

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Femilar[®] tabletti, päällystetty

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaaleanpunaiset tabletit (10 kpl):

Estradiolivaleraatti 1 mg ja syproteroniasetaatti 1 mg

Tummanruskeat tabletit (11 kpl):

Estradiolivaleraatti 2 mg ja Syproteroniasetaatti 2 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty

Valmisteen kuvaus: Läpipainopakkauksessa on 10 vaaleanpunaista ja 11 tummanruskeaa pyöreää, kuperaa sokeripäällysteistä tablettia (halkaisija 6 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy yli 40-vuotiailla naisilla tai niillä 35–40-vuotiailla, joille etinyyliestradiolia sisältävä ehkäisytabletti ei sovi.

4.2. Annostus ja antotapa

4.2.1. Miten Femilar-tabletteja käytetään

Läpipainopakkauksessa on 21 tablettia ympyrässä. Tablettien ottaminen aloitetaan aina kohdasta, jossa lukee ”Alku”, ja sitä jatketaan päivittäin nuolten osoittamaan suuntaan.

Kotelossa on päivyritarra. Suojapaperin poistamisen jälkeen tarra kiinnitetään läpipainopakkaukseen siten, että punaisen ”Alku”-kohdan alapuolelle tulee se viikonpäivä, jolloin tablettien käyttö aloitetaan. Näin jokaisen tabletin kohdalle on merkitty viikonpäivä, ja pakkauksesta näkee heti onko tabletti otettu kyseisenä päivänä vai ei.

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

Femilar-tablettien epäsäännöllinen käyttö voi aiheuttaa potilaalle välivuotoja ja se voi heikentää valmisteen terapeuttista vaikutusta ja ehkäisyn luotettavuutta.

4.2.2. Miten Femilar-tablettien käyttö aloitetaan

- *Ei hormonaalista ehkäisyä edeltäneen kuukauden aikana*

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron kolmantena päivänä (= kolmas vuotopäivä).

- *Vaihto Femilar-valmisteeseen toisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari)*

Femilar-tablettien käyttö tulisi aloittaa kolmantena päivänä siitä, kun aiemmin käytössä olleiden yhdistelmäehkäisytablettien viimeinen vaikuttava tabletti (viimeinen vaikuttavaa ainetta sisältävä tabletti) otetaan, eli 3. sykkipäivänä.

- *Vaihto Femilar-valmisteeseen pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (pelkkää progestiinia sisältävä ehkäisytabletti, injektio, implantaatti) tai kohdunsisäisestä ehkäisimestä*

Pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisytablettista voidaan siirtyä käyttämään Femilar-tabletteja koska tahansa, (implantaatista sekä kohdunsisäisestä ehkäisimestä sen poistopäivänä ja injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä). Kaikissa näissä tapauksissa naisen tulee käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

- *Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*

Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisy menetelmiä ei tällöin tarvita.

- *Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*

Imetys, ks. kohta 4.6.

Tablettien käyttö aloitetaan 21–28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, tulee 7 ensimmäisen tablettipäivän aikana käyttää lisäksi jotain estemenetelmää. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskaus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

4.2.3. Tabletin unohtaminen

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

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

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

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

1. tabletti viikko

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

2. tabletti viikko

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

3. tablettiviikko

Ehkäisytehoa heikentää lähenevä 7 päivän tablettitauko. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla tablettien ottoaikataulua joko alla olevan ohjeen 1 tai ohjeen 2 mukaisesti.

Toimittaessa ohjeen 1 tai ohjeen 2 mukaan lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletteja on otettu oikein 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos tabletteja ei ole otettu oikein, tulee toimia ohjeen 1 mukaan ja käyttää 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. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan heti, kun käytössä olevan pakkauksen tabletit loppuvat, niin että tablettien ottamisen väliin ei jää taukoa. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Tablettien ottaminen käytössä olleesta läpipainopakkauksesta voidaan myös keskeyttää ja aloittaa 7 päivän tablettitauko. Taukoon luetaan mukaan ne päivät, jolloin tabletit on unohdettu ottaa. Tablettien ottaminen aloitetaan uudesta läpipainopakkauksesta korkeintaan 7 päivän tauon jälkeen.

