

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tri-Femoden[®] päällystetyt tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaaleankeltaiset tabletit (6 kpl):

Gestodeeni 50 mikrogrammaa ja etinyyliestradioli 30 mikrogrammaa

Tummanruskeat tabletit (5 kpl):

Gestodeeni 70 mikrogrammaa ja etinyyliestradioli 40 mikrogrammaa

Valkoiset tabletit (10 kpl):

Gestodeeni 0,1 mg ja etinyyliestradioli 30 mikrogrammaa

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 37 mg, sakkaroosi.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty

Valmisteen kuvaus: Läpipainopakkauksessa on 6 vaaleankeltaista, 5 tummanruskeaa ja 10 valkoista pyöreää, kuperaa, sokeripäällysteistä tablettia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy

Tri-Femoden-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmisteen käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät, ja millainen Tri-Femoden-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 Tri-Femoden-valmistettä käytetään

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

Läpipainopakkaukseen on merkitty viikonpäivät maanantaista sunnuntaihin. Aloituspäivä eli päivä, jona ensimmäinen tabletti otetaan, merkitään muistiin rikkomalla viikonpäivän alla oleva musta piste.

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.

Ehkäisyn pettämisen todennäköisyys voi lisääntyä, jos tabletteja jää ottamatta tai niitä ei oteta ohjeiden mukaisesti.

Miten Tri-Femoden-valmisteen käyttö aloitetaan

- *Ei hormonaalista ehkäisyä edeltäneen kuukauden aikana*

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (= ensimmäinen vuotopäivä).

Tablettien käyttö voidaan aloittaa myös 2.–5. vuotopäivänä, mutta tällöin suositellaan lisäksi jonkin estemenetelmän käyttöä ensimmäisen kierron 7 ensimmäisen päivän ajan.

- *Vaihto Tri-Femoden-valmisteeseen toisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletit, ehkäisyrengas tai ehkäisylaastari)*

Tri-Femoden-valmisteen käyttö tulisi mieluiten aloittaa seuraavana päivänä, kun aiemmin käytössä olleiden yhdistelmäehkäisytablettien viimeinen hormonia sisältävä tabletti (viimeinen vaikuttavaa ainetta sisältävä tabletti) otetaan, kuitenkin viimeistään aiempien yhdistelmäehkäisytablettien tavanomaista tablettitaukoa tai viimeisen hormonia sisältämättömän tabletin ottamista seuraavana päivänä. Jos käytössä on ollut ehkäisyrengas tai ehkäisylaastari, Tri-Femoden-valmisteen käyttö tulisi aloittaa mieluiten syklipakkauksen viimeisimmän renkaan tai laastarin poistamispäivänä, mutta kuitenkin viimeistään sinä päivänä, jolloin uusi ehkäisyrengas tai ehkäisylaastari pitäisi asettaa paikalleen.

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

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

- *Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*

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

- *Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*
Imetys, ks. kohta 4.6.

Tablettien käyttö aloitetaan 21–28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, tulee 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.

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 jos nainen on unohtanut useampia tabletteja, häntä on neuvottava käyttämään lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

3. tabletti viikko

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 läpipainopakkauksen 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 7 päivän tauon jälkeen.

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

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). Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräiset tabletit toisesta läpipainopakkauksesta.

Kuukautisten alkamispäivän muuttaminen tai kuukautisten siirtäminen

Kuukautisia voidaan siirtää jatkamalla viimeisinä olevien valkoisten tablettien ottamista uudesta läpipainopakkauksesta ilman taukoa. Kuukautisia voidaan siirtää enintään 10 päivää eli toisen pakkauksen valkoisten tablettien loppumiseen asti. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Tri-Femoden tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan tavanomaisen 7 päivän tablettitauon jälkeen.

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

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

Tri-Femoden on tarkoitettu käytettäväksi vain kuukautisten alkamisen jälkeen.

