

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mercilon tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 150 mikrogrammaa desogestreelia ja 20 mikrogrammaa etinyliestradiolia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi < 80 mg
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Tabletit ovat pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm. Toisella puolella merkintä TR ja sen alapuolella 4, toisella Organon*.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tabletteja otetaan yksi päivässä 21 perättäisen päivän ajan. Ennen uuden pakkauksen aloittamista pidetään tablettien ottamisessa 7 päivän tauko, jonka aikana tulee tyhjennysvuoto. Vuoto alkaa yleensä 2–3 päivän kuluttua viimeisen tabletin ottamisesta ja saattaa kestää seuraavan pakkauksen aloittamiseen saakka.

Pediatriset potilaat

Mercilon-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole tutkittu.

Antotapa

Suun kautta.

Miten Mercilon-tabletteja otetaan

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kera.

Mercilon-tablettien käytön aloittaminen

Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä [kuluneen kuukauden aikana]

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (ensimmäisenä vuotopäivänä). Tablettien käyttö voidaan aloittaa myös 2.–5. vuotopäivänä, mutta tällöin suositellaan

lisäksi jonkin estemenetelmän käyttöä ensimmäisen kierron 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

Vaihto Mercilon-valmisteeseen yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytablettista, emätinrenkaasta tai ehkäisylaastarista)

Mercilon-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisyvalmisteen viimeisen vaikuttavaa ainetta sisältävän tabletin ottoa seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemman yhdistelmäehkäisyvalmisteen tavanomaista tablettitaukoa tai lumetablettijaksoa seuraavana päivänä. Jos on käytetty emätinrenkasta tai ehkäisylaastaria, Mercilon-tablettien ottaminen tulee aloittaa mieluiten poistospäivänä, mutta viimeistään silloin kun seuraava emätinrenkas tai ehkäisylaastari olisi otettu käyttöön.

Mikäli nainen on käyttänyt aiempaa ehkäisymenetelmäänsä johdonmukaisesti ja oikein, ja on kohtuullisen varmaa, ettei hän ole raskaana, voi hän siirtyä käyttämään Mercilon-tabletteja myös syklin minä tahansa muuna päivänä.

Aiemman ehkäisymenetelmän hormoniton ajanjakso ei saa koskaan ylittää sen suositeltua pituutta.

Kaikkia ehkäisymenetelmiä (ehkäisylaastari, emätinrenkas) ei ehkä ole markkinoilla kaikissa EU-maissa.

Vaihto Mercilon-valmisteeseen pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä (IUS)

Minipillereistä voidaan siirtyä käyttämään Mercilon-tabletteja koska tahansa, (implantaatista tai IUS:stä sen poistopäivänä ja injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä), mutta käyttäjää tulee kehottaa käyttämään lisäksi jotain estemenetelmää ensimmäisen kierron 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 tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, tulee ensimmäisen kierron 7 ensimmäisen tablettipäivän aikana käyttää lisäksi jotain estemenetelmää. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskaus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisyvalmisteen 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-aiivolisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

Viikko 1

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

Viikko 2

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

Viikko 3

Valmisteen ehkäisyteho on uhattuna, koska tablettitauko on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla annostusta. Alla olevien ohjeiden mukaan toimimalla lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos tabletteja ei ole otettu ohjeiden mukaan, käyttäjää on neuvottava toimimaan alla olevan ensimmäisen ohjeen mukaan ja käyttämään lisäksi jotain estemenetelmää 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 pakkauksen tabletit loppuvat, niin että tablettien ottamisen väliin ei jää taukoa. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Tablettien ottaminen käytössä olleesta pakkauksesta voidaan myös lopettaa. Tällöin tulee pitää 7 päivän tablettitauko, mukaan lukien ne päivät, jolloin tabletit on unohdettu ottaa, ja sen jälkeen aloitetaan tablettien ottaminen uudesta läpipainopakkauksesta.

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

Ohjeet ruuansulatuselimistön häiriöiden varalle

Jos esiintyy vakavia ruuansulatuselimistön häiriöitä, imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja lisäehkäisyä tarvitaan.

Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita (kohta 4.2). Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikatauluaan, hänen on otettava tarvittavat ylimääräiset tabletit toisesta läpipainopakkauksesta.

Kuukautisten alkamispäivän muuttaminen

Valmistetta ei ole tarkoitettu kuukautisten siirtämiseen. Jos näin kuitenkin poikkeustapauksessa halutaan tehdä, voidaan kuukautisia siirtää aloittamalla uusi Mercilon läpipainopakkaus heti edellisen loputtua ilman taukoa. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, kuitenkin enintään toisen pakkauksen loppumiseen saakka. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Mercilonin säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan tavanomaisen 7 päivän tablettitauon jälkeen. Jos nainen haluaa muuttaa kuukautisten alkamispäivää nykyisestä joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan neuvoa lyhentämään seuraavaa tablettitaukoa niin monella päivällä kuin hän haluaa. Mitä lyhyempi tauko sitä suurempi riski, että tyhjennysvuotoa ei tule ja että toisen pakkauksen käytön aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava heti.

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - o laskimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - o tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktor V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - o suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)

- o useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboemبولian riski (ks. kohta 4.4)
- valtimotromboembolia tai sen riski
 - o valtimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. *angina pectoris*)
 - o aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - o tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokystinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardiolipiinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
 - o anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
 - o 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.
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt haimatulehdus, jos siihen liittyy/liittyi vakava hypertriglyseridemia.
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt vaikea maksasairaus, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi.
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain.
- Todetut tai epäillyt maligniteetit, joihin sukupuolihormonit vaikuttavat (esim. sukupuolielinten tai rintojen maligniteetit).
- Kohdun limakalvon hyperplasia.
- Vaginaverenvuoto, jonka syytä ei ole selvitetty.
- Todettu tai epäilty raskaus.
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Mercilon on vasta-aiheinen käytettäessä samanaikaisesti ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri-yhdistelmää ja dasabuviiria sisältäviä lääkkeitä tai glekapreviiri/pibrentasviiri-yhdistelmää sisältäviä lääkkeitä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Mercilon-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 Mercilon-valmisteen käyttöä keskeyttää.

1. Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemبولian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemبولian (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 Mercilon-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienemmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Mercilon-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.**

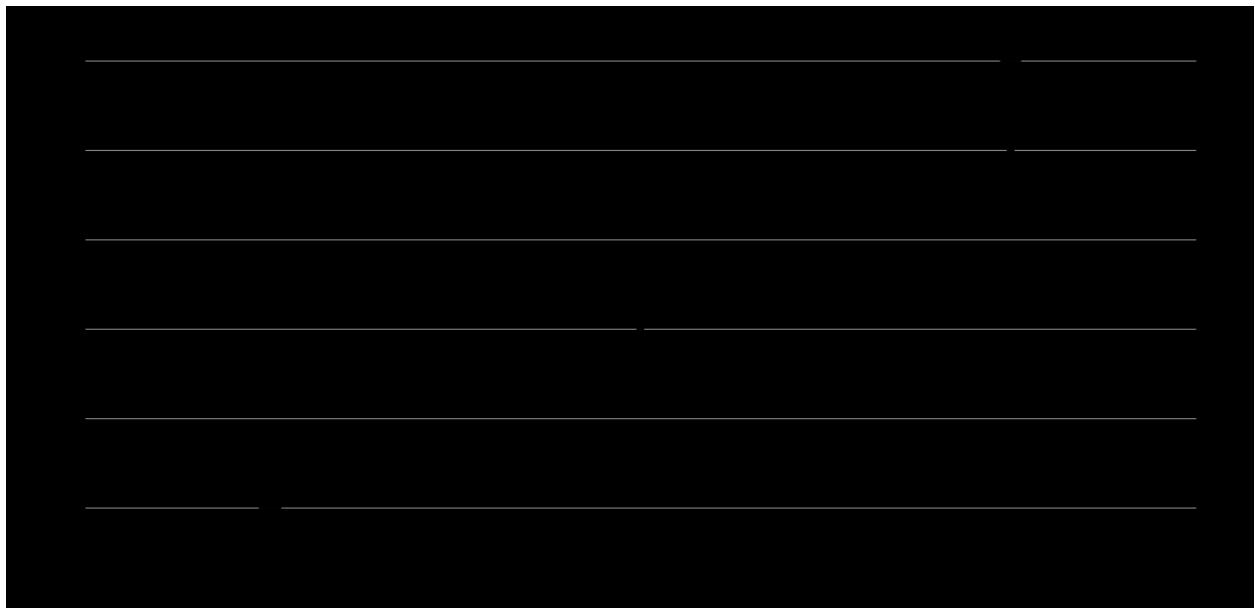
Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä).

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

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



Yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei käytetä (2 tapausta)

Levonorgestreelia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet (5–7 tapausta)

Desogestreelia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet (9–12 tapausta)

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

Laskimotromboemolian riskitekijät

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

Mercilon-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).

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.

Taulukko: Laskimotromboemboolian (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.
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 raskaudenehkäisy menetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Mercilon-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 laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Eryisesti 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 pyöräytyys 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.

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 yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Mercilon-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 yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston haittatapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokystinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemia 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 pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.
- Ohimenevät oireet viittaavat siihen, että tapahtuma on ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Sydäninfarktтин 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. Kasvaimet

- Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että pitkäaikainen yhdistelmäehkäisytablettien käyttö lisää kohdunkaulan syövän riskiä potilailla, joilla on ihmisen papilloomavirus (HPV) infektio. Kuitenkin on vielä epäselvää, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät (esim. erot sukupuolikumppanien määrissä tai estemenetelmien käytössä).
- Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien tämänhetkisten käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24) ja että tämä suurentunut riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön loputtua. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, tällä hetkellä yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyövän kokonaisriskiin. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä kausaalisuudesta. 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 käyttämättömillä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.
- Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä on raportoitu harvoin hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat aiheuttaneet hengenvaarallisia vatsaontelon sisäisiä verenvuotoja. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

3. ALAT-arvon kohoaminen

- Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri ja dasabuviiri (ribaviriinin kanssa tai ilman), naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää lääkitystä, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita, transaminaasiarvo (ALAT) kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Myös glekapreviiri/pibrentasviiri-yhdistelmä saaneista potilaista naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää lääkitystä, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita, todettiin ALAT-arvon kohoamista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

4. Muut tilat

- Hypertriglyseridemia tai sen esiintyminen suvussa voi suurentaa haimatulehduksen riskiä yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä.
- Eksogeeniset estrogeenit voivat aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen tai hankinnaisen angioedeeman oireita.
- Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä, mutta kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön ja kliinisen hypertension välistä yhteyttä ei ole vahvistettu. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa kliinisesti merkittävästi yhdistelmäehkäisyvalmisteen 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 sekä raskauden että yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttöön ei ole vakuuttavaa näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivimuodostus, porfyria, SLE, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema.
- Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö on lopetettava, jos raskausaikana ensi kertaa ilmennyt tai aiempaan sukupuolihormonien käyttöön liittynyt kolestaattinen keltaisuus uusiutuu.
- Vaikka yhdistelmäehkäisyvalmisteet voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukoosinsietoon, yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttäviä diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti.
- Crohnin tauti ja colitis ulcerosa on yhdistetty yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttöön.
- Maksaläiskiä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskiin taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettiäteilyaltistusta yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön aikana.
- Yksi Mercilon-tabletti sisältää < 80 mg laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinaisia perinnöllisiä ongelmia kuten galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosigalaktoosin imeytymishäiriö ja jotka noudattavat laktoositonta ruokavaliota, tulee ottaa tämä määrä huomioon.
- 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.

Ehkäisymenetelmää valittaessa tulee kaikki yllämainittu ottaa huomioon

Lääkärintarkastus

Ennen Mercilon-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 lääkirintarkastus 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 Mercilon-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.

Tehon heikkeneminen

Esim. tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2), ruuansulatuselimistön häiriöt (ks. kohta 4.2) tai samanaikainen lääkitys, joka laskee etinyyliestradiolin tai etonogestreelin, desogestreelin aktiivisen metaboliitin, pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5) voivat heikentää Mercilon-valmisteen tehoa.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tulisi käyttää samanaikaisesti Mercilon-valmisteen kanssa, koska vaarana on vaikuttavien aineiden plasmapitoisuuksien laskeminen ja valmisteen ehkäisytehon huonontuminen (ks. kohta 4.5).

Syklikontrollin heikentyminen

Kaikki yhdistelmäehkäisyvalmisteet voivat aiheuttaa epäsäännöllisiä vuotoja (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 ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon. Asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet (mahdollisesti kohdun kaavinta) ovat indisoituja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huom: Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin tulee tutustua mahdollisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi.

Muiden lääkkeiden vaikutukset Mercilon-valmisteseen

Yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä mikrosomaalisia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450-entsyymiä (CYP) indusoivien lääkkeiden tai kasvirohdosvalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä sukupuolihormonien puhdistumaa, mikä voi johtaa läpäisyvuotoihin ja/tai ehkäisytehon pettämiseen.

Hoito

Entsyymi-induktio voidaan havaita jo muutaman hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio ilmenee yleensä muutaman viikon kuluessa. Lääkehoidon lopettamisen jälkeen entsyymi-induktion vaikutus voi kestää noin neljän viikon ajan.