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

4.2.4. Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden varalle

Vaikeiden ruoansulatuskanavaoireiden yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin naisen tulee käyttää lisäehkäisyä.

Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta, naisen tulee soveltaa tablettien unohtamista koskevia ohjeita (kohta 4.2.3). Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräiset tabletit toisesta läpipainopakkauksesta.

4.2.5. Kuukautisten alkamispäivän muuttaminen tai kuukautisten siirtäminen

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

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

4.3. Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisytabletteja ei tule käyttää alla lueteltujen tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava heti.

- Tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt laskimon tai valtimon tromboottinen/tromboembolinen tapahtuma (esim. syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia, sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuma.
- Tromboosin tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt ennako-oire (esim. TIA, angina pectoris).
- Anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita.
- Diabetes mellitus, johon liittyy verisuonikomplikaatioita.
- Myös huomattavat tai useat laskimo- tai valtimotromboosien riskitekijät voivat olla ehkäisytablettien käytön vasta-aiheita (ks. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset).
- Pankreatiitti, myös anamnestinen, jos siihen on liittynyt vaikea hypertriglyseridemia.
- Vaikea maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi.

- Tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain.
- Sukupuolihormoneista riippuvaiset kasvaimet tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa).
- Tunteuttomasta syystä johtuva verenvuoto emättimestä.
- Todettu tai epäilty raskaus.
- Yliherkkyys Femilar-tablettien vaikuttaville aineille tai jollekin sen apuaineelle.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tabletit sisältävät laktoosia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi- tai fruktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasasiin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.4.1 Varoitukset

Femilar on kaksivaiheinen yhdistelmätabletti, joka on tarkoitettu raskauden ehkäisyyn yli 40-vuotiaille naisille ja niille 35–40-vuotiaille, joille etinyyliestradiolia sisältävä ehkäisytabletti ei sovi. Femilar sisältää luonnollista estrogeenia, estradiolivaleraattia ja 17-alfa-OH-johdannaisiin kuuluvaa neutraalia progestiinia, syproteroniasetaattia. Koostumuksensa vuoksi valmisteella ei ole epäedullista vaikutusta hyytymistekijöihin eikä rasva-aineenvaihduntaan. Kuitenkin, minkä tahansa alla mainitun tilan/riskitekijän ilmetessä on yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä aiheutuvaa hyötyä punnittava siitä mahdollisesti koituvia haittoja vasten erikseen kussakin tapauksessa, ja käyttäjän kanssa on keskusteltava asiasta ennen kuin hän päättää käytön aloittamisesta. Jos jokin näistä sairauksista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmaantuu ensimmäisen kerran, käyttäjän on otettava yhteys lääkäriin. Lääkäriin tulee tällöin päättää käytön keskeyttämisestä.

• Verenkiertohäiriöt

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttö ja tromboottisten ja tromboembolisten valtimo- ja laskimosairauksien, kuten sydäninfarktin, aivohalvauksen, syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian, suurentunut riski ovat yhteydessä toisiinsa. Tällaiset tapahtumat ovat harvinaisia.

Kaikkien yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyy suurentunut laskimotromboembolian riski, joka ilmenee syvänä laskimotromboosina ja/tai keuhkoemboliana. Laskimotromboembolian riski on suurin ensimmäisen käyttövuoden aikana, jolloin nainen aloittaa yhdistelmäehkäisytablettien käytön.

Laskimotromboemboliaa esiintyy matalaestrogeenisten ehkäisytablettivalmisteiden (alle 0,05 mg etinyyliestradiolia) käytön yhteydessä arviolta noin 4 tapausta 10 000 naisvuotta kohti verrattuna 0,5–3 tapaukseen 10 000 naisvuotta kohti naisilla, jotka eivät käytä ehkäisytabletteja Raskauteen liittyvä laskimotromboembolian riski on 6 tapausta 10 000 raskausvuotta kohti.

