

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kosidina 75 mikrog/20 mikrog tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi vaikuttava valkoinen tabletti sisältää 75 mikrogrammaa (eli 0,075 mg) gestodeenia ja 20 mikrogrammaa (eli 0,020 mg) etinyyliestradiolia.

Vihreät lumetabletit eivät sisällä mitään vaikuttavaa ainetta.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi vaikuttava valkoinen tabletti sisältää 59,12 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi vihreä lumetabletti sisältää 55,5 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Vaikuttavat tabletit: pyöreitä, valkoisia tabletteja, joiden halkaisija on noin 5,7 mm. Tableteissa on toisella puolella merkintä ”C” ja toisella puolella ”34”.

Lumetabletit: pyöreitä, vihreitä kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 5 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Oraalinen raskauden ehkäisy.

Kosidina-valmistetta määrättäessä on otettava huomioon naisen senhetkiset yksilölliset riskitekijät (etenkin laskimotromboembolialle (VTE) altistavat), ja Kosidina-valmisteen käyttöön liittyvää laskimotromboemolian riskiä tulee verrata muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyvään riskiin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### **Miten Kosidina-valmistetta käytetään**

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä päivittäin suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Pakkauksesta otetaan yksi vaikuttavaa ainetta sisältävä valkoinen tabletti päivässä 21 ensimmäisenä päivänä ja yksi vihreä lumetabletti päivässä 7 viimeisenä päivänä. Tämän jälkeen aloitetaan heti uusi läpipainopakkaus (21 valkoista ja sen jälkeen 7 vihreää tablettia). Kahden läpipainopakkauksen välissä ei siis pidetä taukoa. Tyhjennysvuoto alkaa yleensä vihreiden lumetablettien 2. tai 3. ottopäivänä, eikä se välttämättä pääty ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

#### **Miten Kosidina-valmisteen käyttö aloitetaan**

*Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä edellisen kuukauden aikana*

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (eli ensimmäisenä vuotopäivänä). Tablettien käyttö voidaan aloittaa myös kierron 2.–5. päivänä, mutta tällöin suositellaan lisäksi jonkin estemenetelmän käyttöä ensimmäisen kierron ensimmäisten 7 tablettipäivän ajan.

*Vaihto toisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, emätinrengas tai ehkäisylaastari)*

Kosidina-valmisteen käyttö aloitetaan mieluiten aiemman ehkäisytablettipakkauksen viimeisen vaikuttavan tabletin ottoa seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemman ehkäisytablettivalmisteen tavanomaisen tablettitauon tai lumetablettijakson päättymisen jälkeisenä päivänä. Jos käytössä on ollut ehkäisyrengas tai ehkäisylaastari, Kosidina-valmisteen käyttö aloitetaan mieluiten aiemman ehkäisyvälineen poistopäivänä, mutta viimeistään silloin, kun seuraava ehkäisyväline olisi pitänyt asettaa paikalleen.

*Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisytabletit, injektio, implantaatti tai progestiinia vapauttava kohdunsisäinen ehkäisin):*

Pelkkää progestiinia sisältävistä ehkäisytableteista voidaan siirtyä tähän valmisteeseen milloin tahansa. Ensimmäinen tabletti otetaan viimeisen pelkkää progestiinia sisältävän ehkäisytabletin ottamista seuraavana päivänä. Kun implantaatista tai kohdunsisäisestä ehkäisimestä siirrytään Kosidina-valmisteeseen, tablettien käyttö aloitetaan implantaatin poistopäivänä. Kun injektioista siirrytään Kosidina-valmisteeseen, tablettien käyttö aloitetaan päivänä, jona seuraava injektio pitäisi antaa. Näissä kaikissa tilanteissa naisen tulisi käyttää lisäksi jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

*Ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*  
Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Tällöin ei tarvita muita ehkäisymenetelmiä.

*Synnytyksen tai toisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*

Imettävät äidit - ks. kohta 4.6.

Tablettien käyttö tulisi aloittaa 21–28 päivää synnytyksen jälkeen (mikäli nainen ei imetä) tai toisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, tulee ensimmäisten 7 tablettipäivän aikana käyttää lisäksi jotain estemenetelmää. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen tablettien käytön aloittamista tai naisen on odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

### **Tablettien unohtaminen**

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut alle 12 tuntia, ei valmisteen ehkäisyteho ole heikentynyt. Unohtunut tabletti on otettava heti, kun asia muistuu mieleen. Tämän jälkeen tablettien ottamista jatketaan tavanomaiseen tapaan.

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut yli 12 tuntia, valmisteen ehkäisyteho voi olla heikentynyt. Seuraavat säännöt 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.