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkkeitä tai kasvirohdosvalmisteita naisen tulee väliaikaisesti käyttää Mercilon-valmisteen lisäksi jotakin estemenetelmää tai valita jokin muu ehkäisykeino. Estemenetelmää on käytettävä samanaikaisesti käytettävän lääkityksen ajan sekä lisäksi 28 päivää lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Pitkäaikainen hoito

Käytettäessä pitkäkestoisesti maksan entsyymejä indusoivaa lääkitystä suositellaan muun luotettavan ei-hormonaalisen ja entsyymejä indusoimattoman ehkäisy menetelmän käyttöä.

Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia:

Mercilon-valmisteen puhdistumaa lisäävät aineet (entsyymi-induktio), esim.:

fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni, bosentaani, karbamatsepiini, rifampisiini, jotkut HIV-proteasiin estäjät (esim. ritonaviiri) ja ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. efavirentsi, nevirapiini) sekä mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, rifabutiini, felbamaatti, griseofulviini ja mäkikuismarohdosta sisältävät valmisteet.

Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia Mercilon-valmisteen puhdistumaan

Yhtäaikaaisesti hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa käytettynä monet HIV-proteasiin estäjiä (esim. nelfinaviiria) ja ei-nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (esim. nevirapiinia) sisältävät lääkeyhdistelmät ja/tai C-hepatiittiviruksen (HCV) hoitoon tarkoitetut yhdistelmät (esim. bosepreviiri, telapreviiri) voivat suurentaa tai pienentää progestiinin, mukaan lukien etonogestreelin, tai estrogeenin pitoisuutta plasmassa. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tämän vuoksi samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenvedo pitää tarkastaa potentiaalisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen lisäohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteasiin estäjää tai ei-nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee lisäksi käyttää lisäehkäisyä joltain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

Aineet, jotka vähentävät Mercilon-valmisteen puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit)

Entsyymi-inhibiittoreihin liittyvien mahdollisten interaktioiden kliininen merkitys on tuntematon. Voimakkaiden CYP 3A4-entsyymi-inhibiittoreiden (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini) tai kohtalaiden CYP 3A4-entsyymi-inhibiittoreiden (esim. flukonatsoli, diltiatseemi, erytromysiini) yhtäaikaainen käyttö voi nostaa estrogeenien tai progestiinin, mukaan lukien etonogestreelin, pitoisuutta plasmassa.

Etorikoksibin 60–120 mg päiväännoksen on havaittu nostavan etinyyliestradiolin plasmapitoisuutta 1,4–1,6-kertaiseksi käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteen kanssa, jotka sisältävät 0,035 mg etinyyliestradiolia.

Mercilon-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat muuttaa muiden lääkkeiden metaboliaa, jolloin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi joko nousta (esim. siklosporiini) tai laskea (esim. lamotrigiini).

Kliinisen tutkimustiedon perusteella etinyyliestradioli estää CYP1A2-substraattien puhdistumaa, joka johtaa heikkoon (mm. teofylliini) tai kohtalaiseen (mm. tisanidiini) nousuun näiden plasmapitoisuuksissa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmää ja dasabuviiria (ribaviriinin kanssa tai ilman) tai glekapreviiri/pibrentasviiri-yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa lisätä ALAT-arvon kohoamisriskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Tästä syystä Mercilon-käyttäjien on vaihdettava muuhun ehkäisy menetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään ehkäisyyn tai ei-hormonaalisiin menetelmiin) ennen tämän yhdistelmävalmisteen käytön aloittamista. Mercilon-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua tämän yhdistelmävalmisteen käytön lopettamisesta.

Laboratorioarvot

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Mercilon-tabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos Mercilon-tabletteja käyttävä nainen tulee raskaaksi, tablettien käyttö on lopetettava. Useimpien epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski ei kuitenkaan ole suurentunut ennen raskautta yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäneiden naisten lapsilla, kuten ei myöskään teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteita on käytetty tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa.

Kun Mercilon-valmisteiden käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemboolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mercilon-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on raportoitu myös muita haittavaikutuksia. Näitä ovat esimerkiksi hypertensio, hormoniriippuvaiset kasvaimet (esim. maksakasvaimet, rintasyöpä), maksaläiskät. Näitä haittavaikutuksia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Kaikkien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön voi liittyä emätinverenvuodon muutoksia etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Näitä voivat olla muutokset vuotofrekvenssissä (ei vuotoa, vuoto harvenee, tihenee tai on jatkuvaa), vuodon voimakkuudessa (vuoto vähenee tai lisääntyy) tai kestossa.

Mercilonin tai yleensä yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön mahdollisesti liittyvät haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa¹. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina: yleinen ($\geq 1/100$), melko harvinainen ($\geq 1/1000 - < 1/100$), harvinainen ($< 1/1000$) ja tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			yliherkkyysoireet	perinnöllisen tai hankinnaisen angioedeeman oireiden paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		nesteretentio		
Psyykkiset häiriöt	masennus,	libidon	libidon	

	mielialanvaihte lutt	heikkeneminen	voimistuminen	
Hermosto	päänsärky	migreeni		
Silmät			piilolinssien huono sieto	
Verisuonisto			laskimotromboembolia, valtimotromboembolia	
Ruoansulatuselimi stö	pahoinvointi, vatsakipu	oksentelu, ripuli		
Iho ja ihonalainen kudosis		ihottuma, urtikaria	erythema nodosum, erythema multiforme	
Sukupuolielimet ja rinnat	rintojen kipu ja aristus	rintojen suureneminen	vuoto emättimestä ja rinnoista	
Tutkimukset	painon nousu		painon lasku	

1 Taulukossa on käytetty soveltuvinta haittavaikutusta kuvaavaa MedRA -termiä. Synonyymejä ja oireeseen liittyviä tiloja ei ole lueteltu mutta ne tulee myös ottaa huomioon.

Yhteisvaikutukset

Läpäisyvuoto ja/tai ehkäisyn pettäminen saattavat johtua muiden lääkkeiden (entsyymi-indusorit) yhteisvaikutuksista hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet: ATC-koodi: G03AA09

Vaikutusmekanismi

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja kohdunkaulan liman koostumuksen muuttuminen. Raskauden ehkäisyn lisäksi yhdistelmäehkäisyvalmisteilla on useita myönteisiä vaikutuksia, joiden huomioon

ottaminen negatiivisten vaikutusten (ks. 4.4 Varoitukset ja 4.8 Haittavaikutukset) ohella voi olla hyödyllistä ehkäisymenetelmää valittaessa. Kuukautiskierto on säännöllisempi, kuukautisten yhteydessä on vähemmän kipuja ja vuoto on vähäisempää. Vuodon niukentuminen voi vähentää raudanpuutoksen esiintymistä. Tämän lisäksi suuriannoksisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden (50 mikrog etinyyliestradiolia) käytön yhteydessä on saatu näyttöä rintarauhasen fibrokystisten kasvainten, munasarjakystojen, sisäsynnytintulehduksen, kohdunulkaisen raskauden sekä kohdun limakalvosyövän- ja munasarjasyövän riskin pienenevästä. Pieniannoksisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden osalta tämä on vielä vahvistamatta.