Täydellistä toipumista näistä tiloista ei aina tapahdu. Laskimotromboemboliaan liittyvä kuolleisuus on 1–2 %.

Muiden verisuonten, kuten maksan, suoliliepeen, munuaisten, aivojen tai verkkokalvon laskimo- ja valtimotrombooseja on raportoitu olleen yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä erittäin harvoin. Näiden tapahtumien ja yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Laskimon tai valtimon tromboottisten/tromboembolisten tapahtumien tai aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla: jalan toispuolinen kipu ja/tai turvotus, äkillinen vaikea rintakipu riippumatta siitä, säteileekö se vasempaan käsivarteeseen vai ei, äkillinen hengästyminen, äkillisesti alkanut yskä, poikkeuksellinen, vaikea, pitkittynyt päänsärky, äkillinen osittainen tai täydellinen näönmenetys, kaksoiskuvat, puheen puuroutuminen tai afasia, kiertoahuimaus, pyörtyminen, johon voi liittyä fokaalinen epileptinen kohtaaminen, vartalon toisen puolen tai jonkin ruumiinosan äkillinen heikkous tai erittäin huomattava tunnottomuus, motoriset häiriöt tai akuuttivatsa.

Laskimon tai valtimon tromboottisten/tromboembolisten tapahtumien tai aivoverisuonitapahtuman riskiä suurentavat seuraavat tekijät:

- ikä
- tupakointi (riski kasvaa runsaan tupakoinnin ja iän myötä, etenkin yli 35-vuotiailla naisilla)
- positiivinen sukuanamneesi (ts. laskimo- tai valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin, ennen kuin yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä päätetään
- lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m²)
- dyslipoproteinemia
- hypertensio
- sydämen läppävika
- eteisvärinä
- pitkäaikainen immobilisaatio, suuri leikkaus, alaraajaleikkaus tai suuri trauma. Näissä tilanteissa ehkäisytablettien käyttö on syytä keskeyttää (vähintään neljä viikkoa ennen elektiivistä kirurgiaa) ja aloittaa uudelleen aikaisintaan kahden viikon kuluttua siitä kun liikuntakyky on täysin palautunut.

Suonikohjujen tai spontaanin pinnallisen tromboflebiitin ja laskimotromboosin välisestä yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Tromboemboolian lisääntynyt riski lapsivuodeaikana on otettava huomioon (ks. Raskaus ja imetys, kohta 4.6).

Muita haitallisiin verenkiertotapahtumiin yhdistettyjä tiloja ovat diabetes mellitus, munasarjojen monirakkulatauti, systeeminen lupus erythematosus (LED), hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai colitis ulcerosa) ja sirppisoluanemia.

Jos migreenikohtaukset tihenevät tai voimistuvat (mahdollinen aivoverisuonitapahtuman ennakkooire), voi olla syytä lopettaa yhdistelmäehkäisytablettien käyttö välittömästi.

Biokemiallisia tekijöitä, jotka viittaavat perinnölliseen tai hankittuun laskimo- tai valtimotromboosialttiuteen, ovat APC-resistenssi, hyperhomokysteinemia, antitrombiini III:n puutos, proteiini C:n puutos, proteiini S:n puutos, fosfolipidivasta-aineet (kardiolipiinivasta-aineet, lupusantikoagulantti).

Riski/hyöty-suhdetta harkittaessa on otettava huomioon, että raskauteen liittyvä riski on suurempi kuin yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvä riski.

