

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MaitalonCont 0,02 mg / 3 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,02 mg etinyyliestradiolia ja 3 mg drospirenonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 48,53 mg laktoosimonohydraattia ja 0,070 mg soijalesitiiniä.

Kalvopäällysteiset (vaikuttavia aineita sisältämättömät) lumetabletit:
Tabletti ei sisällä vaikuttavia aineita.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 37,26 mg vedetöntä laktoosia ja 0,003 mg paraoranssia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaikuttavia aineita sisältävät tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä, kaksoiskupera kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 6 mm. Toisella puolella on merkintä ”G73”, toisella puolella ei ole mitään merkintää.

Lumetabletit ovat vihreitä, pyöreitä, kaksoiskupera kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 6 mm. Niissä ei ole mitään merkintää.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa: suun kautta.

Annostus

Miten MaitalonCont-tabletteja otetaan

Tabletit otetaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kera, läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä. Tabletteja otetaan yksi vuorokaudessa 28 peräkkäisen päivän ajan, ilman taukoja. Uusi läpipainopakkaus aloitetaan heti edellisen pakkauksen viimeisen tabletin ottoa seuraavana päivänä. Tyhjennysvuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivän kuluttua lumetablettien käytön aloittamisesta eikä välttämättä ole päättynyt ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

MaitalonCont-tablettien käytön aloittaminen

- *Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana)*
Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (eli ensimmäisenä vuotopäivänä).
- *Vaihto yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (ehkäisytabletit, -renkas tai -laastari)*
MaitalonCont-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiempien yhdistelmäehkäisytablettien viimeisen vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamista seuraavana päivänä, mutta viimeistään seuraavana päivänä aiempien yhdistelmäehkäisytablettien tavanomaisen tablettitauon tai lumetablettijakson jälkeen. Jos käytössä on ollut ehkäisyrenkas tai -laastari, MaitalonCont-tablettien käyttö tulee aloittaa mieluiten samana päivänä kun valmiste poistetaan, mutta viimeistään silloin, kun uusi ehkäisyrenkas tai -laastari olisi pitänyt asettaa.
- *Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (progestiinipilleri, ehkäisyinjektio, ehkäisyimplantaatti) tai progestiinia vapauttavasta hormonikierukasta*
Progestiinipilleristä voidaan vaihtaa milloin tahansa (ehkäisyimplantaatista tai hormonikierukasta sen poistopäivänä, ehkäisyinjektiosta seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä), mutta kaikissa tapauksissa käyttäjää on neuvottava käyttämään lisäksi estemenetelmää ensimmäisten 7 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*
Tablettien käyttö aloitetaan 21–28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, käyttäjää tulee kehottaa käyttämään lisäksi jotain estemenetelmää ensimmäisten 7 tablettipäivän ajan. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskaus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

Imetys, ks. kohta 4.6.

Tablettien unohtaminen

Unohtuneet läpipainopakkauksen vihreät lumetabletit voidaan jättää huomioimatta. Ne tulee kuitenkin hävittää, jottei lumetablettijakso pitkity tahattomasti. Seuraavat ohjeet koskevat ainoastaan unohdettuja vaikuttavia aineita sisältäviä valkoisia tabletteja:

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 12 tuntia**, ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Tabletti otetaan heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **yli 12 tuntia**, ehkäisyteho saattaa olla heikentynyt. Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

1. Tablettien ottamista ei pidä koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Tämän perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

- **Viikko 1**
Viimeinen unohtunut tabletti pitää ottaa heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Seuraavien 7 päivän ajan pitää lisäksi käyttää estemenetelmää, kuten kondomia. Jos nainen on ollut yhdynnässä edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden

mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä lumetablettijaksoa tabletit ovat unohtuneet.