Iäkkäät potilaat

Tietoa ei ole saatavilla. Tri-Femoden ei ole tarkoitettu käyttöön vaihdevuosien jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Tri-Femoden-valmistetta ei saa käyttää naisille, joilla on vaikea maksasairaus. Ks. myös kohta 4.3.

Munuaisten vajaatoiminta

Tri-Femoden-valmisteen käyttöä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole erityisesti tutkittu. Saatavilla oleva tieto ei viittaa, että tälle potilasryhmälle hoitoa tulisi muuttaa.

4.3 Vasta-aiheet

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää alla lueteltujen tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava heti:

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- valtimotromboembolia tai sen riski
 - valtimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. *angina pectoris*)
 - aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemiamia ja fosfolipidivasta-aineet (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.
- 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)
- tuntemattomasta syystä johtuva verenvuoto emättimestä
- todettu tai epäilty raskaus
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sekä dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Tri-Femoden-valmisteen soveltuvuudesta on keskusteltava naisen kanssa, jos hänellä esiintyy mikä tahansa alla mainituista tiloista tai riskitekijöistä.

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Tri-Femoden-valmisteen käyttöä keskeyttää.

Laskimotromboemboolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pienin VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Tri-Femoden-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Tri-Femoden-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.**

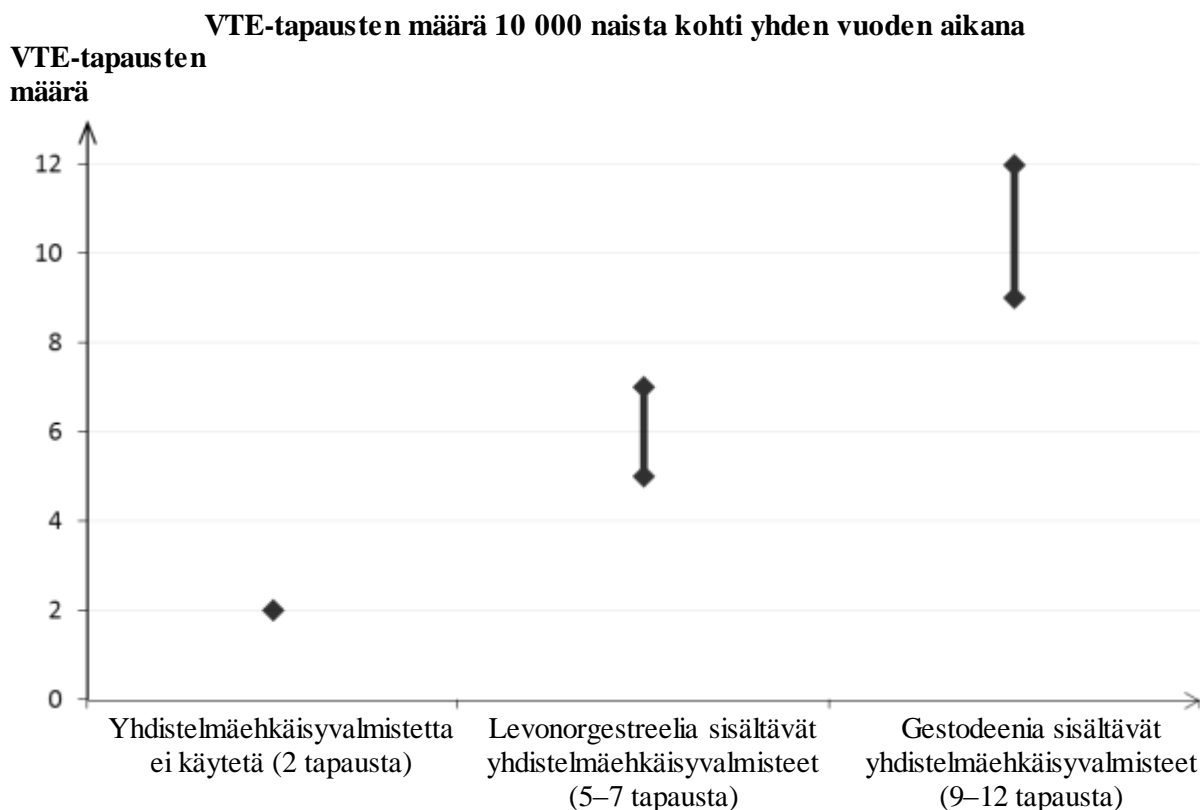
Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä). Arviolta noin 9–12 naiselle¹ 10 000:sta, jotka käyttävät gestodeenia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6².