- *Kasvaimet*

Kohdunkaulan syövän suurin riskitekijä on persistentti HPV-infektio (ihmisen papilloomavirusinfektio). Joidenkin epidemiologisten tutkimusten mukaan yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäyttö saattaa vaikuttaa riskiä lisäävästi. Yksimielisyyttä ei kuitenkaan ole siitä, missä määrin kyseiseen havaintoon ovat vaikuttaneet sekoittavat tekijät, kuten Papa-kokeiden seulontatiheys, sukupuoliikäyttyminen ja estemenetelmien käyttö.

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, on yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Tutkimukset eivät anna kuitenkaan näyttöä syyseuraussuhteesta. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

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

- *Muut tilat*

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

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

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

Eksogeeniset estrogeenit voivat aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla.

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

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

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukosinsietoon, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee seurata huolellisesti.

Crohnin tauti ja colitis ulcerosa on yhdistetty yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön.

Maksaläiskiä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskiin taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultravioletti säteilyaltistusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

4.4.2. Lääkärintutkimus

Ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aloittamista ensi kertaa tai uudelleen on käyttäjälle tehtävä vasta-aiheet (kohta 4.3) ja varoitukset (kohta 4.4.1) huomioonottava täydellinen anamneesi (myös sukuanamneesi) sekä lääkärintarkastus, jotka toistetaan säännöllisesti. myös säännöllinen terveydentilan arviointi on tärkeää, koska vasta-aiheet (esim. ohimenevä iskeeminen kohtaus) tai riskitekijät (esim. sukuanamneesi laskimo- tai valtimotromboosin suhteen) voivat ilmetä ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Tarkastusten tiheys ja luonne sovitetaan yksilöllisesti vallitsevan käytännön mukaisesti, mutta yleensä tutkitaan erityisesti verenpaine, rinnat, vatsa ja sisäsynnyttimet sekä tehdään kohdunkaulan irtosolututkimus.

Käyttäjälle on kerrottava, että ehkäisytablettivalmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) eivätkä muilta seksitaudeilta.

4.4.3. Tehon heikkeneminen

Tablettien unohtaminen (kohta 4.2.3), ruoansulatuskavanaoireet (kohta 4.2.4) tai samanaikainen lääkitys (kohta 4.5.1) tai mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden käyttö (kohta 4.5.1) voivat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

4.4.4. Syklikontrollin heikentyminen

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

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

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

Femilar niukensi voimakkaasti kuukautisvuotoja ja vähensi dysmenorreaa. Vuotohäiriöinä ilmeni 24 %:lla tiputtelua 6 kuukauden kohdalla ja kolmasosalla naisista esiintyi ajoittaista vuotojen poisjäämistä pillerittömän jakson aikana. Todetuista vuotohäiriöistä huolimatta vuotovapaita päiviä kertyi 24 sykliä kohti, mikä selittää sen, että vuoto-ongelmien vuoksi tablettien käytön keskeytti 12 kuukauden aikana vain 12,1 % naisista.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

- Yhteisvaikutukset

Lääkeaineinteraktiot voivat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa ja/tai aiheuttaa läpäisyvuotoja. Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia.

Maksametabolia: Sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan johtavia yhteisvaikutuksia voi esiintyä maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkkeiden kuten hydantoinijohdosten (esim. fenytoiini), barbituraattien, primidonin, karbamatsepiinin, rifampisiinin ja mahdollisesti myös okskarbatsepiinin, topiramaatin, felbamaatin, griseofulviinin ja mäkikuismautetta (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa.

Myös HIV-proteaasin estäjien (esim. ritonaviiri) ja ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (esim. nevirapiini) sekä niiden yhdistelmien on ilmoitettu mahdollisesti vaikuttavan maksan kautta tapahtuvaan metaboliaan.

Enterohepaattinen kierto: Joidenkin kliinisten raporttien mukaan estrogeenien enterohepaattinen kierto saattaa vähentyä tiettyjen antibioottien (esim. penisilliinit, tetrasykliinit) samanaikaisen käytön yhteydessä, jolloin estradiolin pitoisuus seerumissa saattaa laskea.

