

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Miranova päällystetyt tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 100 mikrogrammaa levonorgestreelia ja 20 mikrogrammaa etinyyliestradiolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty

*Valmisteen kuvaus.* Vaaleanpunainen, pyöreä, kuperapintainen, sokeripäällysteinen tabletti.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

#### 4.2. Annostus ja antotapa

##### Miten Miranova-tabletteja käytetään

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 tavallisesti tulee tyhjennysvuoto. Vuoto alkaa yleensä 2–3 päivän kuluttua viimeisen tabletin ottamisesta eikä välttämättä pääty ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

##### Miten Miranova-tablettien käyttö aloitetaan

- *Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä [kuluneen 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 Miranova-valmisteeseen toisesta hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, emätinrenkas, depotlaastari)*  
Miranova-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisy-tablettivalmisteen viimeisen vaikuttavaa ainetta sisältävän tabletin ottoa seuraavana päivänä (emätinrenkaan tai laastarin poistopäivän jälkeisenä päivänä), mutta viimeistään aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen tavanomaisen tablettitauon (emätinrenkas- tai laastaritauon) tai plasebotablettijakson jälkeen.
- *Vaihto Miranova-valmisteeseen pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, injektio, implantaatti) tai kohdunsisäisestä ehkäisimestä*  
Minipillereistä voidaan siirtyä käyttämään Miranova-tabletteja koska tahansa (implantaatista sekä kohdunsisäisestä ehkäisimestä sen poistopäivänä ja injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä), mutta kaikissa näissä tapauksissa käyttäjää tulee kehottaa käyttämään lisäksi 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 Raskaus ja imetys.

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

Miranova-tabletit sisältävät hyvin pienen annoksen kumpaakin hormonia, minkä vuoksi valmisteen ehkäisyteho voi heikentyä, jos tabletin ottaminen unohtuu.

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:

#### **Viikko 1**

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

#### **Viikko 2**

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

#### **Viikko 3**

Valmisteen ehkäisyteho on uhattuna, koska 7 päivän tablettitauko on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää sovittamalla annostusta. Alla olevien ohjeiden mukaan toimimalla lisäehkäisyä ei tarvita edellyttäen, että tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos tabletteja ei ole otettu ohjeiden mukaan, toimitaan ensimmäisen ohjeen mukaan ja käytetään lisäksi lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan heti, kun käytössä olevan 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 pakkauksesta voidaan myös lopettaa. Tällöin tulee pitää 7 päivän tablettitauko, mukaan lukien ne päivät, jolloin tabletit on unohdettu ottaa, ja sen jälkeen aloitetaan tablettien ottaminen uudesta läpipainopakkauksesta.

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

### Ohjeet ruoansulatuskanavan toiminnan häiriöiden varalle

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

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

### 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. Miranova-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 on, sitä suurempi on riski, että tyhjennysvuotoa ei tule ja että seuraavan pakkauksen käytön aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

### **4.3. Vasta-aiheet**

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

- Laskimotromboosi tai laskimotromboosianamneesi (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Valtimotromboosi tai valtimotromboosianamneesi (esim. aivoverisuonitapahtuma, sydäninfarkti) tai ennako-oireet (esim. angina pectoris, TIA)
- Tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu aivoverisuonitapahtuma.
- Huomattavat tai useat valtimotromboosin riskitekijät:
  - diabetes mellitus, johon liittyy verisuonikomplikaatioita
  - vaikea hypertensio
  - vaikea dyslipoproteinemia
- Perinnöllinen tai hankittu laskimo- tai valtimotromboosialttius kuten APC-resistenssi, antitrombiini III:n puutos, proteiini C:n puutos, proteiini S:n puutos, hyperhomokysteinemiamia, fosfolipidivasta-aineet (kardioliipiinivasta-aineet, lupusantikoagulantti).
- Anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita.
- 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).
- Emättimestä tuleva verenvuoto, jonka syy on selvittämättä.
- Amenorrea, jonka syytä ei tunneta.
- Yliherkkyys Miranova-tabletin vaikuttaville aineille tai jollekin sen apuaineelle.

### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Varoitukset

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. Lääkärin tulee tällöin päättää tuleeko valmisteen käyttö keskeyttää.

- *Verenkiertohäiriöt*

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimotromboemboliaa esiintyy matalaestrogeenisten ehkäisytablettivalmisteiden (alle 50 mikrogrammaa etinyyliestradiolia) käytön

yhteydessä noin 20–40 tapausta 100 000 naisvuotta kohti (riskiarvio vaihtelee käytetyn progestiinin mukaan) verrattuna 5–10 tapaukseen 100 000 naisvuotta kohti naisilla, jotka eivät käytä ehkäisytabletteja. Kaikkien yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyy suurentunut laskimotromboemبولian riski ei-käyttäjiin verrattuna.

Laskimotromboemبولian riski on suurin ensimmäisen käyttövuoden aikana, jolloin nainen aloittaa yhdistelmäehkäisytablettien käytön. Tämä suurentunut riski on kuitenkin pienempi kuin raskauteen liittyvä riski (60 tapausta 100 000 raskausvuotta kohti). Laskimotromboemبولiaan liittyvä kuolleisuus on 1–2 %.

Absoluuttinen kokonaislaskimoemبولiariski (esiintyvyys) levonorgestreelia ja 30 mikrogrammaa etinyyliestradiolia sisältäviä yhdistelmäehkäisytabletteja käytettäessä on noin 20 tapausta 100 000 naisvuotta kohti.

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat myös siihen, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttö ja valtimotromboemبولian (sydäninfarkti, TIA) suurentunut riski ovat yhteydessä toisiinsa.

Muiden verisuonten, kuten maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimo- ja valtimotrombooseja on raportoitu esiintyneen ehkäisytablettien käyttäjillä erittäin harvoin. Näiden tapahtumien ja hormonaalisen ehkäisyn yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Laskimo- tai valtimotromboosin tai aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- jalan toispuolinen epätavallinen kipu ja/tai turvotus
- äkillinen vaikea rintakipu riippumatta siitä, säteileekö se vasempaan käsivarteen vai ei
- äkillinen hengästyminen
- äkillisesti alkanut yskä
- poikkeuksellinen, vaikea, pitkittynyt päänsärky
- ensimmäistä kertaa ilmennyt tai pahentuva migreeni
- äkillinen osittainen tai täydellinen näönmenetys
- kaksoiskuvat
- puheen puuroutuminen tai afasia
- kierto huimaus
- pyörtyminen, johon voi liittyä fokaalinen epileptinen kohta
- vartalon toisen puolen tai jonkin ruumiinosan äkillinen heikkous tai erittäin huomattava tunnottomuus
- motoriset häiriöt
- akuutti vatsa.

Yhden tai useamman oireen esiintyminen voi olla syy Miranova-valmisteen välittömään lopettamiseen.

Laskimotromboemبولiakomplikaatioiden riskiä suurentavat yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä seuraavat tekijät:

- ikä (riski suurenee iän myötä)
- positiivinen sukuanamneesi (laskimotromboemبولia sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkärin konsultaatioon, ennen kuin yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä päätetään.
- 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. Antitromboottista lääkitystä tulee harkita, jos ehkäisytablettien käyttöä ei ole keskeytetty.
- lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m<sup>2</sup>).
- suonikohjujen tai spontaanin pinnallisen tromboflebiitin ja laskimotromboosin välisestä yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Valtimotromboemبولiakomplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riskiä lisäävät yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä seuraavat tekijät:

- ikä (riski suurenee iän myötä)

- tupakointi (yli 35-vuotiaita naisia tulee neuvoa olemaan polttamatta, jos he haluavat käyttää yhdistelmäehkäisytabletteja)
- dyslipoproteinemiamia
- hypertensio
- migreeni, etenkin jos siihen liittyy fokaalisia neurologisia oireita
- sydämen läppävika
- eteisvärinä

Yhden vakavan tai usean samanaikaisen laskimo- tai valtimosairauden riskitekijän esiintyminen voi myös olla vasta-aihe valmisteen käytölle. Myös antikoagulanttihoitoon mahdollisuus tulee ottaa huomioon. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiä tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin mahdollisten tromboosioireiden ilmaantuessa. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee keskeyttää tromboosilöydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Potilasta tulee neuvoa käyttämään jotain muuta ehkäisymenetelmää antikoagulanttihoitoon (kumariinit) aikana sen teratogeenisyyden vuoksi.