Pediatriset potilaat

Kliinisiä tietoja turvallisuudesta ja tehosta alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Desogestreeli

Imeytyminen

Oraalisen annoksen jälkeen desogestreeli imeytyy nopeasti ja täydellisesti ja muuttuu etonogestreeliksi. Huippupitoisuus seerumissa, n. 2 ng/ml, saavutetaan noin 1,5 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta. Biologinen hyötyosuus on 62 - 81 %.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Vakaa tila

Etinyyliestradioli nostaa SHBG:n pitoisuuden 3-kertaiseksi, joka puolestaan vaikuttaa etonogestreelin farmakokineetiikkaan. Päivittäisessä käytössä lääkepitoisuus seerumissa nousee n. 2-3-kertaiseksi ja saavuttaa vakaan tilan syklin jälkipuoliskolla.

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Oraalisen annoksen jälkeen etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa noin 45 pg/ml, saavutetaan 1-2 tunnissa. Absoluuttinen hyötyosuus on presysteemisen konjugaation ja alkureitin metabolian seurauksena noin 60 %.

Jakautuminen

Etinyyliestradioli sitoutuu enimmäkseen (n. 98,5 %:sti), mutta ei spesifisesti seerumin albumiiniin ja nostaa seerumin SHBG-pitoisuutta. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 5 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyyliestradiolin presysteeminen konjugaatio tapahtuu sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa.

Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisella hydroksylaatiolla, mutta aineenvaihduntatuotteina syntyy suuri määrä hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja. Nämä ovat verenkierrassa vapaina tai konjugoituneena glukuronidiin tai sulfaattiin. Puhdistuma on noin 5 ml/min/kg.

In vitro, etinyyliestradioli on CYP2C19, CYP1A1 ja CYP1A2-entsyymien palautuva inhibiittori sekä CYP3A4/5, CYP2C8 ja CYP2J2-entsyymien mekanismiin perustuva inhibiittori.

Eliminaatio

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

Vakaa tila

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

vedetön kolloidinen piidioksidi
laktoosimonohydraatti
perunatärkkelys
povidoni
steariinihappo
all-*rac*-*alfa*-tokoferoli.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Herkkä valolle.
Herkkä kosteudelle.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC / alumiiniläpipainoliuskassa, joka on pakattu alumiinilaminoituun pussiin. Jokainen läpipainopakkaus sisältää 21 tablettia. Pussit on pakattu painettuun pahvikoteloon yhdessä

pakkausselosteen kanssa. Pakkauskoot ovat 1 x 21, 3 x 21, 6 x 21 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10767

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 12. elokuuta 1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. toukokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.5.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mercilon tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 150 mikrogram desogestrel och 20 mikrogram etinylestradiol.

Hjälpämne med känd effekt: laktos < 80 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Tabletterna är runda, bikonvexa och 6 mm i diameter. På ena sidan märkta med TR med 4 nedanför och på den andra sidan Organon*.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En tablett ska tas dagligen 21 dagar i följd. Innan en ny karta påbörjas görs ett 7 dagars uppehåll i intaget av tabletter. Bortfallsblödningen börjar under uppehållet. Den startar vanligtvis 2–3 dagar efter intaget av den sista tabletten och kan fortsätta in på nästa karta.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Mercilon hos ungdomar under 18 har inte studerats.

Administreringsätt
Oral användning.

Hur man tar Mercilon

Tabletterna måste tas i rätt ordning enligt förpackningen varje dag, vid ungefär samma tidpunkt, och vid behov tillsammans med en liten mängd vätska.

Hur man börjar med Mercilon

Ingen hormonell metod har använts [under föregående månad]

Mercilon bör påbörjas den första dagen av kvinnans naturliga menstruationscykel (alltså på den första blödningsdagen). Det går även att börja dag 2–5, men man rekommenderar att använda ett kompletterande skydd med en barriärmetod de första 7 tablettdagarna under den första cykeln.

Byte till Mercilon från en annan kombinerad hormonell preventivmetod (kombinerade p-piller, vaginalring eller p-plåster)

Kvinnan bör starta med Mercilon dagen efter den sista aktiva tabletten av tidigare använt kombinerat p-piller, dock aldrig senare än dagen efter det normala tablettfria intervallet eller dagen efter den sista placebotabletten. Om en vaginalring eller ett p-plåster har använts tidigare, bör kvinnan helst starta med Mercilon samma dag som uttag/borttag sker, dock aldrig senare än den dag då användningen av en ny ring eller ett nytt plåster skulle ha påbörjats.

Om kvinnan har använt sin tidigare metod korrekt och utan avbrott samt är relativt säker på att hon inte är gravid, kan hon byta från sitt tidigare preventivmedel till Mercilon vilken dag som helst i cykeln.

Den hormonfria perioden för den tidigare använda metoden får aldrig vara längre än den rekommenderade tiden.

Alla preventivmedel (p-plåster, vaginalring) kanske inte finns på marknaden i alla EU-länder.

Byte till Mercilon från ett preventivmedel innehållande enbart gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller ett intrauterint preventivmedel (IUD) som frisätter gestagen

Kvinnan kan byta från minipiller till Mercilon vilken dag som helst. (Vid byte från ett implantat eller hormonspiral (IUD) ska Mercilon påbörjas samma dag som implantatet/hormonspiralen tas ut. Vid byte från ett injektionspreparat ska Mercilon påbörjas samma dag som nästa injektion skulle ha getts.) I alla dessa fall ska kvinnan rekommenderas att använda kompletterande barriärmetod de första 7 tablettdagarna under den första cykeln.

Efter abort i första trimestern

Kvinnan kan börja med Mercilon omedelbart. Om hon gör det behövs inget kompletterande skydd.

Efter förlossning eller abort i andra trimestern

För ammande kvinnor se avsnitt 4.6.

Kvinnan rekommenderas att börja med Mercilon på dag 21 till 28 efter förlossning eller efter abort i andra trimestern. Vid senare start rekommenderas kvinnan att använda kompletterande barriärmetod de första 7 tablettdagarna under den första cykeln. Om kvinnan redan har haft samlag måste man utesluta graviditet innan hon startar med ett kombinerat hormonellt preventivmedel, eller invänta att den följande menstruationen börjar.

Hantering av tablettglömska

Om det har gått **mindre än 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits är skyddet mot graviditet inte nedsatt. Den glömda tabletten bör tas så snart som möjligt och nästa tablett tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

Om det har gått **mer än 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits, kan graviditetsskyddet vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. Tablettuppehåll med aktiva tabletter får aldrig överskrida 7 dagar.
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarieaxeln.

