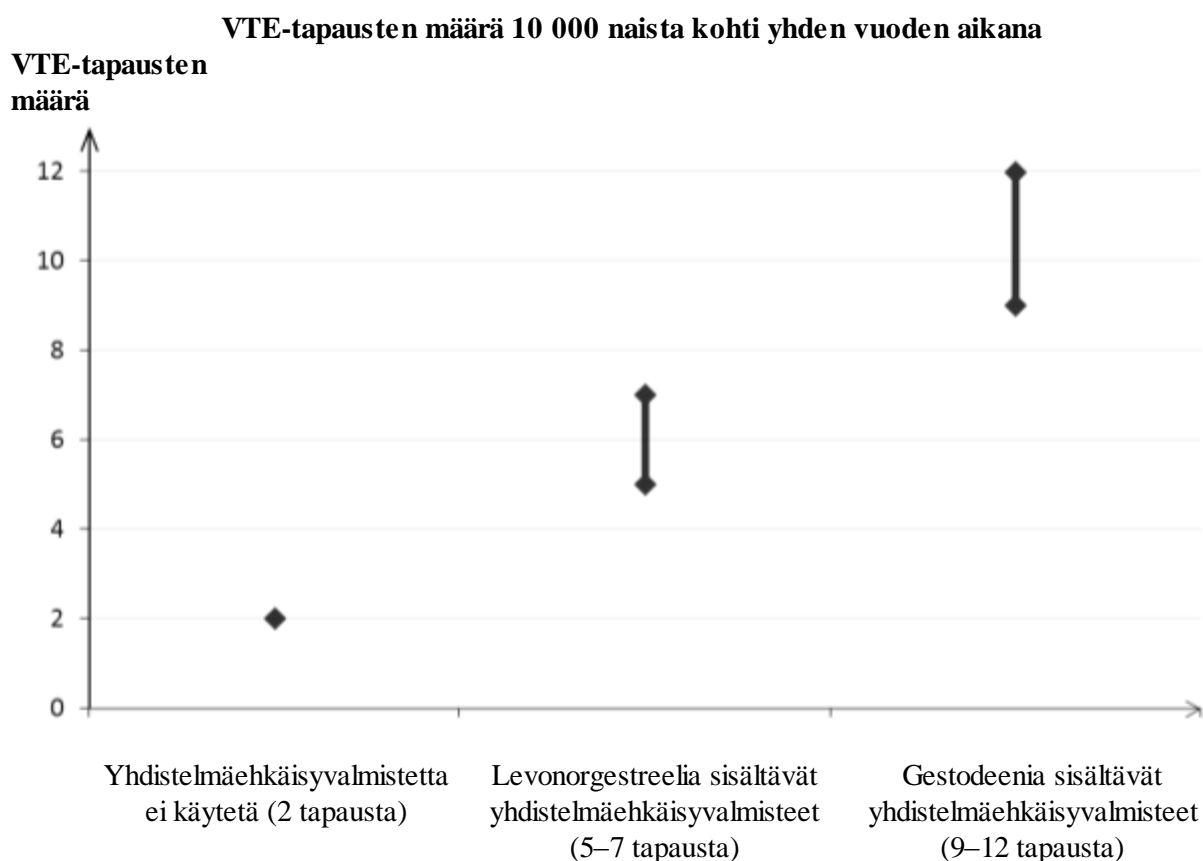
Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä).

Arviolta noin 9–12 naiselle¹ 10 000:sta, jotka käyttävät gestodeenia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6².

¹ Ilmaantuvuus arvioitiin kaikista epidemiologisista tutkimustuloksista vertaamalla eri valmisteiden suhteellisia riskejä levonorgestreelia sisältäviin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin.

² 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.

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.



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

Laskimotromboemolian riskitekijät

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

Harmonet-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: Laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.

<p>Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma</p> <p>Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä</p>	<p>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.</p> <p>Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Harmonet-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.</p>
<p>Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)</p>	<p>Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.</p>
<p>Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet</p>	<p>Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia</p>
<p>Ikääntyminen</p>	<p>Erityisesti yli 35 vuoden ikä</p>

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

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

Laskimotromboemبولian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoemبولia)

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.