- **Viikko 2**
Viimeinen unohtunut tabletti pitää ottaa heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos tabletteja on otettu ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos käyttäjä on unohtanut useamman kuin yhden tabletin, häntä on kehoitettava käyttämään lisäehkäisyä 7 päivän ajan.
- **Viikko 3**
Valmisteen ehkäisyteho saattaa olla heikentynyt, koska 7 päivän lumetablettijakso on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla tablettien ottoaikataulua. Noudattamalla jompaakumpaa seuraavista vaihtoehtoista lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletteja on otettu ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos näin ei ole, käyttäjän pitää noudattaa ensimmäistä näistä kahdesta vaihtoehdosta ja käyttää myös lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.
 1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan, kunnes vaikuttavia aineita sisältävät tabletit on käytetty loppuun. Seitsemän vihreää tablettia (lumetablettia) tulee hävittää. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan heti. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen toisen pakkauksen vaikuttavia aineita sisältävien tablettien loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
 2. Vaikuttavia aineita sisältävien tablettien ottaminen käytössä olevasta läpipainopakkauksesta voidaan myös keskeyttää. Tällöin siirrytään vihreiden lumetablettien käyttöön korkeintaan seitsemän päivän ajaksi, mukaan lukien tähän jokainen päivä, jolloin vaikuttavia aineita sisältävä tabletti unohdettiin ottaa. Lumetablettien jälkeen tablettien ottamista jatketaan normaalisti seuraavasta läpipainopakkauksesta.

Jos käyttäjä on unohtanut ottaa tabletteja eikä tyhjennysvuotoa tule ensimmäisen lumetablettijakson aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä

Vaikeiden ruoansulatuskanavan häiriöiden (esim. oksentelu tai ripuli) yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin tulee käyttää lisäehkäisyä. Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin sisällä vaikuttavien aineita sisältävän tabletin ottamisesta, uusi korvaava tabletti pitää ottaa mahdollisimman pian. Jos mahdollista, uusi tabletti otetaan 12 tunnin sisällä tavallisesta tabletin ottamisajasta. Jos tabletin ottamisajasta on kulunut yli 12 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita (kohta 4.2 ”Tablettien unohtaminen”). Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikataulua, hänen on otettava ylimääräinen tabletti (tabletit) toisesta läpipainopakkauksesta.

Kuukautisten siirtäminen

Kuukautisia voidaan siirtää aloittamalla uusi MaitalonCont-läpipainopakkaus ilman käytössä olleen pakkauksen lumetablettien ottamista. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, aina toisen pakkauksen vaikuttavien aineita sisältävien tablettien loppumiseen asti. Kuukautisten siirron aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. MaitalonCont-tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan lumetablettijakson jälkeen.

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

4.3 Vasta-aiheet

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

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilaalla antikoagulanttilääkitys) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankinnainen 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 hankinnainen valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemiamia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-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
 - Nykyinen tai aiemmin sairastettu vaikea maksasairaus, mikäli maksan toimintakoearvot eivät ole normalisoituneet
 - Vaikea tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
 - Nykyiset tai aiemmat maksakasvaimet (hyvän- tai pahanlaatuiset)
 - Todetut tai epäillyt maligniteetit, joihin sukupuolihormonit vaikuttavat (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
 - Diagnosoimaton emätinverenvuoto
 - ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sekä dasabuviriä sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

- MaitalonCont-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 MaitalonCont-valmisteen käyttö keskeyttää.
 - Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö on keskeytettävä epäillyn tai vahvistetun laskimo- tai valtimotromboembolian yhteydessä. Jos antikoagulanttihoito aloitetaan, riittävä vaihtoehtoinen ehkäisy on aloitettava, sillä antikoagulanttihoito (kumariinit) on teratogeeninen.
- Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboembolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboembolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai**

noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pieni VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi MaitalonCont-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 MaitalonCont-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 riskitekijöistään (ks. jäljempänä).