Tromboemolian lisääntynyt riski lapsivuodeaikana on otettava huomioon (ks. Kohta 4.6 Raskaus ja imetys).

Muita haitallisiin verisuonitapahtumiin yhdistettyjä tiloja ovat diabetes mellitus, SLE, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä ja krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai colitis ulcerosa).

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

- *Kasvaimet*

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulasyövän riskin kasvaneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön yhteydessä, mutta yksimielisyyttä ei ole siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät, kuten sukupuolikäyttäytyminen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).

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.

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.

- *Muut tilat*

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

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu esiintyneen monilla yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Vain näissä harvinaisissa tilanteissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on syytä lopettaa välittömästi. Yhdistelmäehkäisytablettien käytön ja kliinisen hypertension välistä systemaattista yhteyttä ei ole vahvistettu. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee keskeyttää, jos niiden käytön aikana hypertensiopotilaan verenpaine-arvot ovat jatkuvasti koholla tai jos verenpaine on merkitsevästi koholla verenpainelääkityksestä huolimatta. 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, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema, masentuneisuus.

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

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot 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 glukoosinsietoon, matalaestrogeeniannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee seurata huolellisesti erityisesti ehkäisytablettien käytön alkuvaiheessa.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana on raportoitu endogeenisen depression, epilepsian, Crohnin taudin ja colitis ulcerosan pahenemista.

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

Yksi Miranova-tabletti sisältää 35 mg laktoosimonohydraattia. Laktoositonta ruokavaliota noudattavien potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, LAPP-hypolaktasia (saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos) tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, tulee huomioida tämä laktoosimäärä.

#### Lääkärintutkimus

Ennen Miranova-tablettien käytön aloittamista ensi kertaa tai uudelleen on otettava täydellinen anamneesi (myös sukuanamneesi) ja suljettava pois raskauden mahdollisuus. Verenpaine mitataan ja tehdään kliininen tutkimus kiinnittäen huomiota vasta-aiheisiin (ks. kohta 4.3) ja varoituksiin (ks. kohta 4.4). Käyttäjää neuvotaan lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan sen ohjeita. Myöhempien tarkastusten tiheys ja luonne sovitetaan yksilöllisesti vallitsevan käytännön mukaisesti.

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

#### Tehon heikkeneminen

Tablettien unohtaminen, oksentelu tai ripuli tai samanaikainen lääkitys 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 kestävän sopeutumisvaiheen jälkeen. Miranova-tablettien käyttäjistä yli 50 % on raportoitu esiintyneen vuotoja (tiputtelu- ja/tai läpäisyvuoto) 6 ensimmäisen käyttökuukauden aikana.

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 tablettitaun 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

- Yhteisvaikutukset

Lääkeaineinteraktiot voivat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa ja/tai aiheuttaa läpäisyvuotoja.

*Vähentynyt imeytyminen:* Ruoansulatuskanavan motiliteettia lisäävät lääkeaineet (esim. metoklopramidi) voivat vähentää hormonien imeytymistä.

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

Myös HIV-proteasain estäjien (esim. ritonaviiri) ja muiden kuin nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (esim. nevirapiini) sekä niiden yhdistelmien on raportoitu mahdollisesti vaikuttavan maksametaboliaan.

