

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yanulez 2 mg/0,03 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg dienogestia ja 0,03 mg etinyyliestradiolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 71 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, sylinterinmuotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti läpimitaltaan 6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oraalinen raskauden ehkäisy.

Yanulez-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmistetta käyttävän naisen nykyiset yksilölliset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät, ja millainen Yanulez-valmisteen käytön VTE:n riski on verrattuna muihin hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskeihin (katso kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suun kautta.

Antotapa

Miten Yanulez-valmistetta otetaan

Tabletit otetaan läpipainopakkauksen osoittamassa järjestyksessä joka päivä samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Tabletteja otetaan yksi päivässä 21 peräkkäisen päivän ajan. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan 7 päivän mittaisen tabletittoman tauon jälkeen. Taukoviikolla tulee tavallisesti tyhjennysvuoto. Vuoto alkaa yleensä 2–3 päivän kuluttua viimeisen tabletin ottamisesta, eikä välttämättä pääty ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

Yanulez-valmisteen käytön aloittaminen

Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (viimeksi kuluneen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron 1. päivänä (ts. kuukautisten ensimmäisenä vuotopäivänä).

Vaihdettaessa toisesta suun kautta otettavasta yhdistelmäehkäisytablettista Yanulez-valmisteeseen
Naisen Yanulez-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten edellisen hormonia sisältävän yhdistelmäehkäisytablettin nauttimista seuraavana päivänä, mutta viimeistään edellisen yhdistelmäehkäisytablettin tauon tai lumetablettijakson jälkeisenä päivänä.

Vaihdettaessa ehkäisyrenkaasta tai ehkäisyalaastarista Yanulez-valmisteeseen
Nainen voi aloittaa Yanulez-tablettien käytön mieluiten syklipakkauksen viimeisimmän renkaan tai laastarin poistopäivänä, mutta viimeistään silloin, kun seuraava rengas tai laastari olisi pitänyt ottaa käyttöön.

Vaihdettaessa pelkästään progestiinia sisältävistä ehkäisyvalmisteesta (minipillerit, injektiot, implantaatit) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä (IUS) Yanulez-valmisteeseen

Pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisytablettista (minipillereistä) voidaan siirtyä käyttämään Yanulez-valmistetta milloin tahansa (implantaatista tai kierukasta niiden poistopäivänä, injektiosta seuraavana suunniteltuna injektion ottopäivänä). Kaikissa näissä tapauksissa tulee käyttää lisäehkäisyä jotakin estemenetelmää tablettien ensimmäisten 7 käyttöpäivän aikana.

Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen
Nainen voi aloittaa Yanulez-tablettien käytön välittömästi. Näin toimittaessa muita ehkäisymenetelmiä ei tarvitse käyttää.

Synnytyksen jälkeen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen
Yanulez-tablettien käyttö tulisi aloittaa 21–28 päivää synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Aloittaessa myöhemmin tulee käyttää lisäksi jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän aikana. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, on raskauden mahdollisuus suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aloittamista tai naisen on odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

Imetys, katso kohta 4.6.

Menettely tablettien unohtuessa

Jos nainen myöhästyy **alle 12 tuntia** tablettien ottamisessa, ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

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

1. Tablettien ottamista ei saa keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin riittävä supressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti vähintään 7 päivän ajan.

Tämän perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

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

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

- **Viikko 3**

Ehkäisyn luotettavuuden heikkenemisen vaara on suuri, koska tulossa on 7 päivän tablettitauko. Ehkäisysuojan heikkeneminen voidaan kuitenkin vielä estää muuttamalla tablettien ottamisajankohtaa. Kun toimitaan jommankumman alla olevan ohjeen mukaan, lisäehkäisyä ei tarvita, mikäli kaikki tabletit on otettu asianmukaisesti 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Ellei näin ole, hänen tulee noudattaa ensimmäistä alla olevista vaihtoehtoista sekä käyttää sen lisäksi lisäehkäisynä estemenetelmää seuraavien 7 päivän ajan.