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

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

Molemmissa tapauksissa VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.

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



Muiden verisuonten, kuten maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimo- ja valtimotrombooseja on raportoitu olleen yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä erittäin harvoin.

Laskimotromboemolian riskitekijät

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

Tri-Femoden-valmiste on vasta-aiheinen naisella, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain

Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	muuta raskaudenehkäisy menetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Tri-Femoden-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Erytyisesti yli 35 vuoden ikä

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

Laskimotromboembolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 "Hedelmällisyys, raskaus ja imetys").

Laskimotromboembolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

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

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

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

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

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

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

Valtimotromboembolian (ATE) riski

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

Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

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

Taulukko: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehoitettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston häiritsevät tapahtumat liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

Valtimotromboembolian (ATE) oireet

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä

- tajunnan menetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

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

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

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, sukupuolikäyttäytyminen 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 syy-seuraussuhteesta. 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 todettu 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.

Kasvaimet voivat olla henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia.

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,

systeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema.

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.

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, matalaestrogeenisia yhdistelmäehkäisytabletteja (alle 0,05 mg etinyyliestradiolia) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee seurata huolellisesti.

Crohnin tauti ja colitis ulcerosa on yhdistetty yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön.

Maksaläiskä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskien saamiseen taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

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

ALAT-arvojen kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat hepatiitti C-virusinfektion hoitoon ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sisältävää lääkevalmistetta sekä dasabuviiria yhdessä ribaviiriin kanssa tai ilman, transaminaasiarvot (ALAT) kohosivat yli 5-kertaisiksi normaaliarvoihin (upper limit of normal, ULN) nähden merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä valmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita, ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Lääkärintutkimus

Ennen Tri-Femoden-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 (kohta 4.3) ja varoitukset (kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Tri-Femoden-valmisteen käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

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

Naisia on varoitettava siitä, että hormonaaliset ehkäisyvalmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) tai muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

Tehon heikkeneminen

Mm. tablettien unohtaminen (kohta 4.2), ruoansulatuskanavaoireet (kohta 4.2) ja samanaikainen lääkitys tai mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden käyttö (kohta 4.5) voivat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

Syklikontrollin heikentyminen

Kaikki yhdistelmäehkäisytablettivalmisteet voivat aiheuttaa epäsäännöllistä verenvuotoa emättimestä (tiputtelu- tai läpäisyvuotoa) etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia vasta noin kolme kiertoa kestävä 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 poisjääntiä, tai jos jo kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomautus: Mahdolliset yhteisvaikutukset tulee tarkastaa samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvedosta.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Tri-Femoden-valmisteeseen

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

Kuinka toimia

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo parin hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen induktio havaitaan yleensä muutaman viikon sisällä. Induktio voi jatkua vielä neljän viikon ajan lääkehoidon päätyttyä.

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkkeitä, tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää lisäehkäisyä tilapäisesti jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää tulee käyttää koko lääkehoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen loppumisen 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 lääkkeitä, suositellaan jonkin muun luotettavan, ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmänvalmisteen käyttöä.