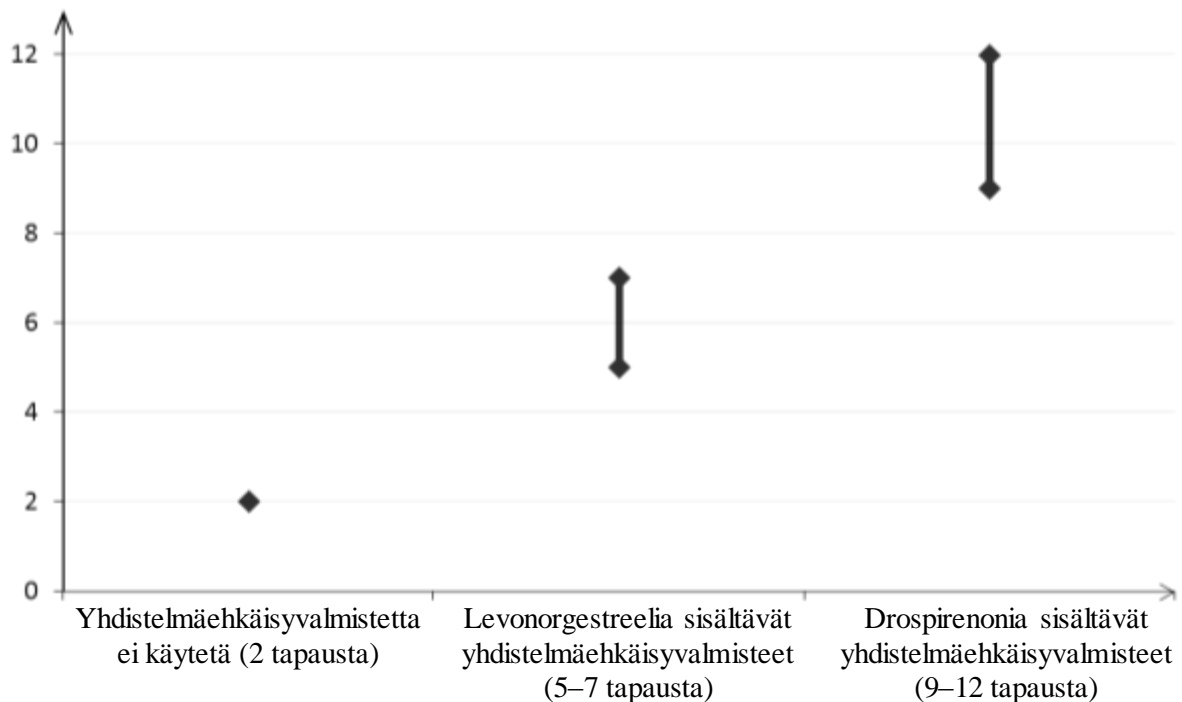
Arviolta¹ 9–12 naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät drospirenonia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on noin 6².

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



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

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.

Laskimotromboemboolian riskitekijät

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

MaitalonCont-valmiste on vasta-aiheinen naisella, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi 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).

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	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tablettien/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 MaitalonCont-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboembooliaan liittyvät sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisolutauti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä

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

Laskimotromboemboolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten 6 viikon aikana on otettava huomioon (hedelmällisyyttä, raskautta ja imetystä koskevat tiedot, ks. kohta 4.6).

Laskimotromboemboolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoemboolia)

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä.

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.

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

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

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

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

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

Valtimotromboemboolian (ATE) riski

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

Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

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

Valtimotromboemboolian (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.
Kohonnut 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, esim. 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 häirtäpähtymiin	Diabetes, hyperhomokysteiniemia, sydämen läppävika ja

liittyvät sairaudet	eteisvärinä, dyslipoproteinemia ja systeeminen lupus erythematosus (SLE).
---------------------	---

Valtimotromboembolian (ATE) oireet

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain toisella puolella vartaloa esiintyvä)
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen toisessa silmässä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, vaikea tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtymisen, 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, nieluun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täysinäisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

- Kasvaimet

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulan syövän riskin suurentuneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön (>5 vuotta) yhteydessä, mutta vieläkään ei ole yksimielisyyttä siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät (sukupuolikäyttäytyminen) ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riski 1,24). Suurentunut riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, joten yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyövän kokonaisriskiin. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä kausaalisuudesta. Havaittu riskin suureneminen saattaa johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai kummastakin tekijästä yhdessä. Ehkäisytablettien käyttäjillä diagnosoidut rintasyövät eivät ole yleensä edenneet kliinisesti niin pitkälle kuin ehkäisytabletteja käyttämättömillä diagnosoidut rintasyövät.

Harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu hyvänlaatuisia maksakasvaimia ja vieläkin harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Kasvaimet ovat yksittäistapauksissa johtaneet hengenvaaralliseen vatsansisäiseen verenvuotoon. Maksakasvain tulee ottaa huomioon erotusdiagnoosina, kun yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävällä naisella on vaikea ylävatsakipu, suurentunut maksa tai merkkejä vatsansisäisestä verenvuodosta.

Käytettäessä suuriannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (0,05 mg etinyliestradiolia) kohdun limakalvon ja munasarjasyövän riski pienenee. Ei ole vielä vahvistettu, päteekö tämä myös pieniannoksisiin yhdistelmäehkäisytabletteihin.