Keuhkoemبولian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea pyöritys 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. hengitystieinfektioksi).

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.

Valtimotromboembolian (ATE) riski

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

Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboembolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Harmonet-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboemboliariskin (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: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehoitettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	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 häirtäytymisiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

Valtimotromboembolian (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 pyörtäminen, 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.

2. Sukupuolielinten kasvaimet

Kohdunkaulan syöpä

Kohdunkaulan syövän tärkein riskitekijä on pysyvä ihmisen papilloomavirusinfektio.

Eräiden tutkimusten mukaan yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt kohdunkaulan intraepiteelineoplasian tai invasiivisen kohdunkaulan syövän riski joillakin naisryhmillä. Edelleen on kuitenkin erimielisyyttä siitä, missä määrin tämä voi johtua sukupuolikäyttäytymisen eroista ja muista tekijöistä. Jos kyseessä on diagnosoimaton emätinverenvuoto, asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet ovat aiheellisia.

Rintasyöpä

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että rintasyöpädiagnoosin riski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24) yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä verrattuna niihin, jotka eivät ole koskaan käyttäneet niitä. Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Tutkimukset eivät todista syy-yhteyttä. Havaittu riskin suureneminen saattaa johtua rintasyövän varhaisemmasta toteamisesta yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä seurauksena säännöllisestä kliinisestä seurannasta, yhdistelmäehkäisytablettien biologisesta vaikutuksesta tai molemmista. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien lisääntyminen nykyisin ja äskettäin yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneillä on pieni suhteessa rintasyövän elinikäiseen riskiin. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä diagnosoidut rintasyövät ovat kliinisesti yleensä vähemmän edenneitä kuin ehkäisytabletteja käyttämättömillä.

3. Maksan neoplasia / maksasairaus

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön voi erittäin harvinaisissa tapauksissa liittyä hyvänlaatuisten maksakasvaimien esiintymistä ja vieläkin harvemmin pahanlaatuisten maksasolukasvainten esiintymistä. Riski vaikuttaa suurenevan yhdistelmäehkäisytablettien käyttöajan pidentyessä. Hyvänlaatuisen maksakasvaimen repeämä voi aiheuttaa kuolemaan johtavan vatsansisäisen verenvuodon.

Tämä tila kehittyy yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana todennäköisemmin naisille, joilla on ollut kolestaasi liittyen yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön tai raskauteen. Jos näille naisille määrätään yhdistelmäehkäisytabletteja, heitä tulee seurata tarkoin ja jos tila uusiutuu yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee lopettaa.

Maksasoluvaurioita on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Aikaisessa vaiheessa todettu lääkkeeseen liittyvä maksasoluvaurio ja tabletin käytön lopettaminen voi lieventää hepatotoksisuuden vaikeusastetta. Jos potilaalla todetaan maksasoluvaurio, hänen tulee lopettaa yhdistelmäehkäisytablettien käyttö heti, ottaa käyttöönsä ei-hormonaalinen ehkäisyttapa ja keskustella lääkärin kanssa.

Maksatoiminnan akuutti tai krooninen häiriö saattaa vaatia yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamista, kunnes maksatoiminta on normalisoitunut.

4. Silmävauriot

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä on raportoitu verkkokalvotromboosia, joka on voinut johtaa osittaiseen tai täydelliseen näönmenetykseen. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee keskeyttää ja oireiden syy on selvitettävä erityisesti, jos on viitteitä seuraavista oireista; näköhäiriö, proptoosi tai diplopia, papilledema tai retinan verisuonivauriot.

5. Sappirakko

Aiempien tutkimusten mukaan yhdistelmäehkäisytablettien ja estrogeenien käyttäjillä on lisääntynyt suhteellinen elinikäinen sappirakkoleikkauriski. Tuorempien tutkimusten mukaan kuitenkin sappirakon sairauden saamisen suhteellinen riski yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on vähäinen.