Käytettäessä mitä tahansa yllämainittua lääkeainetta, tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää lisäehkäisyä tilapäisesti jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää.

Maksaentsyymejä indusoivien lääkeaineiden käytön yhteydessä estemenetelmää tulee käyttää koko lääkehoidon ajan ja vielä 28 päivää sen loppumisen jälkeen. Antibioottilääkitystä (rifampisiinia ja griseofulviinia lukuun ottamatta) saavien naisten tulee käyttää estemenetelmää koko antibioottikuurin ajan ja vielä 7 päivää sen loppumisen jälkeen.

Jos lääkehoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettien läpipainopakkaus, tulee seuraava tablettiliuska aloittaa heti edellisen loputtua ilman tavanomaista tablettitaukoa.

Ehkäisytabletit voivat vaikuttaa tiettyjen muiden lääkkeiden metaboliaan. Pitoisuus plasmassa ja kudoksissa voi vastaavasti joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini)

Huom: Mahdolliset yhteisvaikutukset tulee tarkastaa samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvedosta.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävää rohdosvalmistetta ei tule käyttää samanaikaisesti Femilar-tablettien kanssa, koska seurauksena voi olla Femilar-tablettien ehkäisytehon heikkeneminen. Läpäisyvuotoja ja tahattomia raskauksia on raportoitu. Vaikutus perustuu mäkikuisman maksaentsyymejä indusoiviin ominaisuuksiin. Entsyymi-induktio voi kestää 2 viikkoa mäkikuismahoidon lopettamisen jälkeen.

- Laboratoriokokeet

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esimerkiksi kortikosteroideja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden) pitoisuuksiin

plasmassa, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset tapahtuvat yleensä viitealueen sisällä.

4.6. Raskaus ja imetys

Valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi Femilar-tablettien käytön aikana, valmisteen käyttö tulee lopettaa heti (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana, koska syproteroniasetaatti erittyy äidinmaitoon.

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

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

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

4.8. Haittavaikutukset

Kaikilla Femilar-valmistetta käyttävillä naisilla on suurentunut laskimotromboemبولian riski.

Vakavimmat yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvät haittavaikutukset on listattu kohdassa 4.4.1.

Muut yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä raportoidut haittavaikutukset, joiden yhteyttä ei ole sen paremmin vahvistettu kuin kumottukaan ovat*:

Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$)	Harvinaiset ($< 1/1000$)
Silmät			piilolinssien huono sieto
Ruoansulatus- elimistö	pahoinvointi, vatsakipu	oksentelu, ripuli	
Immuunijärjestelmä			yliherkkyysoireet
Tutkimukset	painonnousu		painonlasku
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		nesteretentio	
Hermosto	päänsärky	migreeni	
Psyykkiset haitat	masentuneisuus, mielialan muutokset	libidon väheneminen	libidon lisääntyminen
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen kipu ja herkkyys	Rintojen turvotus	vaginaeritteen muutokset, eritevuoto rinnoista
Iho ja ihonalainen kudokset		ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria)	kyhmyruusu, erythema multiforme

*Taulukossa on käytetty sopivinta MedDRA termiä (versio 7.0) kuvaamaan kutakin haittavaikutusta. Synonyymeja tai vastaavia haittavaikutuksia ei ole luoteltu, mutta ne tulee ottaa myös huomioon.

Eksogeeniset estrogeenit voivat aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla.

4.9. Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antiandrogenit ja estrogeenit; ATC-koodi G03HB01

Femilar on kaksivaiheinen yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää luonnollista estrogeenia, estradiolivaleraattia ja 17-alfa-OH-johdannaisiin kuuluvaa neutraalia progestiinia, syproteroniasetaattia. Syproteroniasetaatti on androgeenireseptoreiden kilpaileva antagonistti, estää androgeenisynteesiä kohde-elimien soluissa ja laskee veren androgeenipitoisuutta antigonadotropisella vaikutuksella.