Näin ollen voidaan siis antaa seuraavat käytännön ohjeet:

#### *1. viikko*

Viimeinen unohtunut tabletti on otettava heti, kun asia muistuu mieleen, vaikka tällöin olisikin otettava 2 tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan tulee käyttää jotain estemenetelmää, kuten kondomia. Raskauden mahdollisuus on otettava huomioon, jos nainen on ollut yhdynnässä tabletin unohtamista edeltävien 7 päivän aikana. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi mitä useampia tabletteja on unohtunut ja mitä lähempänä kuukausittaista aktiivisten tablettien tablettitaukoa ne unohtuivat.

#### *2. viikko*

Viimeinen unohtunut tabletti on otettava heti, kun asia muistuu mieleen, vaikka tällöin olisikin otettava 2 tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos tabletteja on otettu ohjeen mukaan unohtamista edeltävien 7 päivän ajan, ei lisäehkäisyä tarvita. Jos näin ei kuitenkaan ole, tai jos nainen on unohtanut useampia tabletteja, hänen on käytettävä seuraavien 7 päivän ajan jotain estemenetelmää, kuten kondomia.

#### *3. viikko*

Valmisteen ehkäisyteho on uhattuna, koska lumetablettijakso on jo lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää tablettien ottamisaikataulua muuttamalla. Lisäehkäisyä ei tarvita, jos nainen noudattaa jompaakumpaa seuraavista vaihtoehtoista ja jos tabletteja on otettu ohjeen mukaan unohtamista edeltävien 7 päivän ajan. Jos näin ei kuitenkaan ole, on naista kehoitettava noudattamaan ensimmäistä vaihtoehtoa ja käyttämään seuraavien 7 päivän ajan jotain estemenetelmää, kuten kondomia.

1. Viimeinen unohtunut tabletti on otettava heti, kun asia muistuu mieleen, vaikka tällöin olisikin otettava 2 tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Seuraava

pakkaus aloitetaan välittömästi edellisen loputtua, eikä pakkausten välissä siis pidetä taukoa.

Tyhjennysvuoto tulee todennäköisesti vasta toisen pakkauksen loputtua, mutta tablettien ottamisen aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.

2. Naista voidaan myös kehottaa lopettamaan tablettien ottaminen käytössä olevasta pakkauksesta. Tällöin pidetään enintään 7 päivän lumetablettijakso (unohtamispäivät mukaan lukien), jonka jälkeen jatketaan tablettien ottamista uudesta pakkauksesta.

Raskauden mahdollisuus on otettava huomioon, jos nainen unohtaa ottaa tabletteja, eikä tyhjennysvuotoa tule ensimmäisen normaalin lumetablettijakson aikana.

### **Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä**

Jos vaikeita ruoansulatuskanavan häiriöitä (esim. oksentelua tai ripulia) esiintyy, imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja naisen on käytettävä lisäehkäisyä. Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin kuluessa tabletin ottamisesta, tulee uusi (korvaava) tabletti ottaa mahdollisimman pian. Jos mahdollista, tulee uusi tabletti ottaa 12 tunnin sisällä siitä, kun nainen normaalisti ottaa tabletin. Jos aikaa uuden tabletin ottamiseen on kulunut yli 12 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita kohdassa 4.2 ”Tablettien unohtaminen”. Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia ottoaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräinen tabletti (tabletit) toisesta läpipainopakkauksesta.

### **Tyhjennysvuodon lykkääminen**

Kuukautisia voidaan siirtää myöhemmäksi aloittamalla uusi Kosidina-läpipainopakkaus heti edellisen jälkeen ilman vihreiden lumetablettien ottamista. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, mutta kuitenkin enintään toisen pakkauksen loppumiseen saakka. Lykkäysvaiheen aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Kosidina-valmisteen käyttöä jatketaan normaalisti tavanomaisen 7 päivän lumetablettijakson jälkeen.

Jos nainen haluaa muuttaa kuukautisten alkamispäivää nykyisestä joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan kehottaa lyhentämään seuraavaa lumetablettijaksoa niin monella päivällä kuin hän haluaa. Mitä lyhyempi lumetablettijakso on, sitä todennäköisemmin tyhjennysvuoto jää tulematta, ja seuraavan pakkauksen käytön aikana voi esiintyä läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

### **Lapset ja nuoret**

Kosidina on tarkoitettu käytettäväksi vain kuukautisten alkamisen jälkeen.

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yhdistelmäehkäisytabletteja ei saa käyttää seuraavien tilojen yhteydessä.