6. Verenpaine

Kohonnutta verenpainetta on raportoitu esiintyvän naisilla, jotka käyttävät yhdistelmäehkäisytabletteja. Jos naisella on ollut hypertensio tai siihen liittyvä tauti tai munuaissairaus, häntä tulee kehottaa käyttämään muuta ehkäisykeinoja. Jos hypertensiiviselle naiselle määrätään yhdistelmäehkäisytabletteja, häntä tulee seurata huolellisesti ja jos verenpaine nousee merkittävästi, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee lopettaa (ks. 4.3 Vasta-aiheet). Useimmilla naisilla kohonnut verenpaine normalisoituu yhdistelmäehkäisytablettien käytön päätyttyä eikä hypertensio esiintymisessä ole eroa yhdistelmäehkäisytabletteja joskus käyttäneillä ja ei koskaan käyttäneiden välillä.

7. Migreeni/päänsärky

Migreenin paheneminen tai päänsärlyn ilmaantuminen toistuvana, itsepintaisena tai vaikeana vaatii yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamista ja syyn arviointia.

Migreeniä sairastavilla (erityisesti migreeniä auralla) yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä saattaa olla suurentunut aivohalvausriski.

8. Immuunijärjestelmä

Angioedeema

Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita, varsinkin naisilla, joilla on perinnöllinen angioedeema.

KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT VAROTOIMET

1. Lääkärintarkastus ja seuranta

Ennen Harmonet-valmisteen käytön aloittamista tai 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 Harmonet-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.

2. Vaikutukset hiilihydraatti- ja rasva-aineenvaihduntaan

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on ilmoitettu glukoosi-intoleranssia. Naisia, joilla on heikentynyt glukoosintoleranssi tai sairastavat diabetes mellitusta tulee seurata tarkoin yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Pienellä osalla naisista esiintyy haitallisia rasva-aineenvaihdunnan muutoksia ehkäisytablettien käytön aikana. Ei-hormonaalista ehkäisyä tulee harkita naisilla, joilla on kontrolloimaton dyslipidemia. Pienelle osalle naisista kehittyy pysyvä hypertriglyseridemia yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Plasman triglyseridien nousu saattaa aiheuttaa haimatulehdusta tai muuta komplikaatiota.

Seerumin HDL-pitoisuuden pienenemistä on ilmoitettu useiden progestiini-valmisteiden käytön yhteydessä. Koska estrogeeni lisää HDL-kolesterolin määrää, yhdistelmäehkäisytablettien kokonaisvaikutus riippuu estrogeeni- ja progestiiniannosten välisestä tasapainosta ja ehkäisyvalmisteessa käytettyjen progestiinien ominaisuuksista ja kokonaisuudesta. Kummankin hormonin määrä tulee ottaa huomioon yhdistelmäehkäisytablettia valitessa.

Hyperlipidemiapotilaita tulee seurata tarkoin yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

3. Emätinverenvuoto

Läpäisyvuotoa ja tiputtelua ilmenee joskus yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, etenkin kolmen ensimmäisen käyttökuukauden aikana. Progestiinin tyyppi ja annoskoko voivat vaikuttaa tähän.

Hormoneihin liittymättömät syyt tulee ottaa huomioon ja mahdollinen maligniteetti tai raskaus on poissuljettava. Mikäli kyseessä ei ole sairaus, yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkaminen tai vaihto toiseen valmisteeseen voi ratkaista ongelman.

Joillakin naisilla tyhjennysvuoto saattaa jäädä tulematta tablettitaun aikana. Jos yhdistelmäehkäisytabletit on otettu ohjeiden mukaan raskauden mahdollisuus on epätodennäköinen. Mikäli yhdistelmäehkäisytabletteja ei kuitenkaan ole otettu ohjeiden mukaisesti ennen ensimmäistä tyhjennysvuodon poisjäämistä tai jos kaksi peräkkäistä tyhjennysvuotoa jää tulematta, tablettien otto tulee keskeyttää ja siirtyä hormonittomaan ehkäisymenetelmään, kunnes raskauden mahdollisuus on poissuljettu. Joillakin naisilla voi ehkäisytablettien käytön lopettamisen jälkeen ilmetä amenorreaa (mahdollisesti myös anovulaatiota) tai oligomenorreaa etenkin, jos sitä on esiintynyt aiemmin.