Lääkeaineet, jotka lisäävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehon heikentyminen):

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

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus sukupuolihormonien puhdistumaan

Useat HIV-proteasasin estäjien ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien HCV-proteasasin estäjien yhdistelmät) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin plasmakonsentraatiota käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tämän vuoksi samanaikainen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenveto pitää tarkastaa potentiaalisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen lisäohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteasasin estäjää tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee lisäksi käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

Lääkeaineet, jotka vähentävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit)

Voimakkaat tai kohtalaiset CYP3A4-entsyymien estäjät, kuten atsoli-pohjaiset sienilääkkeet (esim. itrakonatsoli, vorikonatsoli, flukonatsoli), verapamiili, makrolidit (esim. klaritromysiini, erytromysiini), diltiatseemi ja greippimehu voivat nostaa estrogeenin ja/tai progestiinin plasmapitoisuutta.

Etorikoksibin 60–120 mg:n päiväannosten on osoitettu suurentavan etinyyliestradiolin plasmakonsentraatiota 1,4–1,6-kertaiseksi, kun etorikoksibia otettiin samanaikaisesti 35 mikrogrammaa etinyyliestradiolia sisältävän yhdistelmäehkäisyvalmisteen kanssa.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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

Etinyyliestradioli on *in vitro* sekä reversiibeli CYP-entsyymien estäjä (CYP2C19, CYP1A1 ja CYP1A2) että mekanismiperusteinen estäjä (CYP2A4/5, CYP2C8 ja CYP2J2). Kliinisissä tutkimuksissa etinyyliestradiolia sisältävän yhdistelmäehkäisyvalmisteen antaminen ei johtanut lainkaan tai vain vähissä määrin CYP3A4-substraattien (esim. midatsolaami) plasmakonsentraatioiden suurenemiseen. Sen sijaan CYP1A2-substraattien plasmapitoisuus voi suurentua hieman (esim. teofylliini) tai kohtalaisesti (esim. melatoniini ja titsanidiini).

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 Tri-Femoden-valmisteen käyttäjien pitää vaihtaa toisen ehkäisymenetelmän käyttöön (pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai ei-hormonaaliset menetelmät) ennen hoidon aloitusta näillä lääkeyhdistelmillä. Tri-Femoden-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudestaan 2 viikkoa tämän hoidon päättymisen jälkeen.

Muut yhteisvaikutukset

Laboratoriokokeet

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihdydraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset tapahtuvat yleensä viitealueen sisällä.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi Tri-Femoden-valmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö tulee lopettaa heti.

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

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

Imetys

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 koneidenkäyttökykyyn

Valmisteen vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Femoden-valmisteen yhteydessä yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi, vatsakipu, painonnousu, päänsärky, masentuneisuus, mielialan muutokset ja rintojen kipu. Nämä esiintyvät ≥ 1 prosentilla käyttäjistä.

Vakavia haittavaikutuksia ovat valtimo- ja laskimotromboembolia.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

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

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
Immuunijärjestelmä			yliherkkyysoireet
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		nesteretentio	
Psyykkiset häiriöt	masentuneisuus, mielialan muutokset	libidon väheneminen	libidon lisääntyminen
Hermosto	päänsärky	migreeni	
Silmät			piilolinssien huono sieto
Verisuonisto			Laskimotromboembolia (VTE)**, valtimotromboembolia (ATE)**
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, vatsakipu	oksentelu, ripuli	
Iho ja ihonalainen kudokset		ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria)	kyhmyruusu, erythema multiforme

Sukupuolielimet ja rinnat	rintojen kipu ja herkkyyys	rintojen turvotus	vaginaeritteen muutokset, eritevuoto rinnoista
Tutkimukset	painonnousu		painonlasku

*Taulukossa on käytetty sopivinta MedDRA termiä (versio 12.0) kuvaamaan kutakin haittavaikutusta. Synonyymeja tai vastaavia haittavaikutuksia ei ole lueteltu, mutta ne tulee ottaa myös huomioon.

** - Arvioitu yleisyys perustuu epidemiologisiin tutkimuksiin kattaen ryhmän yhdistelmäehkäisyvalmisteita -”Laskimon ja valtimon tromboemboliset tapahtumat” käsittävät seuraavat lääketieteelliset kokonaisuudet: syvä ääreislaskimon tukos, keuhkoverisuonen tukos (tromboosi ja embolia), sydäninfarkti/aivoinfarkti (tromboosi, embolia ja infarkti) ja aivohalvaus, johon ei liity verenvuotoa.