I enlighet med detta kan följande råd användas i allmän praxis:

Vecka 1

Den senast glömda tabletten ska tas så snart som kvinnan kommer ihåg, även om detta innebär att hon tar två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna på ordinarie tidpunkt. En barriärmetod som kondom bör användas de närmaste sju dagarna. Har kvinnan haft samlag under de föregående sju dagarna, bör möjligheten av en graviditet övervägas. Ju fler glömda tabletter och ju närmare de är den regelbundna tablettfria perioden, desto större är risken för graviditet.

Vecka 2

Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tillfälle. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att tabletterna tagits vid rätt tidpunkt de föregående sju dagarna, behövs inget ytterligare skydd. Om det inte är fallet eller om hon har glömt mer än 1 tablett bör kompletterande skydd användas under sju dagar.

Vecka 3

Risken för minskat graviditetsskydd är överhängande med tanke på den kommande tablettfria perioden. Genom att justera schemat för tablettintaget, går det emellertid att förhindra att skyddseffekten minskar. Följer man något av följande två alternativ behövs därför inget extra skydd, under förutsättning att alla tabletterna togs på rätt tid under de sju dagarna precis innan den första glömda tabletten. Om så inte är fallet, bör det första alternativet följas och extra skydd bör användas även under de kommande sju dagarna.

1. Kvinnan ska ta den senast glömda tabletten så snart som möjligt, även om det innebär att hon tar två tabletter vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt. Nästa tablettkarta måste påbörjas med en gång då tabletterna i den tablettkarta som används har tagit slut, utan något uppehåll i tablettintaget. Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän alla tabletter på den andra tablettkartan har tagits, men oregelbundna blödningar i form av stänklödning eller genombrottsblödning kan uppträda under dagar då hon tar tabletter.
2. Kvinnan kan också rådås att avbryta intaget av tabletter från den aktuella tablettkartan. Därefter ska hon ha 7 dagars uppehåll i intaget av tabletter, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa tablettkarta.

Om kvinnan har glömt att ta tabletter och inte fått någon bortfallsblödning under det första vanliga tablettuppehållet, bör möjligheten för graviditet beaktas.

Råd vid gastrointestinala störningar

Vid kraftiga gastrointestinala störningar kan absorptionen vara ofullständig och kompletterande skydd bör användas.

Vid kräkningar inom 3–4 timmar efter tablettintag bör man följa de råd som ges i avsnitt Hantering av tablettglömska (se avsnitt 4.2). Om kvinnan inte vill ändra sitt tablettschema så måste hon ta extra tabletter från en annan karta.

Hur man ändrar eller skjuter upp bortfallsblödningen (menstruationen)

Att förskjuta menstruationen är ingen indikation för preparatet, men i speciella fall kan kvinnan fortsätta med en ny tablettkarta Mercilon utan uppehåll, genast efter att den tidigare kartan har tagit slut. Denna förskjutning kan göras så länge kvinnan önskar fram till slutet av den andra tablettkartan. Kvinnan kan få stänklödning eller genombrottsblödning under denna tid. Regelbundet intag av Mercilon ska sedan återupptas efter det vanliga tablettuppehållet på 7 dagar.

För att byta startdag för menstruationen kan kvinnan ges rådet att förkorta nästkommande tablettuppehåll med så många dagar som hon önskar. Ju kortare uppehåll desto större är risken att kvinnan inte får någon bortfallsblödning och att hon får stänklödning eller genombrottsblödning under nästa tablettkarta (som vid uppskjutning av bortfallsblödningen).

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd skulle uppträda för första gången vid användning av kombinerat hormonellt preventivmedel ska behandlingen avbrytas omedelbart.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - o venös tromboembolism – pågående VTE (patient på antikoagulantia) eller anamnes på VTE (t ex djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE]).
 - o 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.
 - o större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4).
 - o hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4).
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - o arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t ex myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t ex angina pectoris).
 - o cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t ex transitorisk ischemisk attack, TIA).
 - o känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t ex hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant).
 - o migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen.
 - o 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 med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi.
- Förekomst av pankreatit eller anamnes på pankreatit om den varit associerad med allvarlig hypertriglyceridemi.
- Förekomst av eller anamnes på allvarlig leversjukdom så länge levervärdena inte har normaliserats.
- Förekomst av eller anamnes på levertumör (benign eller malign).
- Känd eller misstänkt könshormonberoende malignitet (t ex i genitalorganen eller bröstet).
- Endometriehyperplasi.
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Konstaterad eller misstänkt graviditet.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Mercilon är kontraindicerat vid samtidig användning med läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir samt dasabuvir eller läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Mercilon diskuteras med kvinnan.

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

1. Cirkulatoriska rubbningar

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, norgestimät eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter som t ex Mercilon kan ha en risk som är dubbelt så stor. 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 Mercilon, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel för första gången i sitt liv. 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).

Man uppskattar³ att av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande desogestrel kommer mellan 9 och 12 kvinnor att utveckla en VTE under ett år; detta kan jämföras med cirka 6⁴ kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

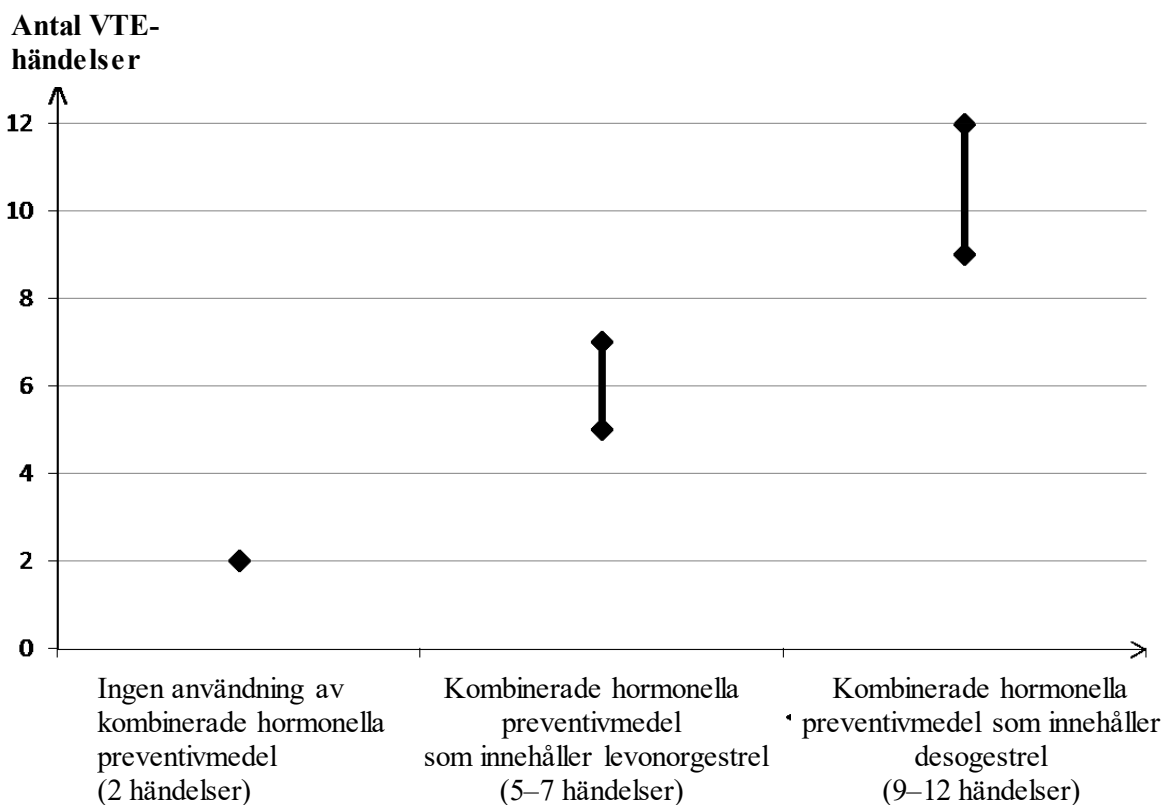
I båda fallen är antalet VTE-händelser per år färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller under postpartumperioden.