- Muut tilat

Valmisteen sisältämä progestiini on aldosteroniantagonisti, jolla on kaliumia säästäviä ominaisuuksia. Valtaosalla käyttäjistä kaliumpitoisuuden nousua ei kuitenkaan ole odotettavissa. Joillakin lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kliinisessä tutkimuksessa havaittu vähäistä, mutta ei merkittävää, seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista kaliumia säästävien lääkkeiden ja drospirenonin samanaikaisen käytön yhteydessä. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkistaa seerumin kaliumpitoisuus ensimmäisen hoitosyklin aikana, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja jos seerumin kaliumpitoisuus on ennen hoitoa viitealueen ylärajalla, varsinkin jos potilas käyttää kaliumia säästäviä lääkkeitä. Ks. myös kohta 4.5.

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

Vaikka lievää verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla, kliinisesti merkityksellinen kohoaminen on harvinaista. Vain harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on aiheellista lopettaa välittömästi. Jos hypertensiopotilaalla verenpaine-arvot pysyvät jatkuvasti koholla yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana tai jos merkittävästi kohonnut verenpaine ei reagoi riittävästi verenpainelääkitykseen, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on keskeytettävä. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

Seuraavia sairauksia tai niiden pahenemista on raportoitu ilmenneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaattinen ikterus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikentyminen.

Hereditaarista angioedeemaa sairastavilla naisilla estrogeenivalmisteen käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksa-arvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos raskausaikana aiemmin ilmennyt tai aiempaan sukupuolihormonien käyttöön liittynyt kolestaattinen ikterus ja/tai kolestaasiin liittyvä kutina uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon, pieniannoksista estrogeenia sisältäviä yhdistelmäehkäisytabletteja (alle 0,05 mg etinyyliestradiolia) käyttävien diabetopotilaiden hoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Diabetopotilaita tulee kuitenkin seurata huolellisesti, erityisesti yhdistelmäehkäisytablettien käytön alkuvaiheessa.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana on raportoitu endogeenisen masennuksen, epilepsian, Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen pahenemista.

Maksaläiskä voi joskus tulla varsinkin naisille, joilla on ollut maksaläiskä raskauden aikana. Jos käyttäjällä on taipumusta saada maksaläiskä, hänen tulee välttää altistumista auringolle ja ultraviolettisäteilylle yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Lääkärintarkastus/neuvonta

Ennen MaitalonCont-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 MaitalonCont-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) eivätkä muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

Tehon heikkeneminen

Esimerkiksi vaikuttavia aineita sisältävien tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2), ruoansulatuskanavan häiriöt vaikuttavia aineita sisältävien tablettien käytön aikana (ks. kohta 4.2) tai samanaikainen lääkitys (ks. kohta 4.5) voi heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

Syklikontrollin heikentyminen

Kaikki yhdistelmäehkäisytabletit voivat aiheuttaa epäsäännöllistä vuotoa (tiputtelu- ja läpäisyvuotoa), etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia vasta noin kolme kiertoa kestäväen sopeutumisvaiheen jälkeen.

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

Joillakin naisilla ei tule tyhjennysvuotoa lumetablettijakson aikana. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on otettu kohdan 4.2 ohjeiden mukaan, nainen ei todennäköisesti ole raskaana. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä tai jos kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

ALAT-arvon kohoaminen

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin, ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria sisältävillä lääkevalmisteilla ribaviiriin kanssa tai ilman, transaminaasiarvojen (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Vaikuttavia aineita sisältävät kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 48,53 mg laktoosimonohydraattia ja vaikuttavia aineita sisältämättömät tabletit sisältävät 37,26 mg vedetöntä laktoosia tablettia kohden. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä. Vaikuttavia aineita sisältävät kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 0,070 mg soijalesitiiniä tablettia kohden. Maapähkinälle tai soijalle yliherkkien potilaiden ei tule käyttää tätä lääkettä. Kalvopäällysteiset lumetabletit sisältävät paraoranssi-väriainetta, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomautus: Samanaikaisen lääkityksen valmisteyhteenveto on tarkistettava mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

- Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset MaitalonCont-valmisteseen

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä käytettäessä mikrosomaalisia entsyymejä indusoivia lääkkeitä, mikä voi suurentaa sukupuolihormonien puhdistumaa ja aiheuttaa läpäisyvuotoa ja/tai ehkäisyn pettämisen.