Edellä mainitun antiandrogenisen vaikutuksen lisäksi syproteroniasetaatilla on selvä progestiini vaikutus. Progestiini vaikutuksen vuoksi syproteroniasetaatti yksinään annettuna aiheuttaisi kuukautiskierron häiriöitä, joita voidaan vähentää yhdistämällä siihen Femilar-tableteissa estradiolivaleraatti. Tämä edellyttää sitä, että valmistetta otetaan säännöllisesti annostusohjeiden mukaisissa jaksoissa.

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

Ehkäisyvaikutuksen lisäksi estrogeeni/progestiini-valmisteilla on haittavaikutusten ohella (ks. kohdat 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, kohta 4.8 Haittavaikutukset) myös myönteisiä vaikutuksia: Kierto on säännöllisempi, kuukautiset vähemmän kivuliaat ja vuoto vähäisempää. Viimeksi mainittu tekijä saattaa vähentää raudanpuutosanemian esiintymistä.

5.2. Farmakokinetiikka

Estradiolivaleraatti

Suun kautta otettu estradiolivaleraatti imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Estradiolivaleraatti, steroidiesteri, hajoaa imeytymisen ja maksan ensikierron aikana estradioliksi ja valeriaanahapoksi. Estradioli metaboloituu samanaikaisesti edelleen muodostaen mm. estronia, estriolia ja estronisulfaattia.

Estradiolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–12 tunnin kuluttua annoksesta. Estronin, toisen estrogeenisen metaboliitin, pitoisuus plasmassa on noin 10 kertaa korkeampi. Estradioli sitoutuu albumiiniin ja SHBG:hen (sukupuolihormonia sitova proteiini). Estradiolista 30–40 % sitoutuu SHBG:hen; sitoutumaton fraktio on noin 1–1,5 %.

Eksogeenisen estradiolivaleraatin esterisidoksen hajoamisen jälkeen lääkeaineen metabolia noudattaa endogeenisen estradiolin metaboliaa. Estradiolin metabolinen puhdistuma on noin 30 ml/min/kg. Noin 90 % sen metaboliiteista erittyy munuaisten kautta ja noin 10 % sappeen; puoliintumisaika on noin 1 vrk.

Äidinmaitoon erittyy vain pieniä määriä estradiolia ja sen metaboliitteja.

Suun kautta otetun estradiolivaleraatin biologinen hyötyosuus on noin 3 %.

Syproteroniasetaatti

Imeytyminen

Suun kautta otettu syproteroniasetaatti imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Femilar-tabletin ottamisen jälkeen saavutetaan huippupitoisuus noin 1,6 tunnissa. biologinen hyötyosuus on 88 %.

Jakautuminen

Syproteroniasetaatti sitoutuu lähes yksinomaan seerumin albumiiniin. Vain 3,5–4 % kokonaislääkeainepitoisuudesta esiintyy vapaana steroidina. Syproteroniasetaatin näennäinen jakautumistilavuus on 986 ± 437 l.

Metabolia

Syproteroniasetaatti metaboloituu lähes täydellisesti. Päämetaboliitti plasmassa on 15 β -OH-CPA, jonka muodostumiseen ottaa osaa sytokromi P450 entsyymi CYP3A4. Syproteroniasetaatille määritetty puhdistuma seerumista on noin 3,6 ml/min/kg.

Erittyminen

Syproteroniasetaatin pitoisuus seerumissa vähenee kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisajat ovat 0,8 tuntia ja noin 2,3-3,3vuorokautta. Osa annoksesta erittyy muuttumattomana Sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 1:2. Metaboliittierityksen puoliintumisaika on noin 1,8 vrk.

Vakaa tila

SHGB-pitoisuuden nousu ei vaikuta syproteroniasetaatin farmakokinetiikkaan. Vakaa tila saavutetaan hoitosyklin toisella puoliskolle, jolloin syproteroniasetaatin pitoisuus seerumissa nousee noin 2,5 kertaiseksi.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuustutkimuksia estradiolivaleraatin ja syproteroniasetaatin yhdistelmällä ei ole tehty. Farmakologisten ja reseptorisitoutumistutkimusten perusteella turvallisuusarvioinnin kannalta merkittäviä interaktiota ei ole.