*Enterohepaattinen kierto:* Joidenkin kliinisten raporttien mukaan estrogeenien enterohepaattinen kierto saattaa vähentyä tiettyjen antibioottien (esim. penisilliinit, tetrasykliinit) samanaikaisen käytön yhteydessä, jolloin etinyyliestradiolin 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 päivän ajan sen loppumisen jälkeen. Antibioottilääkitystä (rifampisiinia ja griseofulfiinia 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 läpipainoliуска aloittaa heti edellisen loputtua ilman tavanomaista tablettitaukoa.

Ehkäisytabletit saattavat estää muiden lääkeaineiden metaboliaa. Ehkäisytablettien samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu siklosporiinipitoisuuden nousua plasmassa sekä lamotrigiiniipitoisuuden laskua plasmassa. Huom: Mahdolliset yhteisvaikutukset tulee tarkastaa samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoista.

- Laboratoriokokeet

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiainevaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä viitealueella.

#### 4.6. Raskaus ja imetys

Valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Miranova-tablettien käytön aikana, valmisteen käyttö tulee lopettaa heti.

Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski ei ole kuitenkaan suurentunut ennen raskautta yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneiden naisten lapsilla, kuten ei myöskään teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa.

Yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi yhdistelmäehkäisytabletteja ei yleensä suositella käytettäväksi ennen kuin lapsi on vieroitettu rintamaidosta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja, joilla voi olla vaikutusta lapseen, voi erittyä rintamaitoon.

#### 4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteella ei ole lainkaan tai vain häviävän pieni vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8. Haittavaikutukset

Miranova-tablettien käyttäjillä yleisimmin raportoitu haittavaikutus on päänsärky (esiintyy 17–24 % naisista).

Muut Miranova-tablettien käyttäjillä raportoidut haittavaikutukset ovat:

Elinjärjestelmä	Yleiset (>1/100)	Melko harvinaiset (>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 häiriöt	masentuneisuus, mielialan muutokset	libidon väheneminen	libidon lisääntyminen
Sukupuolielimet ja rinnat	rintojen herkkyys ja kipu	rintojen turvotus	eritevuoto rinnoista, vaginaeritteen muutokset
Iho ja ihonalainen kudokset	ihottuma	urtikaria	kyhmyruusu, erythema multiforme

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

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu seuraavia vakavia haittavaikutuksia, joista enemmän kohdassa 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet”:

- Laskimotromboembooliset tapahtumat
- Valtimotromboembooliset tapahtumat
- Hypertensio
- Maksakasvaimet
- Crohnin tauti, colitis ulcerosa, epilepsia, migreeni, endometriosis, kohdun lihaskasvain, porfyria, SLE, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, kolestaasiin liittyvä keltaisuus

Ehkäisytablettien käyttäjillä rintasyöpädiagnosien esiintyvyys on hieman suurentunut. Koska rintasyöpä on harvinaisen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiä koko elinaikana. Sen yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei tunneta. Katso tarkemmin kohdat 4.3 ”Vasta-aiheet” ja 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet”.

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

#### 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 hoito on oireenmukaista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: G03AA07**

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

Kliinisiin tutkimuksiin on osallistunut 2498 naista, joiden ikäjakauma oli 18–40 vuotta. Näiden tutkimusten mukaan, 15 026 kierron perusteella laskettu yleinen Pearl-luku on 0,69 (95 % luottamusväli 0,30–1,36).

### 5.2 Farmakokinetiikka

- Levonorgestreeli

#### *Imeytyminen*

Suun kautta otettu levonorgestreeli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Miranova-tabletin ottamisen jälkeen saavutetaan noin 2,3 ng/ml huippupitoisuus seerumissa noin 1,3 tunnin kuluttua annostelusta. Biologinen hyötyosuus on lähes 100 %.

#### *Jakautuminen*

Levonorgestreeli sitoutuu seerumin albumiiniin ja sukupuolihormonia sitovaan globuliiniin (SHBG). Vain 1,1 % lääkkeen kokonaismäärästä seerumissa esiintyy vapaana steroidina, noin 65 % on spesifisesti sitoutuneena SHBG:hen ja noin 35 % epäspesifisesti sitoutuneena albumiiniin. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu vaikuttaa levonorgestreelin suhteelliseen jakautumiseen eri proteiinifraktioihin. Sitojaproteiinin induktion seurauksena SHBG:hen sitoutunut fraktio lisääntyy ja albumiiniin sitoutunut fraktio vähenee. Levonorgestreelin näennäinen jakautumistilavuus on 129 l kerta-annon jälkeen.