4. Maksa

Akuutti tai krooninen maksan toimintahäiriö voi vaatia yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamista, kunnes maksan toiminta normalisoituu. Steroidihormonit voivat metaboloitua huonosti potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa.

5. Masennus

Jos yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä ilmenee merkittävä masennus, tulee lääkitys lopettaa ja siirtyä toiseen ehkäisymenetelmään, jotta saadaan selville oireen yhteys lääkitykseen. Henkilöitä, jotka ovat aiemmin sairastuneet masennukseen, on seurattava huolellisesti ehkäisytablettien käytön aikana ja valmisteen käyttö on keskeytettävä masennuksen uusiutessa.

6. Folaattipitoisuudet

Seerumin folaattipitoisuudet voivat laskea yhdistelmäehkäisytablettien käytön seurauksena. Lasku voi olla kliinisesti merkitsevä, jos nainen tulee raskaaksi heti yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisen jälkeen.

7. Nesteretentio

Yhdistelmäehkäisytabletteja on määrättävä harkiten potilaille, joilla nesteretentio voi huonontaa vointia.

8. Muut

Ripuli ja/tai oksentelu voi heikentää hormonien imeytymistä ja aiheuttaa seerumipitoisuuksien laskun.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tule käyttää samanaikaisesti Harmonet-valmisteen kanssa. Mäkikuisma voi aiheuttaa valmisteen vaikuttavien aineiden plasmapitoisuuksien laskun ja vaikutuksen heikentymisen (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset).

ALAT-arvon kohoaminen

Kun kliinisissä tutkimuksissa hepatiitti C virusinfektiota sairastavia potilaita hoidettiin lääkevalmisteilla, jotka sisälsivät ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviriä ja dasabuviiria joko yhdessä ribaviirin kanssa tai ilman, niin ALAT-arvo kohosi yli 5 kertaa viitealueen ylärajaa suuremmaksi merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä valmisteita kuten yhdistelmäehkäisytabletteja (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Henkilöillä, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi- tai fruktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasi vajaatoiminta, ei tule käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset

Etinyyliestradiolin ja muiden aineiden väliset yhteisvaikutukset voivat johtaa seerumin etinyyliestradiolipitoisuuden laskuun tai kohoamiseen.

Seerumin etinyyliestradiolipitoisuuden pieneneminen saattaa lisätä läpäisyvuotoja, kuukautisten epäsäännöllisyyttä ja vähentää yhdistelmäehkäisytabletin tehoa.

Jos etinyyliestradiolin kanssa käytetään valmisteita, jotka voivat pienentää etinyyliestradiolin pitoisuutta plasmassa, on suositeltavaa käyttää ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää (kuten kondomia tai spermisidiä) säännöllisen Harmonet-valmisteen käytön lisäksi. Mikäli valmisteita joudutaan käyttämään pitkäaikaisesti, eivät yhdistelmäehkäisytabletit ole ensisijainen ehkäisymenetelmä.

Kun plasman etinyyliestradiolin pitoisuutta alentavien valmisteiden käyttö on lopetettu, on suositeltavaa käyttää ei-hormonaalista lisäehkäisyä vähintään 7 päivää. Lisäehkäisyä on hyvä käyttää pidempään, mikäli lopetettu valmiste on indusoinut maksan mikrosomaalisia entsyymejä ja siten pienentänyt seerumin etinyyliestradiolipitoisuutta. Entsyymi-induktio voi kestää useampia viikkoja riippuen annoksesta, käytön kestosta ja indusoivan aineen eliminaationopeudesta.

Esimerkkejä aineista, jotka voivat laskea seerumin etinyyliestradiolipitoisuutta:

- Aine, joka vähentää maha-suolikanavan läpikulkuaikaa.
- Aine, joka indusoi maksan mikrosomaalisia entsyymejä, kuten rifampisiini, rifabutiini, barbituraatit, primidoni, fenylibutatsoni, fenytoiini, deksametasoni, griseofulviini, topiramaatti, eräät proteaasin estäjät ja modafiniili.

