

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levesia 100 mikrog / 20 mikrog kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaaleanpunaiset tabletit (aktiiviset tabletit):

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mikrogrammaa levonorgestreelia ja 20 mikrogrammaa etinyliestradiolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 89,38 mg vedetöntä laktoosia.

Kalvopäällysteessä on alluranpunainen AC alumiinilakkaa (E129) ja soijalesitiiniä.

Valkoiset tabletit (lume tabletit):

Tabletit eivät sisällä vaikuttavia aineita.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 89,50 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Aktiiviset tabletit ovat vaaleanpunaisia ja pyöristettyjä, ja niiden halkaisija on noin 5,7 mm.

Lumetabletit ovat valkoisia ja pyöristettyjä, ja niiden halkaisija on noin 5,7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy suun kautta.

Levesia-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmisteen käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät, ja millainen Levesia-käytön VTE:n riski on verrattuna muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskeihin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa: suun kautta

Levesia-tablettien käyttö

Tabletit on otettava joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kera, läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä. Tabletteja käytetään jatkuvasti. Yksi tabletti otetaan joka päivä 28 peräkkäisenä päivänä. Jokainen uusi pakkaus aloitetaan edellisen pakkauksen viimeisen tabletin jälkeisenä päivänä. Tyhjennysvuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivän kuluttua lumetablettien käytön aloittamisesta, eikä se välttämättä ole päättynyt ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

Levesia-valmisteen käytön aloittaminen

- Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana):
Tablettien käyttö on aloitettava luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (ensimmäinen vuotopäivä).
Käytön voi aloittaa päivinä 2–5, mutta siinä tapauksessa on suositeltavaa, että ensimmäisen kuukautiskierron 7 ensimmäisenä päivänä käytetään lisäehkäisyä jotakin estemenetelmää.
- Vaihto yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletit, ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari):
Levesia-valmisteen käyttö aloitetaan mieluiten seuraavana päivänä siitä, kun aiempien yhdistelmäehkäisytablettien viimeinen hormonia sisältävä tabletti (viimeinen vaikuttavia aineita sisältävä tabletti) otetaan, kuitenkin viimeistään aiempien yhdistelmäehkäisytablettien tavanomaista tablettitaukoa tai lumetablettijaksoa seuraavana päivänä. Jos käytössä on ollut ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari, Levesia-valmisteen käyttö on aloitettava mieluiten renkaan tai laastarin poistamispäivänä, mutta kuitenkin viimeistään päivänä, jona uusi ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari pitäisi asettaa paikalleen.
- Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (pelkkää progestiinia sisältävä ehkäisytabletti, injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä
Pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisytablettista voidaan siirtyä käyttämään Levesia-valmistetta koska tahansa (siirtyminen implantaatista sekä kohdunsisäisestä ehkäisimestä sen poistopäivänä ja injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä), mutta kaikissa näissä tapauksissa naisen on käytettävä lisäehkäisyä jotakin estemenetelmää 7 ensimmäisen Levesia-tablettipäivän ajan.
- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen
Käytön voi aloittaa välittömästi. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita.
- Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen
Imetys, ks. kohta 4.6.

Naista on neuvottava aloittamaan tablettien käyttö 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 naisen on odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

Tabletin unohtaminen

Läpipainopakkauksen 7 viimeistä tablettia ovat lumetabletteja. Siten tällaisen tabletin unohtaminen ei vaikuta Levesia-valmisteen tehoon. Unohtunut tabletti on kuitenkin hävitettävä, jotta lumetablettivaihe ei pitkity tarpeettomasti. Seuraavat ohjeet koskevat vain ottamatta jääneitä aktiivisia tabletteja (läpipainopakkauksen 21 ensimmäistä tablettia):

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 12 tuntia**, valmisteen ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti on otettava heti muistettaessa. Seuraavat tabletit otetaan 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. Aktiivisten tablettien ottamista ei saa 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 on otettava heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan on käytettävä jotakin 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 lumetablettijaksoa unohtuneet tabletit ovat.

Viikko 2

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

Viikko 3

Ehkäisytehoa heikentää lähenevä 7 päivän lumetablettijakso. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla tablettien ottoaikataulua. Jos tabletteja on otettu oikein 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, voidaan toimia jommankumman alla olevan ohjeen mukaan eikä lisäehkäisyä tarvita. Jos tabletteja ei ole otettu oikein, on toimittava ensimmäisen ohjeen mukaan ja samalla käytettävä lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti on otettava heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan, kunnes kaikki aktiiviset tabletit on otettu. Läpipainopakkauksen viimeisen rivin 7 lumetablettia on hävitettävä. Seuraava läpipainopakkaus on aloitettava heti. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden läpipainopakkauksen aktiivisten tablettien loppumista, mutta tiputtelu- tai läpäisyvuotoa voi esiintyä.
2. Aktiivisten tablettien ottaminen käytössä olevasta läpipainopakkauksesta voidaan myös keskeyttää. Tällöin on otettava viimeisen rivin lumetabletteja 7 päivän ajan, mukaan lukien päivät, joina tablettien otto unohtui. Tämän jälkeen tablettien ottamista jatketaan uudesta läpipainopakkauksesta.

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

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä

Oksentelun tai vaikean ripulin yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin on käytettävä lisäehkäisyä.

Jos oksentelua tai vaikeaa ripulia esiintyy 3–4 tunnin sisällä aktiivisen tabletin ottamisesta, uusi korvaava tabletti on otettava mahdollisimman pian. Uusi tabletti on otettava 12 tunnin kuluessa tavanomaisesta tabletinottoajasta, mikäli mahdollista. Jos aikaa kuluu yli 12 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita kohdassa 4.2 ”Tabletin unohtaminen”. Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia

käyttöaikataulua, hänen on otettava ylimääräinen tabletti / ylimääräisiä tabletteja toisesta läpipainopakkauksesta.