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

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

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden varalle

Jos kyse on vakavasta ruoansulatuskanavan häiriöstä (kuten oksentelusta tai ripuloinnista), vaikuttavien aineiden imeytyminen ei ehkä ole täydellistä ja lisäehkäisyä tulee käyttää. Jos oksentaminen tapahtuu 3–4 tunnin kuluessa tabletin ottamisesta, uusi tabletti on otettava niin pian kuin mahdollista. Jos uusi tabletti otetaan yli 12 tunnin viipeellä, sovelletaan kohdassa 4.2 ”Menettely tablettien unohtuessa” kuvattuja tabletin unohtamista koskevia ohjeita. Ellei nainen halua muuttaa normaalia tablettien ottoaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräiset tabletit toisesta läpipainopakkauksesta.

Miten tyhjennysvuoto siirretään

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

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

Lisätieto erityisryhmistä

Lapset ja nuoret

Yanulez on tarkoitettu käytettäväksi vain kuukautisten alkamisen jälkeen.

Geriatriset potilaat

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

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

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

Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

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

4.3 Vasta-aiheet

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei tule käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Mikäli jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi:

- Laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - Laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [DVT] tai keuhkoembolia [PE]).
 - Tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu alttius laskimotromboemboliaan, kuten esimerkiksi APC-resistenssi, (mukaan lukien hyytymistekijä V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - Suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkä vuodelepo (katso kohta 4.4).
 - Useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri VTE:n riski (katso kohta 4.4).
- Valtimotromboembolia (ATE) tai sen riski
 - Valtimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. angina pectoris).
 - Aivoverisuonisairaus – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA).
 - Tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu alttius valtimotromboemboliaan, kuten hyperhomokysteinemiamia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti).
 - Anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita.
 - Monista riskitekijöistä (katso kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboembolian riski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia
- Tämänhetkinen tai aikaisemmin sairastettu haimatulehdus, jos siihen liittyy voimakas hypertriglyseridemia.
- Tämänhetkinen tai aikaisemmin ilmennyt vaikea maksasairaus, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi.
- Tämänhetkinen tai aikaisemmin ilmennyt maksakasvain (hyvän- tai pahanlaatuinen).
- Sukupuolihormoniriippuvaiset malignteetit tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa).
- Emätinvuoto, jonka syy on selvittämättä.
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sekä dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö Yanulez-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

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

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

- Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemboolian (VTE) riski

Minkä tahansa hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö kasvattaa laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, ettei valmistetta käytetä. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pieni VTE:n riski. Muilla valmisteilla, kuten Yanulez-valmisteella, tämä riski voi olla jopa 1,6-kertainen. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienemmän valmisteen käytöstä saa tehdä vasta naisen kanssa käydyn keskustelun jälkeen. Keskustelussa varmistetaan, että hän ymmärtää VTE:n riskin yhdistelmäehkäisyvalmisteita käytettäessä, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen käyttövuoden aikana. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmistetta aletaan käyttää uudelleen 4 viikon tai sitä pidemmän tauon jälkeen.**

VTE kehittyi yhden vuoden aikana noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käyttäneet hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana. Yksittäisellä naisella riski voi kuitenkin olla tätä suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistään (katso alempana).

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

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

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

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

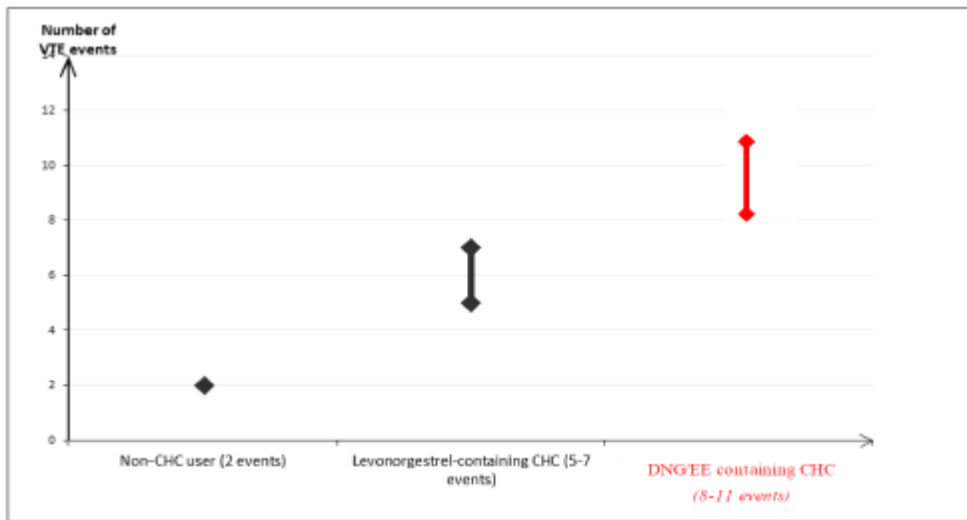
VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 %:ssa tapauksista.