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.

Alla on listattu haittavaikutukset, jotka voivat liittyä yhdistelmäehkäisytabletteihin luokkana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4):

Kasvaimet

- rintasyöpädiagnoosien määrä on hieman kohonnut ehkäisytablettien käyttäjillä. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, on yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä rintasyöpädiagnoosien ylimäärä pieni verrattuna rintasyövän kokonaisriskiin. Rintasyövän yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole tietoa.
- hyvän- tai pahanlaatuiset maksakasvaimet.

Muut haittavaikutukset

- naisilla, joilla on hypertriglyseridemia, voi olla suurentunut haimatulehduksen riski yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana
- hypertensio
- seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, systeeminen lupus erythematosus (SLE), hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema
- eksogeeninen estrogeeni voi aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla
- maksan toimintahäiriöt
- muutokset glukoosinsietokyvyssä tai vaikutukset perifeeriseen insuliiniresistenssiin
- Crohnin tauti, haavainen koliitti
- kloasma.

Yhteisvaikutukset

Läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisyn pettämistä voi esiintyä muiden lääkkeiden (entsyymi-induktorien) ja suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden yhteisvaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen ei ole raportoitu aiheuttavan vakavia haittavaikutuksia. Mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja tyhjennysvuoto. Tyhjennysvuotoa voi esiintyä työllä myös ennen kuukautisten alkamista, jos he vahingossa ottavat tätä lääkevalmistetta. Antidoottia ei ole ja hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, sekventiaalivalmisteet, ATC-koodi: G03AB06

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

Ehkäisyvaikutuksen lisäksi yhdistelmäehkäisyvalmisteilla on haittavaikutusten ohella (ks. kohdat 4.4 ja 4.8) myös myönteisiä vaikutuksia, jotka on syytä huomioida, kun ehkäisymenetelmää valitaan. Kierto on säännöllisempi, kuukautiset vähemmän kivuliaat ja vuoto vähäisempää. Viimeksi mainittu tekijä saattaa vähentää raudanpuutosanemian esiintymistä. Tämän lisäksi on näyttöä siitä, että kohdun limakalvon ja munasarjasyövän esiintymisen riski pienenee. Lisäksi korkeampiannoksisten yhdistelmäehkäisytablettien (0,05 mg etinyyliestradiolia) on havaittu vähentävän munasarjakystojen, sisäsynnytintulehdusten, pahanlaatuisten rintasairauksien ja kohdunulkaisen raskauden esiintyvyyttä. On vielä vahvistamatta, koskeeko tämä myös matala-annoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja.

5.2 Farmakokineetiikka

Gestodeeni

Imeytyminen

Suun kautta otettu gestodeeni imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Gestodeenia 0,1 mg ja etinyyliestradiolia 30 mikrog sisältävän yhdistelmätabletin (jossa gestodeenin annos on Tri-Femoden kolmivaihetablettien suurin) ottamisen jälkeen saavutetaan 5,6 ng/ml huippupitoisuus seerumissa 0,5 tunnin kuluttua annostelusta. Biologinen hyötösuus on noin 99 %.

Jakautuminen

Gestodeeni sitoutuu seerumin albumiiniin ja sukupuolihormonia sitovaan globuliiniin (SHBG). Vain 1,3 % lääkkeen kokonaismäärästä seerumissa esiintyy vapaana steroidina ja 68,5 % on spesifisesti sitoutuneena SHBG:hen. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu vaikuttaa gestodeenin suhteelliseen jakautumiseen eri proteiinifraktioihin. Sitojaproteiinin induktion seurauksena SHBG:hen sitoutunut fraktio lisääntyy ja albumiiniin sitoutunut fraktio vähenee. Gestodeenin näennäinen jakautumistilavuus on 0,7 l/kg.