- Laskimotromboembolia (VTE) tai riski sen kehittymiselle

- Laskimotromboembolia – nykyinen (antikoagulanttilääkityksellä) tai aiemmin ilmennyt laskimotromboembolia (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia [PE])
- Tiedossa oleva perinnöllinen tai hankinnainen laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi (mm. Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, proteiini C:n puutos, proteiini S:n puutos
- Suuri leikkaus, johon liittyy pitkäaikainen immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
- Useista samanaikaisista riskitekijöistä johtuva suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4).
- Valtimotromboembolia tai riski sen kehittymiselle
  - Valtimotromboembolia – nykyinen tai aiemmin ilmennyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. angina pectoris)
  - Aivoverisuonisairaus – nykyinen aivohalvaus, aiemmin ilmennyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
  - Tiedossa oleva perinnöllinen tai hankinnainen valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardiolipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
  - Aiemmin ilmennyt migreenipäänsärky, johon on liittynyt fokaalisia neurologisia oireita
  - Useista samanaikaisista riskitekijöistä johtuva suuri valtimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4) tai yksi vakava riskitekijä, kuten:
    - diabetes mellitus, johon liittyy verisuonioireita
    - vaikea hypertensio
    - vaikea dyslipoproteinemia
- Tiedossa olevat tai epäillyt sukupuolihormoniriippuvaiset maligniteetit (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt vaikea maksasairaus, mikäli maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- Nykyiset tai aiemmin ilmenneet hyvän- tai pahanlaatuiset maksakasvaimet
- Emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kosidinaa ei saa käyttää samanaikaisesti ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sekä dasabuviria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

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

##### **Varoitukset**

Minkä tahansa alla mainitun tilan tai riskitekijän ilmetessä on Kosidina-valmisteen soveltuvuudesta keskusteltava naisen kanssa.

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, naista on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Kosidina-valmisteen käyttö keskeyttää.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö tulee lopettaa, jos naiselle kehittyy laskimo- tai valtimotromboembolia tai sellaista epäillään. Jos naiselle aloitetaan antikoagulanttihoito, hänen on käytettävä asianmukaista vaihtoehtoista ehkäisy menetelmää antikoagulanttihoitoon (kumariinit) teratogeenisyyden vuoksi.

### **Laskimotromboemboolian (VTE) riski**

Kaikkien hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö suurentaa laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa tällaisia valmisteita ei käytetä. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pienin laskimotromboemboolian riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen käytettäessä muita valmisteita (kuten Kosidina-valmistetta). Päätöstä käyttää jotakin muuta valmistetta kuin sellaista, johon tiedetään liittyvän pienin laskimotromboemboolian riski, ei saa tehdä ennen kuin naisen kanssa on keskusteltu ja varmistettu, että hän ymmärtää Kosidina-valmisteen käyttöön liittyvän laskimotromboemboolian riskin ja sen, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin, ja että laskimotromboemboolian riski on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, kun 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 naisesta, jotka eivät käytä mitään yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy laskimotromboembolia vuoden aikana. Yksittäisen naisen kohdalla tämä riski voi kuitenkin olla huomattavasti suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistään (ks. alla).

Arvioiden<sup>1</sup> mukaan noin 9–12 naiselle 10 000 naisesta, jotka käyttävät gestodeenia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy laskimotromboembolia vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6<sup>2</sup>.

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

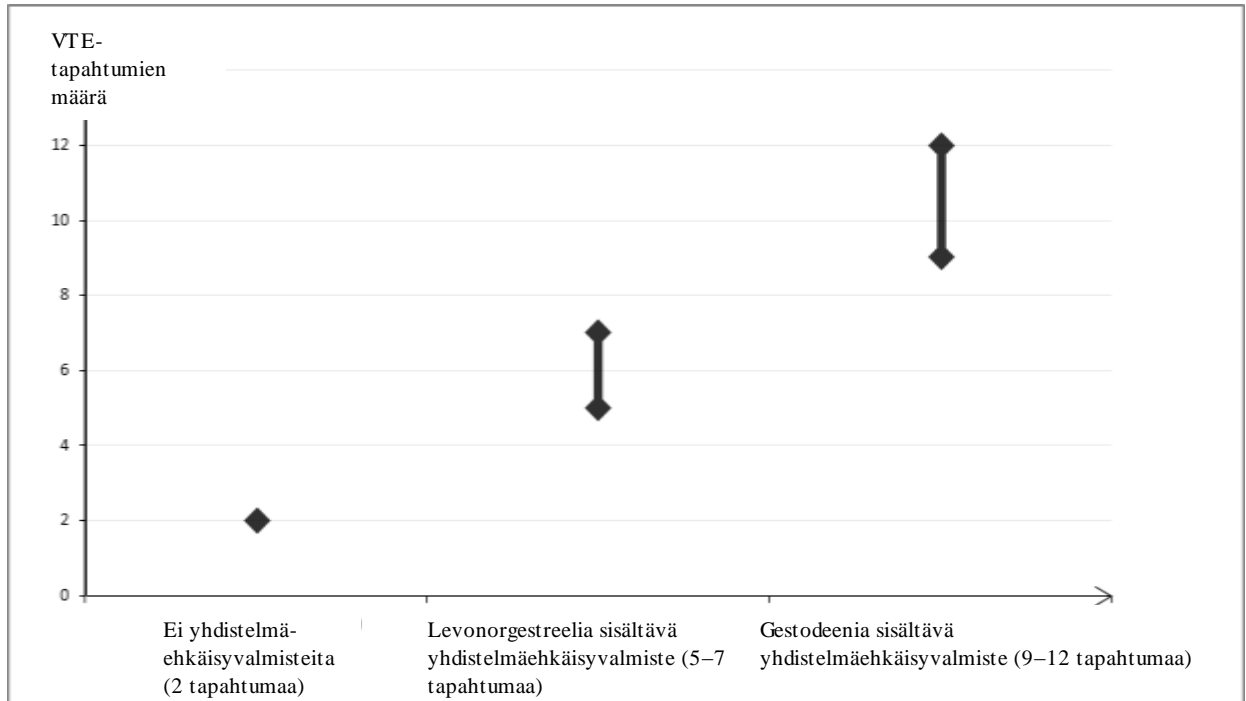
Laskimotromboembolia voi johtaa kuolemaan 1–2 %:ssa tapauksista.