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

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

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

VTE-tapahtumien määrä



Ei yhdistelmäehkäisyvalmisteita käytössä (2 tapahtumaa)

Levonorgestreeliä sisältävä yhdistelmäehkäisyvalmiste (5–7 tapahtumaa)

Dienogestia/etinyyliestradiolia sisältävä yhdistelmäehkäisyvalmiste (8–11 tapahtumaa)

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

Laskimotromboemboolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboembolisten komplikaatioiden riski voi suurentua merkittävästi naisella, jolla on muita riskitekijöitä, etenkin, mikäli riskitekijöitä on useita (katso taulukko).

Yanulez-valmiste on vasta-aiheinen naisella, jolla on useita riskitekijöitä, joiden perusteella hänen laskimotromboemboolian riskinsä on suuri (katso kohta 4.3). Jos naisella on enemmän kuin yksi riskitekijä, on mahdollista, että nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riskisuhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (katso kohta 4.3).

Taulukko: Laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee merkittävästi painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää ottaa huomioon silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittynyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/pillerin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. On käytettävä jotain muuta raskauden ehkäisymenetelmää ei-toivotun raskauden välttämiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Yanulez-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka voi myös olla	

VTE:n riskitekijä, etenkin naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi laskimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla verrattain nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana).	Epäiltäessä perinnöllistä alttiutta nainen tulee ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä

Suonikohjujen ja pinnallisten laskimotukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin alkamiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.

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

Laskimotromboemboolian (VTE) oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

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

Syvän laskimotukoksen (DVT) oireita voivat olla:

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

Keuhkoemboolian (PE) oireita voivat olla:

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

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

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla äkillinen kipu, turvotus ja sinertävä värinmuutos raajassa.

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

Valtimotromboemboolian (ATE) riski

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

Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboemboolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski suurenee niillä yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä, joilla on riskitekijöitä (katso taulukko). Yanulez-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on yksi vakava tai useita ATE:n riskitekijöitä, joiden perusteella hänen valtimotromboemboolian riskinsä on suuri (katso kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, on mahdollista, että nämä yhdessä muodostavat yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riskisuhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (katso kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
-------------	-----------

Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Naista tulisi kehottaa olemaan polttamatta, jos hän haluaa käyttää hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehoitettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee merkittävästi painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää ottaa huomioon silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla verrattain nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana).	Epäiltäessä perinnöllistä alttiutta nainen tulee ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttöä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy käytön välittömään keskeytykseen.
Muut verisuoniston haattatapahtumiin liittyvät sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemia ja systeeminen lupus erythematosus.

Valtimotromboemolian (ATE) oireet

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

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous, etenkin toispuolinen
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen toisessa tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnanmenetys tai pyörtyminen, johon voi liittyä kouristuksia.

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

Sydäninfarktin (MI) oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristava tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen, vatsaan säteilevä epämukavuuden tunne
- täysinäisyyden tunne, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- äärimmäinen heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

• Kasvaimet

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohonneesta kohdunkaulansyövän riskistä yhdistelmäehkäisyvalmisteen pitkäaikaisen käytön yhteydessä, mutta ei ole yksimielisyyttä siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavina tekijöinä seksuaalinen käyttäytyminen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).

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

käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana.

Harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu hyvänlaatuisia maksakasvaimia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelon sisäisestä verenvuodosta.

Maligniteetit voivat olla henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia.

- **Muut tilat**

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

Vaikka vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, kliinisesti merkitsevä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa kliinisesti merkitsevästi yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana, lääkärin tulisi lopettaa yhdistelmäehkäisytabletin käyttö ja hoitaa kohonnut verenpaine. Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttöä voidaan tarvittaessa jatkaa, mikäli verenpainetta alentavalla hoidolla saavutetaan normotensio. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee keskeyttää, mikäli niiden käytön aikana hypertensiopotilaan jatkuvasti koholla olevat verenpaine- arvot tai merkittävä verenpaineen nousu eivät reagoi riittävästi verenpainelääkitykseen.

Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu sekä raskauden että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön ei ole sitovaa näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja tai/kutina, sappikivet, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, *herpes gestationis*, otoskleroosiin liittyvä kuulon alenema.