Hoito

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo muutaman hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio havaitaan yleensä muutaman viikon sisällä. Entsyymi-induktio voi jatkua vielä noin neljän viikon ajan lääkähoidon päätyttyä.

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkkeitä yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi on käytettävä tilapäisesti estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää on käytettävä koko samanaikaisen lääkähoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen. Jos lääkohoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettipakkauksen vaikuttavia aineita sisältävät tabletit, lumetabletit on hävitettävä ja seuraava pakkaus on aloitettava heti.

Pitkäaikainen hoito

Naisille, jotka käyttävät pitkäaikaisesti maksaentsyymejä indusoivia lääkeaineita, suositellaan jonkin muun luotettavan, ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä. Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia.

Aineet, jotka lisäävät yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisytablettien tehon heikkeneminen), esimerkiksi:

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

Aineet, joilla on vaihteleva vaikutus yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan:

Useat HIV-proteaasin estäjien ja ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien yhdistelmät HCV-proteaasin estäjien kanssa) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin pitoisuutta plasmassa, kun yhdistelmäehkäisytabletteja käytetään samanaikaisesti. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tämän vuoksi samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenveto pitää tarkistaa mahdollisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen suositusten osalta. Naisen, joka käyttää proteaasin estäjää tai ei-nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, on käytettävä lisäehkäisyä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

Aineet, jotka vähentävät yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit):

Entsyymi-inhibiittoreiden ja yhdistelmäehkäisytablettien välisten mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkitys on tuntematon.

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa plasman estrogeenin ja/tai progestiinin pitoisuutta.

Drospirenonin (3 mg/vrk) ja etinyyliestradiolin (0,02 mg/vrk) yhdistelmällä tehdyssä moniannostutkimuksessa samanaikainen voimakkaan CYP3A4:n estäjän, ketokonatsolin, anto 10 päivän ajan suurensi AUC-arvoa (0–24 h) drospirenonilla 2,7-kertaiseksi ja etinyyliestradiolilla 1,4-kertaiseksi.

Etorikoksibin 60–120 mg vuorokausiannoksen on havaittu suurentavan etinyyliestradiolin pitoisuuden plasmassa vastaavasti 1,4–1,6-kertaiseksi käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteita, jotka sisältävät 0,035 mg etinyyliestradiolia.

- MaitalonCont-valmisteen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat muuttaa tiettyjen muiden vaikuttavien aineiden metaboliaa, jolloin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini).

Naispuolisilla koehenkilöillä tehtyjen *in vivo* -yhteisvaikutustutkimusten (merkkiaineina omepratsoli, simvastatiini tai midatsolaami) perusteella 3 mg:n drospirenoniannoksen kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus muiden vaikuttavien aineiden CYP450-välitteisen metabolian kanssa on epätodennäköinen.

Kliiniset tutkimustiedot viittaavat siihen, että etinyyliestradioli estää CYP1A2-substraattien puhdistumaa, mikä johtaa näiden pitoisuuksien lievään (mm. teofylliini) tai kohtalaiseen (titsanidiini) suurenemiseen plasmassa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviriin sisältävien lääkevalmisteiden kanssa ribaviriinin kanssa tai ilman saattaa suurentaa ALAT-arvon kohoamisen riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Tästä syystä MaitalonCont-valmistetta käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisy menetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisy menetelmään) ennen kyseisen yhdistelmähoidon aloittamista. MaitalonCont-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua yhdistelmähoidon päättymisestä.

- Muut yhteisvaikutukset

Drospirenonin ja ACE:n estäjien tai tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön ei havaittu vaikuttavan merkittävästi seerumin kaliumpitoisuuteen potilailla, jotka eivät sairasta munuaisten vajaatoimintaa. MaitalonCont-valmisteen samanaikaista käyttöä aldosteroniantagonistien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa ei ole kuitenkaan tutkittu. Tällaisissa tilanteissa seerumin kaliumpitoisuutta on syytä seurata ensimmäisen hoitosyklin aikana. Ks. myös kohta 4.4.