#### *Metabolia*

Levonorgestreeli metaboloituu elimistössä täydellisesti steroidiyhdisteille tyypillistä metaboliaa noudattaen. Metabolinen puhdistuma seerumista on noin 1,0 ml/min/kg.

#### *Erittyminen*

Levonorgestreelin pitoisuus seerumissa vähenee kahdessa vaiheessa. Jälkimmäisen vaiheen puoliintumisaika on noin 25 tuntia. Muuttumatonta lääkeainetta ei erity. Levonorgestreelin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen (ulosteeseen) suhteessa 1:1. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 1 vrk.

#### *Vakaa tila*

Jatkuvan Miranova-tablettien käytön aikana levonorgestreelipitoisuus seerumissa lisääntyy noin kolminkertaiseksi lähtötilanteesta. Vakaa tila saavutetaan hoitosyklin toisella puoliskolla. SHBG:n pitoisuus seerumissa, joka estradiolin vaikutuksesta kasvaa 1,5–1,6-kertaiseksi, vaikuttaa levonorgestreelin farmakokinetiikkaan, minkä seurauksena puhdistuma seerumista ja jakautumistilavuus ovat vakaassa tilassa alhaisempia (0,7 ml/min/kg ja noin 100 l).

- Etinyyliestradioli

#### *Imeytyminen*

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Miranova-tabletin ottamisen jälkeen saavutetaan noin 50 pg/ml huippupitoisuus seerumissa 1–2 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.

#### *Metabolia*

Etinyyliestradioli kongujoituu 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.

#### *Erittyminen*

Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa pienenee kahdessa vaiheessa, 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*

Etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa lisääntyy noin kaksinkertaiseksi Miranova-tablettien jatkuvan käytön yhteydessä. Johtuen seerumin puhdistuman terminaalivaiheen vaihtelevasta puoliintumisajasta ja päivittäisestä annostelusta vakaa tila saavutetaan noin viikossa.

### **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisissä tutkimuksissa (yleiset toksisuustutkimukset, genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset sekä lisääntymistoksikologiset tutkimukset) ei ole havaittu muita kuin sellaisia vaikutuksia, joiden voidaan katsoa perustuvan etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin tunnettuun hormoniprofiiliin.

On kuitenkin muistettava, että sukupuolisteroidit saattavat edistää tiettyjen hormoniriippuvaisten kudosten ja kasvainten kasvua.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

#### *Tabletin ydin:*

Laktoosimonohydraatti,  
maissitärkkelys,  
esigelatinoitu tärkkelys,  
povidoni,  
magnesiumstearaatti

#### *Päällyste:*

Sakkaroosi,  
povidoni,  
makrogoli 6000,  
kalsiumkarbonaatti,  
talkki,  
glyseroli (85 %),  
montaaniglykolivaha,  
väriaineet titaanidioksidi (E171), keltainen ja punainen rautaoksidi (E172)

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

**6.3. Kestoaika**

5 vuotta

**6.4. Säilytys**

Säilytä alle 30 °C

**6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

21, 3 x 21, 6 x 21 ja 13 x 21 tablettia läpipainopakkauksissa (PVC/alumiini).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6. Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Käyttämättä jääneitä lääkkeitä ei saa heittää jäteveden mukana luontoon tai viemäriin. Palauta käyttämättä jääneet lääkkeet apteekkiin tai tiedustele apteekista kuinka ne tulee kansallisten määräysten mukaan hävittää. Näiden toimenpiteiden avulla suojellaan ympäristöä.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer Oy  
Pansiontie 47  
20210 Turku

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

13361 FI

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.1.1999/29.7.2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

3.1.2011