---

<sup>1</sup> Ilmaantuvuus arvioitiin kaikista epidemiologisista tutkimustuloksista vertaamalla eri valmisteiden suhteellisia riskejä levonorgestreelia sisältäviin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin.

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

### **VTE-tapahtumien määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana**



Muiden verisuonten, kuten maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoiden ja valtimoiden trombooseja on raportoitu esiintyneen yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä erittäin harvoin.

### **Laskimotromboemolian riskitekijät**

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla laskimotromboemolisten komplikaatioiden riski voi suurentua huomattavasti, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti, jos riskitekijöitä on useita (ks. taulukko).

Kosidina-valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos naisella on useita riskitekijöitä, jotka muodostavat suuren laskimotukoksen riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, on mahdollista, että riski suurenee enemmän kuin yksittäisten tekijöiden yhteenlasketun määrän verran. Tällaisessa tapauksessa on pohdittava laskimotromboemolian kokonaisriskiä. Jos hyöty-haittasapaino katsotaan negatiiviseksi, ei yhdistelmäehkäisyvalmistetta saa määrätä (ks. kohta 4.3).

### **Taulukko: Laskimotromboemolian riskitekijät**

<b>Riskitekijä</b>	<b>Huomautus</b>
Lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin suurenemisen myötä. Erityisen tärkeää ottaa huomioon, jos naisella on myös muita riskitekijöitä.

<b>Riskitekijä</b>	<b>Huomautus</b>
<p>Pitkäaikainen immobilisaatio, suuret leikkaukset, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai suuri trauma</p> <p>Huom: tilapäinen immobilisaatio, mukaan lukien yli 4 tuntia kestävä lentomatka, voi myös olla laskimotromboemolian riskitekijä erityisesti, jos naisella on muita riskitekijöitä.</p>	<p>Näissä tilanteissa ehkäisylaastarin/-tablettien/-renkaan käyttö on syytä keskeyttää (vähintään neljä viikkoa ennen elektivistä leikkausta) ja aloittaa uudelleen aikaisintaan kahden viikon kuluttua siitä, kun liikuntakyky on täysin palautunut. Ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi on käytettävä jotakin muuta ehkäisymenetelmää.</p> <p>Antitromboottista lääkitystä tulee harkita, jos Kosidina-valmisteen käyttöä ei ole etukäteen keskeytetty.</p>
<p>Positiivinen sukuanamneesi (laskimotromboembolia esiintynyt sisaruksella tai vanhemmalla etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)</p>	<p>Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkärin vastaanotolle ennen kuin päätetään minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä.</p>
<p>Muu laskimotromboemboliaan liittyvä lääketieteellinen tila</p>	<p>Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen paksusuolentulehdus) ja sirppisoluanemia</p>
<p>Ikääntyminen</p>	<p>Etenkin 35 ikävuoden jälkeen</p>

Suonikohjujen tai pinnallisen tromboflebitin mahdollisesta yhteydestä laskimotromboemolian ilmaantumiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.

Tromboemolian suurentunut riski raskauden aikana ja erityisesti 6 viikon ajan synnytyksen jälkeen täytyy ottaa huomioon (ks. lisätietoja kohdasta ”4.6 Raskaus ja imetys”).