- Laboratoriotutkimukset

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratoriotuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihidraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä viitealueella. Drospirenoni aiheuttaa plasman reniiniaktiivisuuden ja plasman aldosteronin lisääntymistä lievän antimineralokortikoidiaktiivisuutensa seurauksena.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

MaitalonCont-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

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

Eläinkokeissa on havaittu tiineys- ja imetysaikana esiintyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Eläinkokeiden perusteella vaikuttavien aineiden hormonivaikutusten aiheuttamia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Yhdistelmäehkäisytablettien raskaudenaikaisesta käytöstä saadun kokemuksen mukaan ei kuitenkaan ole todettu, että niillä olisi varsinaisia ihmiseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Tähän mennessä MaitalonCont-valmisteen raskauden aikaisesta käytöstä kertyneen tiedon perusteella ei voida tehdä päätelmiä MaitalonCont-valmisteen raskauteen tai sikiön tai vastasyntyneen terveyteen kohdistuvista haitallisista vaikutuksista. Relevantteja epidemiologisia tietoja ei vielä ole.

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

Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä ei suositella ennen kuin lapsen imetys on lopetettu kokonaan. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Näillä määrillä voi olla vaikutus lapseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.

4.8 Haittavaikutukset

Vakavat haittavaikutukset yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä, ks. kohta 4.4.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu MaitalonCont-valmisteen käytön aikana:

Haittavaikutukset esitetään oheisessa taulukossa MedDRA -elinjärjestelmäloukan mukaan. Yleisyydet perustuvat kliinisiin tutkimuksiin.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutusten yleisyys		
	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000
Infektiot		Kandidiaasi Herpes simplex	
Immuunijärjestelmä		Allerginen reaktio	Astma
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Lisääntynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt	Affektilabiilius	Masennus Hermostuneisuus Unihäiriöt	
Hermosto	Päänsärky	Parestesia Kiertohuimaus	
Silmät		Näköhäiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin			Huonokuuloisuus
Sydän		Lisälyönnit Takykardia	
Verisuonisto		Keuhkoembolia Kohonnut verenpaine Alhainen verenpaine Migreeni Suonikohjut	Laskimotromboembolia Valtimotromboembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Faryngiitti	

Elinjärjestelmä	Haittavaikutusten yleisyys		
	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	Pahoinvointi Oksentelu Gastroenteriitti Ripuli Ummetus Ruoansulatuskanavan häiriöt	
Iho ja ihonalainen kudος	Akne	Angioedeema Hiustenlähtö Ekseema Kutina Ihottuma Ihon kuivuus Seborrea Ihon häiriöt	Erythema nodosum Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos		Niskakipu Raajakipu Lihaskrampit	
Munuaiset ja virtsatiet		Kystiitti	
Sukupuolielimet ja rinnat	Kipu rinnoissa Rintojen suureneminen Rintojen arkuus Dysmenorrea Metrorragia	Rintakasvain Rintojen fibrokystinen sairaus Galaktorrea Munasarjakystat Kuumat aallot Kuukautishäiriöt Amenorrea Menorragia Emättimen kandidiaasi Vaginiitti Eritevuoto emättimestä Ulkosynnyttimien ja emättimen häiriöt Emättimen kuivuus Lantiokipu Poikkeava Papa-kokeen tulos Libidon heikkeneminen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Turvotus Astenia Kipu Voimakas janontunne Lisääntynyt hikoilu	
Tutkimukset	Painonnousu	Painonlasku	

Asianmukaisinta MedDRA-termiä käytetään kuvaamaan tiettyä reaktiota, samaa tarkoittavia vaikutuksia ja siihen liittyviä tiloja.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä on raportoitu esiintyneen seuraavia vakavia haittatapahtumia, joista on kerrottu kohdassa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet:

- Laskimotromboemboliset tapahtumat
- Valtimotromboemboliset tapahtumat
- Hypertensio
- Maksakasvaimet
- Seuraavien tilojen ilmenemisen tai pahenemisen yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole osoitettu varmasti: Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus, epilepsia, kohdun myooma, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, kolestaattinen ikterus
- Maksaläiskät
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksa-arvot ovat normalisoituneet.
- Perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla estrogeenivalmisteen käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita.

Ehkäisytablettien käyttäjillä rintasyöpädiagnoosien esiintyvyys on hieman suurentunut. Rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, joten rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyövän kokonaisriskiin. Sen syy-yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei tunneta. Lisätietoja, ks. kohta 4.3 ja 4.4.

Yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden (entsyymi-indusorien) ja ehkäisytablettien yhteisvaikutukset voivat aiheuttaa läpäisyvuotoa ja/tai ehkäisyn pettämisen (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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

MaitalonCont-valmisteen yliannostuksesta ei ole toistaiseksi kokemusta. Muiden yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvän kokemuksen perusteella mahdollisia vaikuttavia aineita sisältävien tablettien yliannostusoireita ovat pahoinvointi ja oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidootia ei ole, ja jatkohoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: G03AA12

Pearlin luku: menetelmän epäonnistumisen suhteen: 0,11 (kaksitahoisen 95 % luottamusvälin yläraja: 0,60).

Pearlin kokonaisluku (menetelmän virhearvo + potilaan virhearvo): 0,31 (kaksitahoisen 95 % luottamusvälin yläraja: 0,91)

Vaikutusmekanismi

MaitalonCont-valmisteen ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja kohdun limakalvon muutokset.

MaitalonCont on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja drospirenonia (progestageeni). Terapeuttisella drospirenoniannoksella on myös antiandrogeenisia ja lievästi antimineralokortikoidisia ominaisuuksia. Sillä ei ole estrogeenista, glukokortikoidista eikä antiglukokortikoidista vaikutusta. Drospirenonin farmakologinen profiili muistuttaa hyvin paljon luonnollista progesteronia.

Kliinisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että lievästi antimineralokortikoidisten ominaisuuksien seurauksena drospirenonilla/etinyyliestradiolilla on lievä antimineralokortikoidinen vaikutus.

5.2 Farmakokinetiikka

- Drospirenoni

Imeytyminen

Suun kautta otettu drospirenoni imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Vaikuttavan aineen huippupitoisuus seerumissa (noin 38 ng/ml) saavutetaan noin 1–2 tunnissa kerta-annoksen ottamisen jälkeen. Biologinen hyötyosuus on 76–85 %. Samanaikaisella aterioinnilla ei ole vaikutusta drospirenonin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Suun kautta otetun drospirenonin pitoisuus seerumissa laskee terminaalisen puoliintumisaian ollessa 31 tuntia. Drospirenoni sitoutuu seerumin albumiiniin. Se ei sitoudu sukupuolihormonia sitovaan globuliiniin (SHBG) eikä kortikoidia sitovaan globuliiniin (CBG). Vain 3–5 % vaikuttavan aineen kokonaismäärästä seerumissa esiintyy vapaana steroidina. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu ei vaikuta drospirenonin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Drospirenonin jakautumistilavuus on keskimäärin $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformaatio

Suun kautta otettu drospirenoni metaboloituu hyvin suuressa määrin. Sen päämetaboliitit plasmassa ovat drospirenonihappo, joka muodostuu laktonirenkaan avautumisen jälkeen, ja 4,5-dihydro-drospirenoni-3-sulfaatti, jota muodostuu pelkistymisen ja sitä seuraavan sulfaation seurauksena. Drospirenoniin kohdistuu myös CYP3A4:n katalysoima oksidatiivinen metabolia.

In vitro drospirenoni voi estää heikosti tai kohtalaisesti CYP450-entsyymejä CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4.

Eliminaatio

Drospirenonin metabolinen puhdistuma seerumissa on $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Muuttumatonta drospirenonia ei juuri erity. Drospirenonin metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan suhteessa 1,2:1,4. Metaboliittien virtsaan ja ulosteeseen erittymisen puoliintumisaika on noin 40 tuntia.

Vakaa tila

Hoitosyklin aikana drospirenonin vakaan tilan huippupitoisuus seerumissa (noin 70 ng/ml) saavutetaan noin 8 päivän hoidon jälkeen. Drospirenonin terminaalisen puoliintumisaian ja valmisteen antovälin suhteen takia drospirenonin pitoisuus seerumissa kumuloituu noin 3-kertaiseksi.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vakaan tilan drospirenonipitoisuus seerumissa lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) oli verrattavissa tilanteeseen naisilla, joilla munuaistoiminta oli normaalia. Drospirenonipitoisuus seerumissa oli noin 37 % korkeampi keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) naisilla verrattuna naisiin, joilla munuaistoiminta oli normaalia. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat naiset myös sietivät drospirenonihoitoa hyvin. Drospirenonihoidolla ei ollut kliinisesti merkitseviä vaikutuksia seerumin kaliumpitoisuuteen.