Perinnöllistä angioödeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioödeeman oireita.

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

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

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

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

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

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

ALAT-arvon suureneminen

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviriä sisältävillä lääkevalmisteilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvojen (ALAT) suurenemista yli 5-kertaiseksi viitealueen ylärajaan nähden (ULN, upper limit of normal) esiintyi merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää lääkevalmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Lääkärintutkimus

Ennen Yanulez-valmisteen käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi) ja raskaus on suljettava pois. Verenpaine on mitattava ja lääkärintarkastus on suoritettava ottaen huomioon vasta-aiheet (katso kohta 4.3.) ja varoitukset (katso kohta 4.4.). On tärkeää kiinnittää naisen huomio laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Yanulez-valmisteen käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulpkien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

Naista on myös neuvottava lukemaan huolellisesti pakkausseloste ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Tarkastuskäyntien tiheyden ja luonteen tulee perustua vakiintuneisiin hoitosuosituksiin, ja ne on toteutettava kunkin naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

Naisia on myös muistutettava siitä, etteivät hormonaaliset yhdistelmäehkäisyvalmisteet suojaa HIV-infektioilta (AIDS) ja muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

Tehon heikkeneminen

Tabletin unohtaminen (katso kohta 4.2), ruoansulatuskanavan häiriöt (katso kohta 4.2) tai samanaikainen lääkitys (katso kohta 4.5) voivat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

Syklikontrollin heikentyminen

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

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

Joskus tyhjennysvuotoa ei ilmaannu tablettitauon aikana. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti, käyttäjä ei todennäköisesti ole raskaana. Jollei yhdistelmäehkäisyvalmistetta kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä tai jos jo kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

Apuaineita koskeva varoitus

Yanulez-valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Yanulez-valmisteseen

Lääkeaineinteraktioita voi esiintyä käytettäessä maksaentsyymejä indusoivia lääkkeitä, mikä saattaa johtaa lisääntyneeseen sukupuolihormonien puhdistumaan, joka taas voi aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai heikentää ehkäisyvalmisteen tehoa.

Kuinka toimia

Entsyymi-induktio voidaan havaita jo muutaman hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio havaitaan yleensä muutaman viikon kuluessa. Lääkehoidon päätyttyä entsyymi-induktio voi jatkua vielä noin 4 viikon ajan.

Lyhytaikainen hoito

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

Pitkäaikainen hoito

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

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

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

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaan, esimerkiksi: Monet HIV/HCV-proteaasin estäjien ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin ja progesteriinin plasmapitoisuuksia käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tämän vuoksi samanaikaisen HIV/HCV-lääkehoidon valmisteyhteenveto pitää tarkistaa mahdollisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen lisäohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteaasin estäjää tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee lisäksi käyttää lisäehkäisynä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta vähänkin epäillään.

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

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

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

Yanulez-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat muuttaa muiden lääkeaineiden aineenvaihduntaa. Tällöin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksissa voi joko nousta (esim. siklosporiini) tai laskea (esim. lamotrigiini).

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

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

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikaiseen käyttöön ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sekä dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, joko yhdistettynä ribaviriinin kanssa tai ilman, liittyy suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Tämän vuoksi Yanulez-valmisteen käyttäjien pitää vaihtaa toisen ehkäisymenetelmän käyttöön (esim. pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai ei-hormonaaliset menetelmät) ennen hoidon aloitusta näillä lääkeyhdistelmillä. Yanulez-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudestaan 2 viikkoa tämän yhdistelmähoidon päättymisen jälkeen.

Muut yhteisvaikutukset

Laboratoriokokeet

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Yanulez-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

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

Kohonnut laskimotromboemboliariski synnytyksen jälkeen on otettava huomioon aloitettaessa Yanulez-valmisteen käyttö uudelleen (katso kohdat 4.2 ja 4.4).