Biotransformaatio

Gestodeeni metaboloituu elimistössä täydellisesti steroidiyhdisteille tyypillistä metaboliaa noudattaen. Metabolinen puhdistuma seerumista on 0,8 ml/min/kg. Interaktioita ei ole havaittu samanaikaisen etinyyliestradiolin annon yhteydessä.

Eliminaatio

Gestodeenin pitoisuus seerumissa vähenee kahdessa vaiheessa. Jälkimmäisen vaiheen puoliintumisaika noin 18 tuntia. Muuttumatonta lääkeainetta ei erity. Gestodeenin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 6:4 ja puoliintumisaika on noin 1 vrk.

Vakaa tila

SHBG:n pitoisuus seerumissa, joka estradiolin vaikutuksesta kasvaa kolminkertaiseksi, vaikuttaa gestodeenin farmakokinetiikkaan. Jatkuvan Tri-Femoden-valmisteen käytön aikana gestodeenipitoisuus seerumissa lisääntyy noin kahdeksankertaiseksi lähtötilanteesta. Vakaa tila saavutetaan hoitosyklin toisella puoliskolla.

Etinyyliestradioli*Imeytyminen*

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Etinyyliestradiolia 30 mikrog ja gestodeenia 0,1 mg sisältävän tabletin ottamisen jälkeen saavutetaan noin 90 pg/ml huippupitoisuus seerumissa 1,3 tunnissa. Imeytymisen ja maksan ensikierron aikana etinyyliestradioli metaboloituu voimakkaasti, minkä johdosta suun kautta otetun lääkkeen keskimääräinen biologinen hyötyosuus on noin 45 % (yksilöllinen vaihtelu noin 20–65 %).

Jakautuminen

Etinyyliestradioli sitoutuu voimakkaasti (noin 98 %), mutta epäspesifisesti albumiiniin, ja indusoi SHBG-pitoisuuden nousua seerumissa. Etinyyliestradiolin näennäinen jakautumistilavuus on 2,8–8,6 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyyliestradioli konjugoituu presysteemisesti sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu etupäässä aromaattisen hydroksylaation kautta muodostaen useita hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät seerumissa joko vapaina tai glukuronidi- tai sulfaattikonjugaatteina. Metabolinen puhdistuma seerumista on 2,3–7 ml/min/kg.

Eliminaatio

Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa pienenee kahdessa faasissa, joiden puoliintumisajat ovat noin 1 tunti ja 10–20 tuntia. Muuttumatonta lääkeainetta ei erity. Etinyyliestradiolin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6 ja puoliintumisaika on noin 1 vrk.

Vakaa tila

Vakaan tilan seerumipitoisuudet saavutetaan 3–4 päivässä ja ovat noin 30–40 % korkeampia kuin kerta-annoksen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten tutkimusten (toistuvan annostelun toksikologiset tutkimukset, genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset sekä lisääntymis- ja kehitystoksikologiset tutkimukset) perusteella ei ole esteitä valmisteen käytölle raskauden ehkäisyyn tarvittavilla annoksilla. On kuitenkin muistettava, että sukupuolisteroidit saattavat edistää tiettyjen hormoniriippuvaisen kudosten ja kasvainten kasvua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT**6.1 Apuaineet**

Tabletin ydin: Laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, povidoni, natriumkalsiumedetaatti, magnesiumstearaatti

Päällyste: Sakkarosi, povidoni, makrogoli 6000, kalsiumkarbonaatti, talkki, montaaniglykolivaha
Vaaleankeltaisissa ja tummanruskeissa tableteissa lisäksi: Glyseroli (85 %)

Päällysteen väriaineet:

Vaaleankeltaiset tabletit: Titaanidioksidi (E171) ja keltainen rautaoksidi (E172)

Tummanruskeat tabletit: Titaanidioksidi (E171) ja ruskea rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11177

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.11.1993

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.10.1998

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.11.2018