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

³ Dessa förekomster uppskattades från samtliga epidemiologiska studiedata med hjälp av relativa risker för de olika produkterna jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

⁴ 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 på cirka 2,3 till 3,6.

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år



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).

Mercilon är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för VTE (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 förhållandet nytta-risk 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.

Anm: tillfällig immobilisering inklusive flygresor > 4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer.	Antitrombotisk behandling bör övervägas om Mercilon inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (nuvarande eller tidigare VTE hos syskon eller förälder speciellt i relativt unga år, t ex före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE.	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecell-anemi.
Stigande ålder.	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

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

Den ökade risken för venös tromboembolism vid graviditet och framför allt under cirka 6 veckor i puerperiet måste beaktas (för information om ”Graviditet och amning” se avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

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

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- ensidig svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som kanske 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 allvarliga händelser (t ex luftvägsinfektioner).

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

Om ocklusion uppkommer i ögonen kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästan omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har också 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 [TIA], stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Riskfaktorer 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). Mercilon 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 förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Riskfaktor	Kommentar
Stigande ålder.	Framför allt hos kvinnor över 35 år.
Rökning.	Kvinnor bör rekommenderas att sluta röka om de använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka bör starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni.	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²).	Risken ökar avsevärt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (nuvarande eller tidigare arteriell tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
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 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 krampanfall.
- Tillfälliga symtom som tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller bakom bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen och/eller magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävningkänsla

- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest, eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

2. Tumörer

- Vissa epidemiologiska studier tyder på att långtidsanvändning av kombinerade p-piller utgör en riskfaktor för att utveckla cervixcancer hos kvinnor som har en infektion med humant papillomvirus (HPV). Det råder emellertid fortfarande oenighet om i vilken utsträckning dessa fynd beror på andra faktorer, t ex skillnader i antalet sexuella partners eller skillnader i användning av barriärmetoder.
- En meta-analys från 54 epidemiologiska studier rapporterade en något ökad relativ risk (RR=1,24) för att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som för tillfället använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under 10 år efter avslutad behandling. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 år, är det ökade antalet fall av diagnostiserad bröstcancer hos dem som använder eller nyligen har använt p-piller litet jämfört med den totala risken för att få bröstcancer. Dessa studier ger inget bevis om orsakerna. Det observerade mönstret av ökad risk kan bero på en tidigare diagnos hos användare av kombinerade p-piller, en biologisk effekt av de kombinerade p-pillren eller en kombination av båda. Bröstcancer som diagnostiserats hos användarna tenderar att vara mindre avancerade än hos dem som aldrig använt p-piller.
- I sällsynta fall har benigna levertumörer, och i ännu mer sällsynta fall maligna levertumörer, rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande blödningar i bukhålan. Därför ska levertumör övervägas som differentaldiagnos vid kraftig smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel.

3. ALAT-förhöjningar

- Under kliniska prövningar med patienter som behandlades för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med en läkemedelskombination innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, var förhöjt transaminas (ALAT) 5 gånger övre normalgräns (ÖNG), signifikant mer förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades, för patienter behandlade med glekaprevir/pibrentasvir, förhöjt transaminas (ALAT) hos kvinnor som använt läkemedel innehållande etinylestradiol såsom kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.5).

4. Övriga tillstånd

- Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller hereditet för det, kan löpa en ökad risk att få pankreatit vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel.
- Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.
- Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, är kliniskt relevant höjning ovanligt. Något samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och klinisk hypertoni har inte kunnat fastställas. Om en kliniskt manifest blodtryckshöjning uppstår vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel är det lämpligt att läkaren avbryter behandlingen och behandlar blodtrycket. När det bedöms lämpligt kan behandlingen med läkemedlet återupptas om blodtrycket normaliserats med blodtrycksmedicinering.
- Följande tillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både under graviditet och vid kombinerade hormonella preventivmedel men bevisen för ett samband är ofullständiga: ikterus och/eller pruritus i samband med cholestas, bildning av gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, chorea minor, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselnedsättning.
- Akuta eller kroniska rubbningar i leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta behandlingen med det kombinerade hormonella preventivmedlet tills levervärdena har normaliserats. Recidiv av cholestatisk ikterus som först uppträtt under graviditet eller tidigare

användning av könshormoner innebär att behandlingen med kombinerade hormonella preventivmedel ska avbrytas.

- Även om kombinerade hormonella preventivmedel har en effekt på den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, finns inga bevis för att man behöver ändra den terapeutiska regimen hos diabetiker som använder kombinerade p-piller. Kvinnor med diabetes ska emellertid observeras noggrant när de använder kombinerade hormonella preventivmedel.
- Crohns sjukdom och ulcerös kolit har associerats med användning av kombinerade hormonella preventivmedel
- Kloasma kan ibland uppträda, framför allt hos kvinnor som har haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med en tendens till kloasma ska undvika solbestrålning och ultraviolet strålning när de använder kombinerade hormonella preventivmedel.
- En Mercilon-tablett innehåller < 80 mg laktos. Denna mängd ska beaktas av patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption samt patienter som följer en laktosfri kost.
- 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.

När man bedömer vilken preventivmetod man ska välja måste man ta hänsyn till all information som anges ovan.

Läkarundersökning

Innan användning av Mercilon 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 trombos, inklusive risken med Mercilon 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 undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas enligt varje kvinnas kliniska behov.