### **Laskimotromboemolian oireet (syvä laskimotukos ja keuhkoembolia)**

Jos oireita ilmenee, naista on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että hän käyttää 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;
- lisääntynyt lämmöntunne kyseisessä jalassa; jalan ihon punoitus tai värinmuutos.

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut selittämätön hengenahdistus tai nopea hengitys;
- äkillisesti alkanut yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä;
- pistävä rintakipu;
- voimakas pyörrytys tai huimaus;
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

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

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla: raajan äkillinen kipu, turvotus ja sinerrys.

Jos tukos kehittyy silmään, oireet voivat vaihdella kivuttomasta näön hämärtymisestä näönmenetykseen. Joskus näönmenetyks voi tapahtua lähes välittömästi.

### **Valtimotromboemboolian (ATE) riski**

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboemboolian (sydäninfarktin) tai aivoverisuonitapahtumien (esim. ohimenevän aivoverenkiertohäiriön tai aivohalvauksen) riski. Valtimotromboembooliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

### **Valtimotromboemboolian riskitekijät**

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä valtimotromboemboolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtumien riski on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Kosidina-  
valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos naisella on yksi vakava valtimotromboemboolian riskitekijä tai useita riskitekijöitä, jotka muodostavat suuren valtimotukoksen riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, on mahdollista, että riski suurenee enemmän kuin yksittäisten tekijöiden yhteenlasketun määrän verran. Tällaisessa tapauksessa on pohdittava valtimotromboemboolian kokonaisriskiä. Jos hyöty-haittasapaino katsotaan negatiiviseksi, ei yhdistelmäehkäisyvalmistetta saa määrätä (ks. kohta 4.3).

### **Taulukko: Valtimotromboemboolian riskitekijät**

<b>Riskitekijä</b>	<b>Huomautus</b>
Ikääntyminen	Etenkin 35 ikävuoden jälkeen

<b>Riskitekijä</b>	<b>Huomautus</b>
Tupakointi	Naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta, jos he haluavat käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Jos yli 35-vuotias nainen jatkaa tupakointia, häntä on vakavasti kehoitettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Hypertensio	
Lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin suurenemisen myötä. Erityisen tärkeää ottaa huomioon, jos naisella on myös muita riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (valtimotromboembolia esiintynyt sisaruksella tai vanhemmalla etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkärin vastaanotolle ennen kuin päätetään minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä.
Migreeni	Jos migreenikohtaukset tihenevät tai voimistuvat yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana (voi ennakoida aivoverenkiertotapahtumaa), yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö voi olla syytä lopettaa heti.
Muut lääketieteelliset tilat, joihin liittyy haitallisia verisuonitapahtumia	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen lupus erythematosus

### **Valtimotromboemboolian oireet**

Jos oireita ilmenee, naista on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- äkillinen kasvojen, käsivarsien tai jalkojen tunnottomuus tai heikkous, varsinkin toispuoleinen;
- äkilliset kävelyvaikeudet, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys;
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet;
- äkillinen näön heikentyminen joko toisessa tai molemmissa silmissä;
- äkillinen, vaikea tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä;
- tajunnanmenetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

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

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävät tuntemukset, paineen tai painon tunne, puristumisen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana;
- epämiellyttävät tuntemukset, jotka säteilevät selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan;
- täysinäisyyden, ruuansulatusvaivojen tai tukehtumisen tunne;
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus;
- erittäin voimakas heikotus, ahdistuneisuus tai hengenahdistus;
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

## **Kasvaimet**

### *Kohdunkaulasyöpä*

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulasyövän riskin lisääntymistä yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäyttäjillä. Edelleen on epäselvyyttä, missä määrin sukupuolikäyttäytyminen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV), vaikuttavat tähän löydökseen.

### *Rintasyöpä*

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien tämänhetkisten käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä suurentunut riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnosien ylimäärä on 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. Diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneillä yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin niillä, jotka eivät ole koskaan käyttäneet yhdistelmäehkäisytabletteja.

### *Maksakasvaimet*

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu harvoin hyvänlaatuisia ja pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin vatsaontelon sisäisiin verenvuotoihin. Maksakasvaimen mahdollisuus tulisi ottaa erotusdiagnostisesti huomioon, jos yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelon sisäisestä verenvuodosta.

## **Muut tilat**

Hypertriglyseridemia tai sen esiintyminen suvussa voi suurentaa haimatulehduksen riskiä yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.

Kosidina-valmisteen käyttö tulisi keskeyttää akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksa-arvot ovat normalisoituneet. Steroidihormonien metabolia voi vähentyä naisilla, joiden maksan toiminta on heikentynyt.