Toistuvan annostelun systeemistä siedettävyyttä on tutkittu estradiolivaleraatilla ja syproteroniasetaatilla erikseen. Tutkimusten perusteella ei ole esteitä valmisteen käytölle raskauden ehkäisyyn tarvittavilla annoksilla.

Lisääntymistoksikologisia tutkimuksia estradiolivaleraatin ja syproteroniasetaatin yhdistelmällä ei ole tehty.

- Syproteroniasetaatti

Systeeminen toksisuus

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen riskiin ihmisille.

Sikiötoksisuus/teratogeenisuus

Suurten syproteroniasetaattiannosten käyttö hormonierhän sukupuolisen eriytymisvaiheen aikana johti poikasikiöiden feminisoitumiseen. Vastasyntyneiltä poikalapsilta, jotka ovat altistuneet kohdussa syproteroniasetaatille, ei ole havaittu merkkejä feminisaatiosta. Valmisteen käyttö on kuitenkin kontraindikoitu raskauden aikana.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Yleisesti hyväksytyillä menetelmillä tehtyjen tutkimusten perusteella syproteroniasetaatti ei ole genotoksinen aine. Lisätutkimuksien perusteella se saattaa kuitenkin aiheuttaa rotan ja apinan maksasoluissa ja myös juuri eristetyissä ihmisen maksasoluissa adduktiota DNA:han. Koiran maksasoluissa adduktiota DNA:han on hyvin vähän.

Tämä ilmiö on todettu, kun solut on altistettu syproteroniasetaatille pitoisuuksina, jotka ovat mahdollisia käytettäessä syproteroniasetaatin suositeltua annostusta. Syproteroniasetaattihoidon on

todettu *in vivo* aiheuttavan naarasrotalla paikallisten, mahdollisesti preneoplastisten maksavaurioiden, joihin liittyi soluentsyymien muutoksia, lisääntymistä, sekä mutaatiofrekvenssin lisääntymisen transgeenisillä rotilla, joilla mutaatiokohteena oli bakteerigeeni.

Kliinisten kokemusten ja epidemiologisten tutkimusten perusteella syproteroniasetaatti ei näytä lisäävän maksakasvainten esiintyvyyttä ihmisellä. Myöskään jyrksijöillä tehdyissä tuumorigeenisuustutkimuksissa syproteroniasetaatilla ei todettu tuumorigeenisiä vaikutuksia. Periaatteessa on kuitenkin muistettava, että sukupuolisteroidit voivat stimuloida hormoneista riippuvaisten kudosten ja tuumoreiden kasvua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin:

Vaaleanpunainen tabletti: Laktoosimonohydraatti 46 mg, maissitärkkelys, povidoni, talkki, magnesiumstearaatti

Tummanruskea tabletti: Laktoosimonohydraatti 45 mg, maissitärkkelys, povidoni, talkki, magnesiumstearaatti

Päällyste: Sakkarosi, povidoni, makrogoli 6000, kalsiumkarbonaatti, talkki, glyseroli (85%), montaaniglykolivaha

Päällysteen väriaineet:

Vaaleanpunainen tabletti: Titaanidioksidi (E171), keltainen ja punainen rautaoksidi (E172)

Tummanruskea tabletti: Titaanidioksidi (E171) ja punainen rautaoksidi (E172)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3. Kesto aika

5 vuotta

6.4. Säilytys

Säilytetään huoneenlämmössä (+15 - +25 °C).

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 x 21 tablettia, 3 x 21 tablettia ja 6 x 21 tablettia läpipainopakkauksissa (PVC/Alumiini).

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10808

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.10.1992/21.8.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.1.2011