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

Minskad effekt

Effekten av Mercilon kan minska i samband med t ex glömda tabletter (se avsnitt 4.2), vid gastrointestinala besvär (se avsnitt 4.2) eller när andra läkemedel som minskar plasmakoncentrationen av etinylestradiol och/eller etonogestrel, desogestrels aktiva metabolit, används samtidigt (se avsnitt 4.5).

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) bör inte tas samtidigt med Mercilon p.g.a. att det finns en risk att plasmakoncentrationen av de aktiva substanserna minskar och därmed minskad effekt av Mercilon (se avsnitt 4.5).

Försämrad cykelkontroll

Alla kombinerade hormonella preventivmedel kan ge oregelbundna blödningar (stänklödning eller genombrottsblödning), speciellt i början av behandlingen. Därför är en utvärdering av oregelbundna blödningar meningsfull först efter en anpassningsperiod på cirka tre cykler.

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår eller om de debuterar efter tidigare regelbundna cykler, bör man överväga icke-hormonella orsaker och vidta lämpliga diagnostiska åtgärder för att utesluta malignitet eller graviditet. Det kan innebära livmoderkyretage.

Hos en del kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under tablettuppehållet. Om kvinnan använt ett kombinerat hormonellt preventivmedel enligt instruktionerna i avsnitt 4.2, är det inte troligt att hon är gravid. Om kvinnan inte använt läkemedlet enligt instruktionerna innan den första uteblivna bortfallsblödningen eller om två bortfallsblödningar uteblir efter varandra, måste man utesluta graviditet innan behandlingen kan fortsätta.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: produktresuméerna för andra läkemedel som används ska kontrolleras för att identifiera potentiella interaktioner.

Effekter av andra läkemedel på Mercilon

Interaktioner kan inträffa med läkemedel och (traditionella) växtbaserade läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, speciellt cytokrom P450-enzym (CYP), vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner, som kan leda till genombrottsblödningar och/eller utebliven antikonception.

Handhavande

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses generellt inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktion kvarstå under ca 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel eller (traditionella) växtbaserade läkemedel ska använda sig av en barriärmetod som komplement till Mercilon eller välja en annan preventivmetod. Barriärmetod måste användas under hela den tid då läkemedlet intas samt under 28 dagar efter avslutad behandling.

Långtidsbehandling

Hos kvinnor på långtidsbehandling med enzyminducerande aktiva substanser, rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod som inte påverkas av enzyminducerande läkemedel.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

Substanser som ökar clearance av Mercilon (enzyminduktion) t ex

Fenytoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin, vissa HIV-proteashämmare (t ex ritonavir) och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (t ex efavirenz, nevirapin) och möjligen också oxkarbazepin, topiramid, rifabutin, felbamat, griseofulvin samt (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört.

Substanser med varierande effekter på clearance av Mercilon

Vid samtidig administrering med hormonella preventivmedel, kan många kombinationer av HIV-proteashämmare (t ex nelfinavir) och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (t ex nevirapin), och/eller kombinationer med hepatit C-virus (HCV) läkemedel (t ex boceprevir, telaprevir) öka eller minska plasmakoncentrationerna av gestagener, inklusive etonogestrel eller östrogen. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevant i vissa fall.

Därför ska produktresuméerna för samtidigt administrerade HIV/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. I tveksamma fall ska tillägg av barriärmetod användas av kvinnor som behandlas med proteashämmare eller icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare.

Substanser som minskar clearance av Mercilon (enzymhämmare)

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är fortfarande okänd. Samtidig administrering av starka (t ex ketokonazol, itraconazol, klaritromycin) eller måttliga (t ex flukonazol, diltiazem, erytromycin) CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationer av östrogen eller gestagener, inklusive etonogestrel.

Etoricoxib-doser på 60 till 120 mg/dag har visat sig öka plasmakoncentrationerna av etinylestradiol 1,4 respektive 1,6 gånger, när de tas samtidigt med ett kombinerat hormonellt preventivmedel innehållande 0,035 mg etinylestradiol.

Effekter av Mercilon på andra läkemedel

Kombinerade p-piller kan interagera med metabolismen av andra läkemedel. Således kan plasma- och vävnadskoncentrationen av andra aktiva substanser antingen öka (t ex ciklosporin) eller minska (t ex lamotrigin).

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

Samtidig användning av läkemedelskombinationer innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, eller kombinationen glekaprevir/pibrentasvir kan öka risken för ALAT-förhöjningar (se avsnitt 4.3 och 4.4). Därför måste Mercilon-användare byta till en alternativ preventivmetod (t ex preventivmedel som bara innehåller gestagen eller icke-hormonella metoder) innan de påbörjar behandlingen med detta kombinationspreparat. Mercilon kan återupptas 2 veckor efter att behandlingen med detta kombinationspreparat har avslutats.

Laboratorietester

Användning av steroidhormoner som ingår i preventivmedel kan påverka vissa laboratorieparametrar, inklusive biokemiska parametrar för lever-, tyreoida-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av bärarproteiner, t ex kortikosteroidbindande globulin och lipid/lipoproteinfraktioner, parametrar för kolhydratmetabolismen och parametrar för koagulation och fibrinolys. Dessa förändringar ligger vanligtvis inom normalområdet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Mercilon är inte avsett att användas under graviditet. Om kvinnan blir gravid under användning av Mercilon ska behandlingen snarast avbrytas. De flesta epidemiologiska studierna har inte visat någon ökad risk för medfödda missbildningar hos barn till kvinnor som använt kombinerade hormonella preventivmedel innan de blivit gravida, inte heller har man sett några teratogena effekter när kvinnor av misstag behandlats med kombinerade hormonella preventivmedel i tidig graviditet.

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

Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade hormonella preventivmedel eftersom de kan reducera mängden bröstmjolk och även påverka dess sammansättning. Därför ska kombinerade hormonella preventivmedel i allmänhet inte användas förrän den ammande kvinnan helt har avvant barnet. Små mängder av kontraktiva steroider och/eller metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken men det finns inga bevis för att det påverkar barnets hälsa negativt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mercilon har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och tromboemboliska händelser, t ex myokardiell infarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker, venös trombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer i detalj i avsnitt 4.4.

Även andra biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel. Dessa inkluderar till exempel hypertoni, hormonberoende tumörer (t.ex. levertumörer, bröstcancer), kloasma. Dessa biverkningar beskrivs närmare i avsnitt 4.4.

Som med alla kombinerade hormonella preventivmedel kan förändringar i blödningsmönstret förekomma, särskilt under de första månadernas användning. Dessa kan omfatta förändringar av blödningsfrekvens (utebliven, mer sällan, mer frekvent eller kontinuerlig), intensitet (minskad eller ökad) eller varaktighet.