- Ritonaviiri (mahdollisesti indusoimalla maksan mikrosomaalisia entsyymejä)

Esimerkkejä aineista, jotka voivat nostaa seerumin etinyliestradiolipitoisuutta:

- Atorvastatiini
- Kilpailevat inhibiittorit etinyliestradiolin metaboloituessa sulfaatiksi gastrointestinaalisessa seinämässä, kuten askorbiinihappo (C-vitamiini) ja parasetamoli.
- Sytokromi P 450 3A4-isoentsyymien estäjät, kuten indinaviiri, flukonatsoli ja troleandomysiini.

Troleandomysiini voi lisätä maksansisäisen kolestaasin riskiä, jos sitä käytetään yhdessä yhdistelmäehkäisytablettien kanssa.

Etinyliestradioli voi vaikuttaa muiden lääkeaineiden metaboliaan inhiboimalla maksan mikrosomaalisia entsyymejä tai indusoimalla niiden hepaattista konjugoitumista, erityisesti glukuronidaatiota. Pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi siis joko nousta (esim. syklosporiini, teofylliini, kortikosteroidit) tai laskea (esim. lamotrigiini).

Hormonaalisen ehkäisyvalmisteen aloittaminen lamotrigiinia käyttävälle naiselle voi alentaa lamotrigiinin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen antikongulsiivista tehoa. Ehkäisyvalmisteen lopettaminen saattaa vastaavasti nostaa lamotrigiinin pitoisuutta plasmassa.

Yhdessä flunaritsiinihoidon kanssa ehkäisytablettien käytön on ilmoitettu suurentavan galaktorrean riskiä.

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä titsanidiinia oraalista ehkäisyvalmistetta käyttäville. Oraaliset etinyliestradiolia ja gestodeenia sisältävät ehkäisytabletit suurentavat kliinisesti merkittävässä määrin titsanidiinin pitoisuutta plasmassa ja lisäävät sen vaikutusta.

Samanaikaisesti muihin lääkehoitoihin tulee tutustua, jotta mahdolliset yhteisvaikutukset voidaan tunnistaa.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tule käyttää samanaikaisesti tämän lääkevalmisteen kanssa, koska se saattaa heikentää lääkkeen ehkäisytehoa. Lämpäisyvuotoa ja ei-toivottuja raskauksia on raportoitu. Tämä johtuu mäkikuisman metaboliaentsyymejä indusoivasta vaikutuksesta ja vaikutus voi kestää 2 viikkoa mäkikuisman hoidon lopettamisen jälkeen.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Ombitasviiriä/paritapreviiriä/ritonaviiriä ja dasabuviiriä joko yhdessä ribaviirin kanssa tai ilman sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa ALAT-arvon kohoamisen riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Tämän vuoksi Harmonet-valmisteen käyttäjän tulee siirtyä käyttämään muuta ehkäisy menetelmää (esim. pelkkää progestiinia sisältävää ehkäisyvalmistetta tai ei-hormonaalista menetelmää) ennen kun hän aloittaa edellä mainitun yhdistelmähoidon. Harmonet-tablettien käyttö voidaan aloittaa uudestaan 2 viikon kuluttua ko. yhdistelmähoidon lopettamisen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Raskaus

Jos henkilö tulee raskaaksi yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, niiden käyttö tulee lopettaa. Ei ole olemassa vakuuttavaa näyttöä siitä, että yhdistelmäehkäisytablettien sisältämä estrogeeni ja progestiini aiheuttaisivat vaurioita kehittyvälle sikiölle, jos ehkäisytabletteja otetaan vahingossa raskauden varhaisvaiheessa.

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

Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa imettämiseen, sillä ne vähentävät rintamaidon määrää ja muuttavat sen koostumusta. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä ei suositella ennen kuin lapsi on kokonaan vieroitettu rintaruokinnasta. Pieniä määriä ehkäisytablettien steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon. Joitakin lapsen kohdistuneita haittavaikutuksia on raportoitu, mm. keltaisuutta ja rintojen suurenemista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön on liittynyt seuraavien tapahtumien suurentunut riski:

- 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.
- kohdunkaulan epiteelin atypia (CIN) ja kohdunkaulasyöpä
- rintasyöpädiagnoosi
- hyvänlaatuiset maksakasvaimet (esim. fokaalinen nodulaarinen hyperplasia ja maksa-adenooma).