Maksan vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla havaittiin noin 50 % lasku oraaliossa puhdistumassa (CL/F) verrattuna vapaaehtoisiin, joilla maksatoiminta oli normaalia. Havaitun drospirenonipuhdistuman pienenemisen keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla ei todettu johtavan mihinkään olennaiseen eroon seerumin kaliumpitoisuuksissa. Kaliumpitoisuuden suurenemista seerumissa yli viitealueen ylärajan ei myöskään havaittu diabeteksen ja samanaikaisen spironolaktonihoidon yhteydessä (kaksi tekijää, jotka voivat altistaa hyperkalemialle). Voidaan todeta, että drospirenoni on hyvin siedetty potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B).

Etniset ryhmät

Drospirenonin ja etinyyliestradiolin farmakokinetikassa ei havaittu olevan kliinisesti merkittävää eroa japanilaisten ja valkoihoisten naisten välillä.

- Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Seerumin huippupitoisuudet (noin 33 pg/ml) saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa suun kautta otetun kerta-annon jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on presysteemisen konjugaation ja ensikierron metabolian jälkeen noin 60 %. Noin 25 %:lla tutkittavista samanaikainen syöminen vähensi etinyyliestradiolin biologista hyötyosuutta, mutta muilla tutkittavilla muutosta ei havaittu.

Jakautuminen

Etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa pienenee kahdessa vaiheessa. Terminaalisen jakautumisvaiheen puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Etinyyliestradioli sitoutuu voimakkaasti, mutta ei spesifisesti seerumin albumiiniin (noin 98,5 %) ja indusoi SHBG:n pitoisuuden suurenemista seerumissa. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 5 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyyliestradioli altistuu merkittävälle suolessa ja maksassa tapahtuvalle ensikierron metaboliolle. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta, minkä seurauksena syntyy runsaasti hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät sekä vapaina että glukuroni- ja sulfaattikonjugaatteina. Etinyyliestradiolin metabolin puhdistuma on 5 ml/min/kg.

Etinyyliestradioli on CYP2C19-, CYP1A1- ja CYP1A2-entsyymien reversiibeli inhibiittori sekä CYP3A4/5-, CYP2C8- ja CYP2J2-entsyymien mekanismiin perustuva inhibiittori *in vitro*.

Eliminaatio

Etinyyliestradioli ei erity merkittävässä määrin muuttumattomassa muodossa. Etinyyliestradiolin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6, ja niiden eliminaation puoliintumisaika on noin 1 vuorokausi.

Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan hoitosyklin jälkipuoliskolla, ja etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa kumuloituu 2,0–2,3-kertaiseksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä drospirenonin ja etinyylestradiolin vaikutukset rajoittuivat niihin, jotka liittyvät tunnettuun farmakologiseen vaikutukseen. Erityisesti lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa eläimillä havaittiin lajispesifisiä alkio- ja sikiötoksisia vaikutuksia. Drospirenonin ja etinyylestradiolin käyttäjien altistusta suurempien altistusten havaittiin vaikuttavan sukupuolen eriytymiseen rottien sikiöillä, mutta ei apinoilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin (vaikuttavia aineita sisältävät tabletit):

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Maissitärkkelys, esigelatinoitu
Makrogolipoly(vinyylialkoholi)oksaskopolymeeri
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste (vaikuttavia aineita sisältävät tabletit):

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Makrogoli 3350
Lesitiini (soija)

Tabletin ydin (lumetabletit):

Selluloosa, mikrokiteinen
Laktoosi, vedetön
Maissitärkkelys, esigelatinoitu
Magnesiumstearaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kalvopäällyste (lumetabletit):

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki
Indigokarmiini (E132)
Kinoliinikehittäjä (E104)
Musta rautaoksidi (E172)
Paraoranssi (E110)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

MaitalonCont 0,02 mg / 3 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu PVC/PE/PVDC-alumiini-läpipainopakkaukseen. Läpipainopakkaukset on pakattu pahvirasiaan. Jokaisessa rasiassa on myös pakkausseloste, säilytyspussi ja viikonpäivätarroja.

Pakkauskoot:

1 × (21 + 7) kalvopäällysteistä tablettia

3 × (21 + 7) kalvopäällysteistä tablettia

6 × (21 + 7) kalvopäällysteistä tablettia

13 × (21 + 7) kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Etinyliestradioli aiheuttaa todennäköisesti riskin vesistöille, etenkin kalakannoille.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest,
Gyömrői út 19-21.
Unkari

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31692

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.12.2017