Möjliga relaterade biverkningar som har rapporterats hos användare av Mercilon eller kombinerade hormonella preventivmedel i allmänhet, anges i tabellen nedan¹. Alla biverkningar är listade enligt organklass och frekvens: vanliga ($\geq 1/100$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), sällsynta ($< 1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner	Förvärrade symtom på ärftligt eller förvärvat angioödem
Metabolism och nutrition		Vätskeretention		
Psykiska störningar	Nedstämdhet, humörförändring	Minskad libido	Ökad libido	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Migrän		
Ögon			Svårighet att använda kontaktlinser	
Blodkärl			Venös tromboembolism, arteriell tromboembolism	
Magtarmkanalen	Illamående, buksmärta	Kräkningar, diarré		
Hud och subkutan vävnad		Utslag, urtikaria	Erythema nodosum, erythema multiforme	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Smärta i bröstet, bröstspänning	Bröstförstoring	Vaginal flytning, sekretion från bröstet	
Undersökningar	Viktökning		Viktnedgång	

I tabellen har den lämpligaste MedDRA-term som beskriver biverkningen använts. Synonymer samt tillstånd relaterade till symtomat är inte uppräknade men bör också beaktas.

Interaktioner

Genombrottsblödningar och/eller utebliven antikonception kan bero på interaktioner av andra läkemedel (enzyminducerare) med hormonella preventivmedel (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 till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporter om allvarliga, skadliga effekter vid överdos. Symtomen som kan uppträda är: illamående, kräkningar samt lätt vaginalblödning hos unga flickor. Det finns ingen antidot och behandlingen är symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener och estrogener, fasta kombinationspreparat: ATC-kod: G03AA09

Verkningsmekanism

Den preventiva effekten av kombinerade hormonella preventivmedel baseras på samverkan av många olika faktorer varav den viktigaste är ovulationshämmning. Dessutom sker förändring av cervixsekretet. Vid sidan av skydd mot graviditet, har kombinerade hormonella preventivmedel flera andra positiva egenskaper, vilka tillsammans med de negativa egenskaperna (se avsnitt 4.4 Varningar och 4.8 Biverkningar) ska beaktas vid val av preventivmetod. Menstruationscyklerna blir mer regelbundna och menstruationerna blir mindre smärtsamma och blödningsmängden minskar. Det senare kan resultera i minskad förekomst av järnbrist. Dessutom har studier av kombinerade högdospreventivmedel (50 µg etinylestradiol) visat att risken för fibrocystiska brösttumörer, ovariecystor, bäckeninflammation, ektopisk graviditet, endometriecancer och ovarialcancer minskar. Om detta även gäller för kombinerade lågdospreventivmedel är ännu inte bekräftat.

Pediatrisk population

Kliniska data om effekt och säkerhet hos ungdomar under 18 år finns inte tillgängliga.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Desogestrel

Absorption

Oralt administrerat desogestrel absorberas snabbt och fullständigt och omvandlas till etonogestrel. Maximal serumkoncentration, cirka 2 ng/ml, uppnås efter cirka 1,5 timme. Biotillgängligheten är 62–81 %.

Distribution

Etonogestrel binds till serumalbumin och sexualhormonbindande globulin (SHBG). Endast 2–4 % av den totala läkemedelskoncentrationen i serum finns närvarande som fri steroid. 40–70 % är bundet till SHBG. Ökningen av SHBG som induceras av etinylestradiol påverkar distributionen mellan bärarproteiner och ger en ökning av den SHBG-bundna fraktionen och en minskning av den albuminbundna. Den skenbara distributionsvolymen för desogestrel är 1,5 l/kg.

Metabolism

Etonogestrel metaboliseras via de kända vägarna för steroidmetabolism. Metabolismen är fullständig. Clearance från serum är cirka 2 ml/minut/kg. Ingen interaktion upptäcktes med samtidigt givet etinylestradiol.

Eliminering

Serumnivåerna av etonogestrel minskar i två faser. Den slutliga eliminationsfasen karakteriseras av en halveringstid på cirka 30 timmar. Av desogestrel och dess metaboliter utsöndras 60 % via urin och 40 % via galla.

Steady-state förhållanden

Farmakokinetiken för etonogestrel påverkas av SHBG-nivåerna, vilka ökar trefaldigt av etinylestradiol. Efter dagligt intag ökar serumnivåerna två- till trefaldigt och steady-state nivåer uppnås under den andra hälften av behandlingscykeln.

Etinylestradiol

Absorption

Oralt administrerat etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt. Maximal serumkoncentration, cirka 45 pg/ml, uppnås inom 1–2 timmar. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 60 % och är ett resultat av presystemisk konjugering och första passage-metabolism.

Distribution

Etinylestradiol är i hög grad, men icke-specifikt, bundet till serumalbumin (cirka 98,5 %) och inducerar en ökning av serumkoncentrationen av SHBG. Den skenbara distributionsvolymen har fastställts till cirka 5 l/kg.

Metabolism

För etinylestradiol sker presystemisk konjugering i såväl slemhinnan i tunntarmen som i levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt genom aromatisk hydroxylering, men ett stort antal olika hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas. Dessa finns i blodcirkulationen som fria metaboliter och som sulfat- och glukuronidkonjugat. Clearance är cirka 5 ml/min/kg.

Etinylestradiol är *in vitro* en reversibel hämmare av CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2, samt även en mekanismbaserad hämmare av CYP3A4/5, CYP2C8 och CYP2J2.

Eliminering

Serumnivåerna av etinylestradiol minskar i två faser. Den slutliga eliminationsfasen karakteriseras av en halveringstid på cirka 24 timmar. Inget oförändrat etinylestradiol utsöndras. Av metaboliterna utsöndras 40 % via urin och 60 % via galla. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliterna är cirka 1 dag.

Steady-state förhållanden

Steady-state nivå uppnås efter 3–4 dagar, då serumnivåerna är 30–40 % högre än vid singeldos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska studier har ingen risk för människor framkommit när kombinerade hormonella preventivmedel används enligt rekommendationerna. Detta baseras på gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och kombinerade hormonella preventivmedels reproduktionstoxikologiska effekter.

Man ska dock ha i åtanke att könshormoner kan påverka tillväxt av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
laktosmonohydrat

potatisstärkelse
povidon
stearinsyra
all-*rac-alfa*-tokoferol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Ljuskänsligt.
Fuktänsligt.
Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblister förpackad i en aluminiumlaminerad påse. Varje blisterförpackning innehåller 21 tabletter. Påsarna är förpackade i en tryckt kartong tillsammans med bipacksedel. Förpackningsstorlekarna är 1 x 21, 3 x 21, 6 x 21 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10767

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 augusti 1992
Datum för den senaste förnyelsen: 22 maj 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.5.2022