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu tiineys- ja imetysaikana esiintyviä haittavaikutuksia (katso kohta 5.3). Näiden eläinkokeiden mukaan vaikuttavan yhdisteen hormonivaikutusten mahdollisesti aiheuttamia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Yleisesti yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä raskauden aikana saadun kokemuksen mukaan ei kuitenkaan ole todettu, että niillä olisi varsinaisia ihmiseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa imetykseen, sillä ne saattavat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Pienet määrät ehkäisyyn käytettäviä steroideja ja/tai niiden aineenvaihduntatuotteita voivat erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Nämä pienet määrät saattavat vaikuttaa lapseen. Siksi Yanulez-valmistetta ei pidä käyttää ennen kuin lapsi on vieroitettu rintamaidosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

			tromboflebiitti, diastolinen hypertensio, ortostaattinen verenkierron säätelyhäiriö, kuumat aallot, suonikohjut, laskimoverenkiertohäiriöt, laskimokipu	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma, hyperventilointi	
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu ² , pahoinvointi, oksentelu, ripuli	Gastriitti, enteriitti, närästys	
Iho ja ihonalainen kudosis		Akne, alopesia, ihottuma ³ , kutina ⁴	Allerginen ihotulehdus, atooppinen ihotulehdus/neurodermatiitti, ihottuma, psoriasis, hyperhidroosi, maksaläiskät, pigmenttihäiriöt/hyperpigmentaatio, seborrea, hilse, hirsutismi, ihosairaudet, ihoreaktio, appelsiini-iho, hämähäkkiluomi	Urtikaria, erythema nodosum, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudosis			Selkäkipu, epämiellyttävä tunne luissa ja lihaksissa, myalgia, kipuraajassa	
Sukupuolielimet ja rinnat	Kipu rinnoissa ⁵	Epänormaalit tyhjennysvuodot ⁶ , vuodot kuukautisten välillä ⁷ , rintojen suureneminen ⁸ , rintojen turpoaminen, dysmenorrea, eritevuoto sukuelimistä/emätimestä, kystat munasarjoissa, lantiokipu	Kohdunkaulan dysplasia, kohdun sivuelinten kystat, kohdun sivuelinten kipu, kystat rinnassa, fibrokystiset rintasairaudet, yhdyntäkivut, galaktorrea, kuukautishäiriöt	Eritevuoto rinnoista
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit		Väsymys ⁹	Rintakipu, raajojen turvotus, influenssan kaltainen sairaus, tulehdukset, kuume, ärtyisyys	Nesteretentio

Tutkimukset		Painon nousu ¹⁰	Veren triglyseridien kohoaminen, hyperkolesterolemia, painon lasku, painon heilahtelu	
Synnyynnäiset ja perinnölliset/ geneettiset häiriöt			Oireettoman ylimääräisen rintakudoksen ilmaantuminen	

¹ Sisältäen sykkeen nopeutumisen

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

³ Sisältäen läiskäisen ihottuman

⁴ Sisältäen yleisen kutinan

⁵ Sisältäen epämukavuuden tunteen rinnassa ja rintojen arkuuden

⁶ Sisältäen menorragian, hypomenorreaan, oligomenorreaan ja amenorreaan

⁷ Koostuu vaginaalisesta verenvuodosta ja metrorragiasta

⁸ Sisältäen rintojen pingotuksen ja turvotuksen

⁹ Sisältäen heikotuksen ja huonovointisuuden

¹⁰ Sisältäen painon nousun, laskun ja heilahtelut

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

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

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

Kasvaimet

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

Muut tilat

- Haimatulehduksen riskin suureneminen yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla, joilla on hypertriglyseridemia
- Hypertensio
- Sellaisten sairaustilojen esiintyminen tai paheneminen, joiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivimuodostus, porfyria, SLE, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, *herpes gestationis*, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema
- Angioödeeman oireiden mahdollinen ilmaantuminen tai paheneminen estrogeenejä käyttävillä naisilla, joilla on perinnöllinen angioödeema
- Maksan toiminnan häiriöt
- Glukoosinsiedon muutokset tai vaikutus perifeeriseen insuliiniresistenssiin
- Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus
- Maksaläiskät.

Yhteisvaikutukset

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Etinyyliestradiolin ja dienogestin akuutti myrkyllisyys suun kautta on erittäin alhainen. Jos esimerkiksi lapsi ottaa useita Yanulez-tabletteja samanaikaisesti, toksiset oireet ovat epätodennäköisiä.

Mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Mitään erityistä hoitoa ei yleensä tarvita. Tukihoitoa on annettava tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmät.

ATC-koodi: G03AA16

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

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

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

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

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

Yanulez-valmisteen ehkäisynteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja kohdunkaulan eritteiden muutokset.