Muita mahdollisia haittavaikutuksia yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä:

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)
Psyykkiset häiriöt	Mielialamuutokset, mukaan lukien masennus, libidon muutokset		
Sukupuolielimet	Muutokset kuukautisissa, tiputtelu- ja läpäisyvuotoja, rintakipua, rintojen arkuus, rintojen kasvu, sekreetio, dysmenorrea, muutokset kohdunkaulan ektropiumissa ja sekreetiossa, amenorrea		
Hermosto	Päänsärky, mukaan lukien migreeni, hermostuneisuus, huimaus		Korean paheneminen
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu	Vatsakouristuksia, turvotuksia	Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, maksa-adenooma, hepatosellulaarinen karsinooma, tulehduksellinen suolistosairaus (yleisyys tuntematon) (Crohnin tauti, haavainen koliitti)
Iho	Akne	Ihottuma, kloasma (melasma) joka voi jäädä pysyväksi, hirsutismi, alopesia	Erythema nodosum, erythema multiforme
Infektiot	Vaginiitti, mukaan lukien kandidiaasi		

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet			maksasolukarsinooma
Yleisoireet	Nesterentio/turvotus		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Muuttunut ruokahalu (heikentynyt tai parantunut)	Glukoosi-intoleranssi, porfyrian paheneminen
Verisuonisto			Suonikohjujen paheneminen, laskimo- tai valtimotromboembolia
Maksa ja sappi			Koles taattista keltaisuutta, sappi-rakkosairauksia, mukaan lukien sappikivi. Maksasoluvaurio (yleisyys tuntematon) esim. hepatiitti, poikkeava maksatoiminta
Immuuni-järjestelmä			Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot mukaan lukien hyvin harvinaisia urtikariatapauksia, angioedeema ja vaikeita reaktioita hengitys- ja verenkiertojärjestelmässä, SLE:n (systemic lupus erythematosus) paheneminen
Silmät			Piilolinssien sopimattomuus, näköhermon tulehdus, retinaalinen vaskulaarinen tromboosi
Munuaiset ja virtsatiet			Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä
Tutkimukset	Painonmuutokset (nousu tai lasku)	Verenpaineen nousu, muutoksia seerumin lipidipitoisuuksissa mukaan lukien hypertriglyseridemia	Seerumin folaattipitoisuuksien aleneminen

Näköhermon tulehdus saattaa johtaa osittaiseen tai täydelliseen näönmenetykseen.

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat pahentaa olemassa olevaa sappirakkosairautta ja saattavat nopeuttaa tämän sairauden kehitystä aiemmin oireettomilla naisilla.

Yhdistelmäehkäisyhoito saattaa alentaa seerumin folaattipitoisuutta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oraalisten ehkäisyvalmisteiden yliannostukseen liittyneitä oireita on raportoitu aikuisilla ja lapsilla. Tällaisia ovat pahoinvointi, oksentelu, rintojen arkuus, huimaus, vatsakipu, uneliaisuus/väsymys, tyhjennysvuoto. Antidoottia ei ole ja jatkohoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: G03AA10.

Yhdistelmäehkäisytablettien vaikutus perustuu gonadotropiinien erityksen estoon. Tämä johtaa ovulaation estoon, mutta se aiheuttaa myös muutoksia kohdunkaulaeritteessä (vaikeuttaen siittiöiden pääsyä kohtuun) ja kohdun limakalvossa (pienentäen hedelmöityneen munasolun kiinnittymisen todennäköisyyttä).

Oikein ja säännöllisesti käytettäessä yhdistelmätablettien ehkäisytehon pettämisen todennäköisyys on 0,1 %. Kaikentyyppisten ehkäisytablettien ehkäisytehon pettämisen todennäköisyys on tyyppillisessä käytössä 5 %. Useimpien ehkäisyvälineiden luotettavuus riippuu käytön säännöllisyydestä. Ehkäisytehon pettäminen on todennäköisempää silloin, kun tabletteja jää ottamatta.