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Jos yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana kuitenkin esiintyy sitkeää ja kliinisesti merkittävää hypertensiota, on valmisteen käyttö lopetettava ja hypertensio hoidettava. Yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista voidaan harkita, kun verenpainelääkityksellä saavutetaan normotensio.

Seuraavia tiloja tai niiden pahenemista on raportoitu sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivimuodostus, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikkeneminen.

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon. Siksi diabeetikkoja on seurattava tarkoin yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Endogeenisen masennuksen, epilepsian (ks. kohta 4.5, yhteisvaikutukset), Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen pahenemista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

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

Maksaläiskä voi esiintyä, etenkin jos naisella on ollut niitä raskausaikana. Naisten, joilla on alttius saada maksaläiskä, tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tulisi käyttää Kosidina-valmisteen käytön aikana, sillä Kosidina-valmisteen pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä ja sen kliiniset vaikutukset heikentyä (ks. kohta 4.5).

Kosidina sisältää laktoosia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

### **Lääkärintarkastus/konsultaatio**

Ennen Kosidina-valmisteen käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista on naisen sairaushistoria selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi) sekä suljettava pois raskauden mahdollisuus. Verenpaine mitataan ja naiselle tehdään lääkärintarkastus vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4) huomioiden. On tärkeää kiinnittää naisen huomio laskimo- ja valtimotrombooseja koskeviin tietoihin, myös Kosidina-valmisteen riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimotromboembolian oireisiin, tunnettuihin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tulee tehdä, jos epäilee tromboosia.

Naista tulee myös neuvoa lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan annettuja ohjeita. Myöhempien tarkastusten tiheys ja luonne määritetään vallitsevan hoitokäytännön perusteella ottaen huomioon naisen yksilölliset tarpeet.

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

#### ALAT-arvojen kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat hepatiitti C-virusinfektion hoitoon ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sisältävää lääkevalmistetta sekä dasabuviiria yhdessä ribaviriinin 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).

#### **Tehon heikkeneminen**

Yhdistelmäehkäisytablettien tehoa voivat heikentää tablettien unohtaminen, ruuansulatuselimistön häiriöt (ks. kohta 4.2) tai muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

#### **Syklikontrollin heikkeneminen**

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

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon, ja tällöin asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet ovat perusteltuja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi. Niihin voi kuulua myös kaavinta.

Joillakin naisilla ei välttämättä tule tyhjennysvuotoa lumetablettijakson aikana. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, nainen ei todennäköisesti ole raskaana. Jos tabletteja ei ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä tai jos kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen valmisteen käytön jatkamista.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Huom. Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin tulee tutustua mahdollisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi.

- Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Kosidina-valmisteeseen

Mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkkeiden kanssa voi esiintyä yhteisvaikutuksia, jotka voivat lisätä sukupuolihormonien puhdistumaa ja aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisyn pettämisen.

#### Hoito

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo muutaman päivän hoidon jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio saavutetaan yleensä muutamassa viikossa. Entsyymi-induktio saattaa säilyä noin 4 viikkoa lääkityksen lopettamisen jälkeen.

#### Lyhytkestoinen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkkeitä, tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää lisäehkäisynä tilapäisesti jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää tulee käyttää koko samanaikaisen lääkehoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen päättymisen jälkeen. Jos lääkitys jatkuu vielä yhdistelmäehkäisytablettiliuskan aktiivisten tablettien loppumisen jälkeen, lumetabletit on jätettävä ottamatta ja siirryttävä heti seuraavaan yhdistelmäehkäisytablettiliuskaan.

#### Pitkäkestoinen hoito

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

Seuraavia yhteisvaikutuksia on raportoitu kirjallisuudessa.

*Yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa lisäävät aineet (entsyymi-induktio heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa), esim.*

Barbituraatit, bosentaani, karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini, HIV-läkkeet ritonaviiri, nevirapiini ja efavirentsi, sekä mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatsepiini, topiramaatti ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

*Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan:*

Monet HIV-proteaasinestäjien ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien HCV-proteaasinestäjien yhdistelmät) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin pitoisuutta plasmassa, jos samanaikaisesti käytetään yhdistelmäehkäisytabletteja. Näiden muutosten nettovaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Siksi samanaikaisesti käytettävän HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenvedoon on tutustuttava mahdollisten yhteisvaikutusten varalta ja niitä koskevien lisäohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteaasinestäjää tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee käyttää lisäehkäisynä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

*Yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa vähentävät aineet (entsyymi-inhibiittorit):*

Entsyymi-inhibiittorien ja yhdistelmäehkäisytablettien mahdollisten yhteisvaikutusten kliinistä merkittävyyttä ei tunneta.

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa estrogeenin, progestiinin tai molempien pitoisuutta plasmassa.