Dienogesti on nortestosteronijohdannainen, jonka *in vitro* -affiniteetti progesteronireseptorille on 10–30 kertaa vähäisempi kuin muilla synteettisillä progestageeneilla. *In vivo* -tutkimukset eläimillä osoittivat voimakasta progestageenista ja antiandrogenistä vaikutusta. Dienogestillä ei ole merkittäviä androgenisiä, mineralokortikoidisia tai gukokortikoidisia vaikutuksia *in vivo*.

Pelkän dienogestin ovulaatiota estäväksi annokseksi määriteltiin 1 mg/vrk.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Etinyylestradioli

Imeytyminen

Suun kautta otettaessa etinyylestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Seerumipitoisuuden huippu, noin 67 pg/ml, saavutetaan 1,5–4 tunnin kuluessa. Suuri osa etinyylestradiolista metaboloituu imeytymien ja maksan ensikierron aikana, jolloin keskimääräinen oraalinen biologinen hyötyosuus on noin 44 %.

Jakautuminen

Etinyylestradioli sitoutuu runsaasti mutta epäspesifisesti seerumin albumiiniin (noin 98 %) ja indusoi SHBG:n (sukupuolihormoneja sitovan globuliinin) pitoisuuden nousua plasmassa. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 2,8–8,6 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyylestradioli konjugoituu presysteemisesti sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyylestradioli metaboloituu ensisijaisesti aromaattisen hydroksylaation kautta, mutta reaktiossa muodostuu laajasti erilaisia hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät vapaina metaboliitteina ja konjugoituneena glukuronidein ja sulfaattien kanssa. Plasmapuhdistuma on noin 2,3–7 ml/min/kg.

Eliminaatio

Etinyylestradiolin pitoisuus seerumissa jakautuu kahteen vaiheeseen, joiden puoliintumisajat ovat noin 1 tunti ja 10–20 tuntia. Etinyylestradioli ei erity muuttumattomassa muodossa, mutta sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6. Aineenvaihduntatuotteiden puoliintumisaika on noin 1 päivä.

Vakaa tila

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

Dienogesti

Imeytyminen

Suun kautta otettuna dienogesti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Maksimipitoisuus seerumissa, 51 ng/ml, saavutetaan noin 2,5 tunnin kuluessa yksittäisen Yanulez-tabletin nauttimisen jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus annosteltuna yhdessä etinyylestradiolin kanssa on noin 96 %.

Jakautuminen

Dienogesti sitoutuu seerumin albumiiniin, mutta ei sukupuolihormonia sitovaan globuliiniin (SHBG) tai kortikoideja sitovaan globuliiniin (CBG). Noin 10 % seerumin lääkeainepitoisuudesta on vapaana steroidina ja 90 % sitoutuneena epäspesifisesti albumiiniin. Etinyylestradiolin indusoima SHBG:n nousu ei vaikuta dienogestin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Dienogestin näennäisen jakautumistilavuuden vaihteluväli on 37–45 l.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Dienogestin puoliintumisaika seerumissa on noin 9 tuntia. Vain mitättömiä määriä dienogestia erittyy munuaisten kautta muuttumattomassa muodossa. Suun kautta otettu 0,1 mg/kg painokiloa kohden erittyy munuaisiin ja ulosteeseen suhteessa 3:2. Noin 86 % annoksesta poistuu 6 päivän aikana, josta suurin osa, 42 %, poistuu pääasiassa virtsassa ensimmäisten 24 tunnin aikana.

Vakaa tila

SHBG-tasot eivät vaikuta dienogestin farmakokinetiikkaan. Päivittäin annosteltuna dienogestin seerumitaso nousee noin 1,5-kertaiseksi saavuttaen vakaan tilan noin 4 päivän hoidon jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. On kuitenkin otettava huomioon, että sukupuolisteroidit voivat lisätä tiettyjen hormoniriippuvien kudosten ja kasvainten kasvua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Povidoni

Esigelatinoitu maissitärkkelys

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Makrogoli

Titaanidioksidi (E171)

Polyvinyylialkoholi

Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

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

Pakkauskoot:

21 kalvopäällysteistä tablettia (21 tabletin läpipainopakkaukset)

63 kalvopäällysteistä tablettia (21 tabletin läpipainopakkaukset)

126 kalvopäällysteistä tablettia (21 tabletin läpipainopakkaukset)

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEATON k.s.
Na Pankráci 332/14
140 00 Praha 4
Tsekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34588

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täydennetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.8.2021