5.2 Farmakokinetiikka

Gestodeeni

Imeytyminen

Suun kautta annettaessa gestodeeni imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Seerumin huippupitoisuus, n. 2-4 ng/ml, saavutetaan noin tunnin kuluttua kerta-annoksen ottamisesta. Biologinen hyötyosuus on noin 99 %.

Jakautuminen

Gestodeeni sitoutuu seerumin albumiiniin ja sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Vain 1-2 % lääkkeen kokonaispitoisuudesta seerumissa on vapaan steroidin muodossa, 50-70 % sitoutuu spesifisesti SHBG:hen. Etinyliestradiolin aiheuttama SHBG:n lisääntyminen vaikuttaa gestodeenin sitoutumiseen seerumin proteiineihin siten, että SHBG:hen sitoutuva fraktio suurenee ja albumiiniin sitoutuva fraktio pienenee. Gestodeenin jakautumistilavuus on 0,7-1,4 l/kg.

Biotransformaatio

Gestodeeni metaboloituu täydellisesti steroidiaineenvaihdunnan tunnettuja reittejä pitkin. Keskimääräinen metabolinen puhdistuma seerumista on 0,8-1,0 ml/min/kg. Kun gestodeenia annettiin kerta-annoksena yhtä aikaa etinyliestradiolin kanssa, suoria interaktioita ei havaittu.

Eliminaatio

Gestodeenin pitoisuudet seerumissa vähenevät kahdessa vaiheessa. Terminaalille eliminaatiovaiheelle on tyyppillistä 12-20 tunnin puoliintumisaika. Gestodeeni erittyy vain metaboloituneessa muodossa virtsaan ja sappeen (suhteessa 6:4). Metaboliittierityksen puoliintumisaika on n. 1 vuorokausi.

Vakaa tila

Gestodeenin farmakokinetiikkaan vaikuttaa SHBG-pitoisuus, joka noin kolminkertaistuu annettaessa gestodeenia samaan aikaan etinyyliestradiolin kanssa. Päivittäisen annon myötä lääkkeen pitoisuus seerumissa noin kolmin- tai nelinkertaistuu ja vakaa tila saavutetaan hoitosyklin jälkimmäisen puoliskon aikana.

EtinyyliestradioliImeytyminen

Suun kautta annettaessa etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Seerumin huippupitoisuus, n. 30-80 pg/ml, saavutetaan 1-2 tunnin kuluessa. Presysteemisestä konjugaatiosta ja alkureitin aineenvaihdunnasta johtuen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on n. 60 %.

Jakautuminen

Etinyyliestradioli sitoutuu voimakkaasti, mutta ei spesifisesti seerumin albumiiniin (n. 98,5 %) ja lisää SHBG:n pitoisuutta seerumissa. Jakautumistilavuudeksi määritettiin n. 5-18 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyyliestradioli konjugoituu presysteemisesti sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta, mutta tällöin muodostuu erilaisia hydroksyloituneita ja metyloituneita metaboliitteja ja nämä esiintyvät vapaina metaboliitteina ja glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina. Metabolinen puhdistuma on n. 5-13 ml/min/kg.

Eliminaatio

Etinyyliestradiolin pitoisuudet seerumissa vähenevät kahdessa vaiheessa, terminaaliseen eliminaatiovaiheelle on tyypillistä n. 16–24 tunnin puoliintumisaika. Etinyyliestradioli erittyy vain metaboloituneessa muodossa virtsaan ja sappeen (suhteessa 4:6). Metaboliittierityksen puoliintumisaika on n. 1 vuorokausi.

Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan 3–4 päivän kuluttua ja lääkkeen pitoisuudet seerumissa ovat 20 % suuremmat kuin kerta-annoksen annon jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT**6.1 Apuaineet**Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Povidoni K-25
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Sakkarooosi
Povidoni K-90
Makrogoli
Kalsiumkarbonaatti
Talkki
Montaaniglykolivaha (Vaha E)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Sisäpakkaus

Al/PVC-läpipainopakkaus alumiinisuoja pussissa. Pakkaus sisältää myös silikageelikuivausainepussin.

Pakkaus koot

21, 3x21 tai 6x21 tablettia sisältävä kalenteripakkaus

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12110

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.2.1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.6.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.5.2018