Etorikoksibiannosten 60 mg/vrk ja 120 mg/vrk on havaittu suurentavan etinyyliestradiolin pitoisuuden plasmassa 1,4-kertaiseksi ja vastaavasti 1,6-kertaiseksi, kun samanaikaisesti on käytetty yhdistelmäehkäisyvalmistetta, joka sisältää 0,035 mg etinyyliestradiolia.

- Kosidina-valmisteen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa tiettyjen muiden lääkeaineiden metaboliaan. Tällöin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksissa voi joko lisääntyä (esim. siklosporiini) tai vähentyä (esim. lamotrigiini).

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

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikaiseen käyttöön ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviriin 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 Kosidina-valmisteen käyttäjien pitää vaihtaa toisen ehkäisymenetelmän käyttöön (pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai ei-hormonaaliset menetelmät) ennen hoidon aloitusta näillä lääkeyhdistelmillä. Kosidina-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudestaan 2 viikkoa tämän hoidon päättymisen jälkeen.

- Laboratoriokokeet

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Kosidina-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Jos nainen tulee raskaaksi Kosidina-valmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö tulee lopettaa heti.

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 aikana.

Kun Kosidina-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on otettava huomioon, että laskimotromboemolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Imetys

Ehkäisyyn käytettävät steroidit voivat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Imettävien äitien rintamaidossa on havaittu pieniä määriä ehkäisyyn käytettäviä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja, ja joitakin lapseen kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten keltaisuutta ja rintojen suurenemista, on raportoitu. Siksi ehkäisyyn käytettäviä steroideja suositellaan yleensä käytettäväksi vasta, kun lapsi on kokonaan vieroitettu rintamaidosta.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gestodeenilla/etinyyliestradiolilla ei ole lainkaan tai juuri lainkaan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Valikoitujen haittavaikutusten kuvauksia

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttäneillä naisilla on todettu suurentunut valtimo- ja laskimotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien, kuten sydäninfarktin, aivohalvauksen, ohimenevän aivoverenkiertohäiriön, laskimotromboosin ja keuhkoembolian riski, josta on tarkempaa tietoa kohdassa 4.4.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (> 1/10) ovat epäsäännölliset vuodot, pahoinvointi, painonnousu, rintojen arkuus ja päänsärky. Niitä esiintyy yleensä hoidon alkuvaiheessa, ja ne ovat ohimeneviä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinainen (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Hyvin harvinainen (&lt; 1/10 000)</b>
Hermosto	päänsärky hermostuneisuus			korea
Silmät	silmä-ärsytys piilolaseja käytettäessä näköhäiriöt			
Kuulo ja tasapainoelin			otoskleroosi	
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi	oksentelu	sappikivet	haimatulehdus
Iho ja ihonalainen kudokset	akne		maksaläiskät	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		hyperlipidemia		



<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Harvinainen (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Hyvin harvinainen (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</b>
Verisuonisto	migreeni	hypertensio	laskimotromboembolia a valtimotromboemboliset tapahtumat	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	painonnousu nesteiden kertyminen elimistöön			
Immuunijärjestelmä			lupus erythematosus	
Sukupuolielimet ja rinnat	epäsäännölliset vuodot amenorrea hypomenorrea rintojen arkuus		emätineritteiden muutokset	
Psyykkiset häiriöt	libidon muutokset masennus ärtyisyys			

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on ilmoitettu seuraavia vakavia haittatapahtumia, joista on lisätietoa kohdissa 4.3 ja 4.4.

- laskimotromboembolia eli jalan tai lantion syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia
- valtimotromboemboliset tapahtumat
- maksakasvaimet
- iho ja ihonalainen kudokset: maksaläiskät.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä rintasyöpädiagnoosien esiintyvyys on hyvin lievästi suurentunut. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Varmaa näyttöä riskin yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole. Katso tarkemmin kohdista 4.3 ja 4.4.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

#### 4.9 Yliannostus

Yliannostuksen ei ole raportoitu aiheuttaneen vakavia haittavaikutuksia. Yliannostuksen yhteydessä voi esiintyä seuraavia oireita: pahoinvointi, oksentelu ja verenvuoto emättimestä. Vastalääkettä ei ole, ja jatkohoidon tulee olla oireenmukaista.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: G03 AA10

Pearlin kokonaisluku (raskauksien määrä menetelmän virhearvosta + potilaan virhearvosta johtuen) etinyyliestradioli/gestodeeni 20/75 µg -valmisteele on 0,31 (95 %:n luottamusvälin yläraja: 0,59). Pearlin luku (menetelmän virhearvo) on 0,16 (95 %:n luottamusvälin yläraja: 0,36).

Yhdistelmäehkäisytablettien ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja muutokset kohdun limakalvolla.

#### 5.2 Farmakokinetiikka

##### *Gestodeeni*

##### Imeytyminen

Suun kautta otettu gestodeeni imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Kerta-annoksen ottamisen jälkeen 4 ng/ml:n huippupitoisuus seerumissa saavutetaan noin tunnissa. Biologinen hyötyosuus on noin 99 %.

##### Jakautuminen

Gestodeeni sitoutuu seerumin albumiiniin ja sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Vain 1–2 % gestodeenin kokonaismäärästä seerumissa esiintyy vapaana steroidina ja 50–70 % on spesifisesti sitoutuneena SHBG:hen. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu vaikuttaa gestodeenin jakautumiseen seerumin proteiineihin, jolloin SHBG:hen sitoutunut fraktio suurenee ja albumiiniin sitoutunut fraktio pienenee. Gestodeenin näennäinen jakautumistilavuus on 0,7 l/kg.

##### Biotransformaatio

Gestodeeni metaboloituu elimistössä täydellisesti steroideille tyypillisten metaboliareittien kautta. 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 on 12–15 tuntia.

Gestodeeni ei erity muuttumattomassa muodossa. Sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 6:4.

Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 1 vrk.

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Gestodeenin farmakokinetiikkaan vaikuttaa seerumin SHBG-pitoisuus, joka kolminkertaistuu etinyyliestradiolin vaikutuksesta. Päivittäin otettuna gestodeenin pitoisuus seerumissa suurenee noin nelinkertaiseksi kerta-annoksen arvoihin nähden, ja vakaa tila saavutetaan hoitosyklin jälkimmäisellä puoliskolla.

### *Etinyyliestradioli*

#### Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Noin 80 pg/ml:n huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1–2 tunnissa. Presysteemisen konjugaation ja maksan ensikierron metabolian johdosta etinyyliestradiolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60 %.

#### Jakautuminen

Imetyksen aikana 0,02 % äidin päiväannoksesta erittyy rintamaitoon.

Etinyyliestradioli sitoutuu pääasiassa epäspesifisesti albumiiniin (noin 98,5 %) ja suurentaa seerumin SHBG-pitoisuutta. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 5 l/kg.

#### Biotransformaatio

Etinyyliestradioli käy läpi presysteemisen konjugaation sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta, mutta reaktiossa muodostuu runsaasti erilaisia hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät sekä vapaina metaboliitteina että glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina. Metabolinen puhdistuma on noin 5 ml/min/kg.

### Eliminaatio

Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa vähenee kahdessa vaiheessa, joista jälkimmäisen puoliintumisaika on 24 tuntia. Etinyyliestradioli ei erity muuttumattomassa muodossa, mutta sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 1 vrk.

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Vakaa tila saavutetaan 3–4 päivässä, ja tällöin etinyyliestradiolin pitoisuudet seerumissa ovat 30–40 % suuremmat kuin kerta-annoksen jälkeen.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Etinyyliestradioli ja gestodeeni eivät ole genotoksisia. Pelkällä etinyyliestradiolilla sekä etinyyliestradiolin ja useiden eri progestiinien yhdistelmillä tehdyt karsinogeenisuustutkimukset eivät ole osoittaneet, että käyttäjiin kohdistuisi mitään erityistä syöpäriskiä kun valmistetta käytetään ehkäisyyn ohjeen mukaan. On kuitenkin otettava huomioon, että sukupuolihormonit saattavat edistää tiettyjen hormoniriippuvaisten kudosten ja kasvainten kasvua.

Pelkällä etinyyliestradiolilla sekä etinyyliestradiolin ja progestiinien yhdistelmillä tehdyt, hedelmällisyyttä, sikiönkehitystä tai lisääntymiskykyä koskeneet reproduktiotutkimukset eivät ole paljastaneet ihmisiin kohdistuvia haittavaikutuksia, kun valmistetta käytetään ohjeen mukaan.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Vaikuttavat valkoiset tabletit:

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni K-30  
Magnesiumstearaatti  
Polakriinikalium

#### Vihreät lumetabletit:

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Povidoni K-30  
Magnesiumstearaatti  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Hypromelloosi 2910  
Triasetiini (E1518)  
Polysorbaatti 80  
Titaanidioksidi (E171)  
Indigokarmiini (E132)  
Keltainen rautaoksidi (E172).

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kirkas tai himmeän läpikuultava PCV/PVdC/Al-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

28 tablettia (21 vaikuttavaa tablettia ja 7 lumetablettia)

3 x 28 tablettia (21 vaikuttavaa tablettia ja 7 lumetablettia)

6 x 28 tablettia (21 vaikuttavaa tablettia ja 7 lumetablettia)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

32736

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

05.01.2016

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.12.2018