Tyhjennysvuodon siirtäminen eteenpäin ja kuukautisten alkamispäivän muuttaminen

Jos nainen haluaa siirtää tyhjennysvuotoa eteenpäin, hänen on jätettävä nykyisen läpipainopakkauksen lumetabletit ottamatta ja siirryttävä uuteen Levesia-läpipainopakkaukseen. Vuotoa voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, aina toisen läpipainopakkauksen aktiivisten tablettien loppumiseen asti. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Levesia-tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudelleen lumetablettijakson jälkeen.

Jos nainen haluaa muuttaa tyhjennysvuodon alkamispäivää joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan neuvoa lyhentämään seuraavaa lumetablettijaksoa niin monella päivällä kuin hän haluaa. Mitä lyhyempi jakso on, sitä suurempi on riski, että tyhjennysvuotoa ei lyhennetyin jakson aikana tule ja että seuraavan pakkauksen käytön aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten siirrettäessä tyhjennysvuotoa eteenpäin).

4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisytabletteja ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [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 hyperhomokysteinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardiolipinivasta-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.
- tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt haimatulehdus, johon liittyy vaikea hypertriglyseridemia
- tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt vaikea maksasairaus niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- sukupuolihormoniriippuvaiset kasvaimet tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä

- anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Levesia on vasta-aiheinen, jos samanaikaisesti käytetään ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria, dasabuviiria, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää sekä sofobuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältäviä lääkevalmisteita (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Levesia-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 Levesia-valmisteen käyttö keskeyttää.

Verenkiertohäiriöt

Myös laskimo- tai valtimosairauksien yhden vakavan riskitekijän tai useamman kuin yhden riskitekijän olemassaolo voi olla hoidon vasta-aihe. Antikoagulanttihoidon mahdollisuus on myös otettava huomioon. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiä on nimenomaisesti kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, jos heille kehittyä mahdollisia tromboosioireita. Jos potilaalla epäillään tromboosia tai todetaan sellainen, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava. Potilaan on aloitettava sopivan vaihtoehdoisen ehkäisy menetelmän käyttö, sillä antikoagulanttihoito (kumariinit) on teratogeenista.

Lapsivuodeajan suurentunut tromboemboliariski on otettava huomioon (ks. kohta 4.6).

Laskimotromboemolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pienin VTE:n riski. Päätöksen Levesia-valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Levesia-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, kehittyä VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistään (ks. jäljempänä).

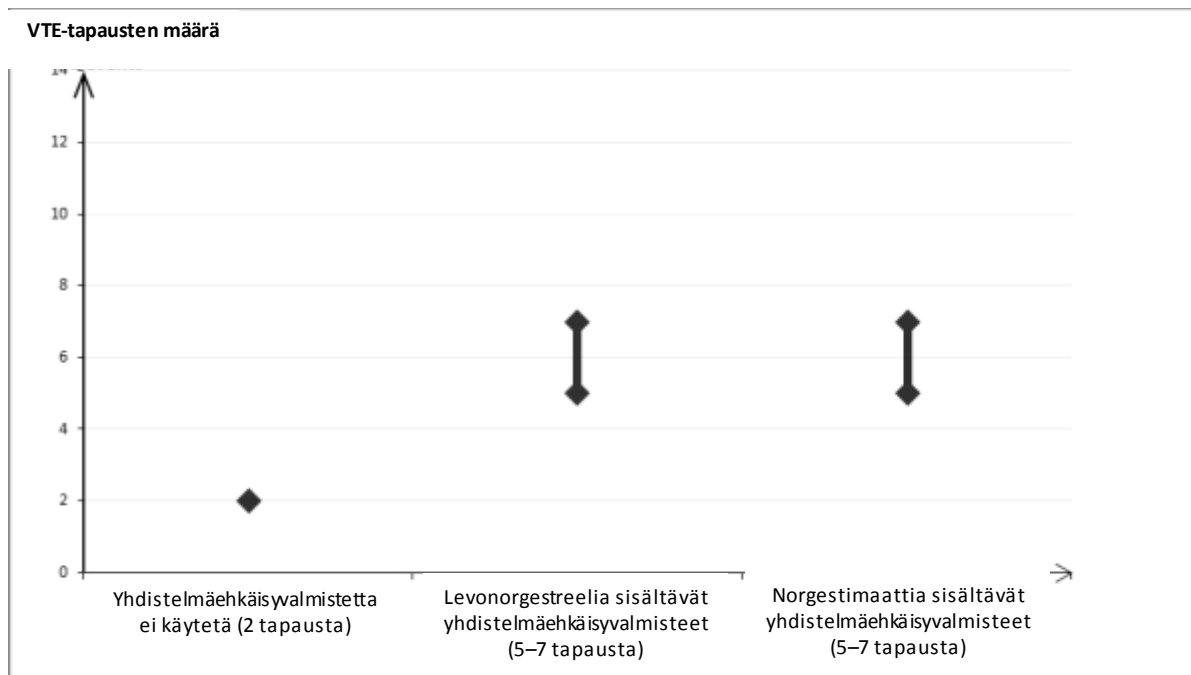
Arviolta noin 6 naiselle¹ 10 000:sta, jotka käyttävät levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyä VTE yhden vuoden aikana.

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.

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

VTE-tapausten määrä 10 000:ta naista kohti yhden vuoden aikana



Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä tromboosia on erittäin harvoin raportoitu esiintyneen muissa verisuonissa (esim. maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoissa ja valtimoissa).

Laskimotromboembolian riskitekijät

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

Levesia-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).

Laskimotromboembolian (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.
Pitkittynyt 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.

Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	Jotain muuta raskaudenehkäisymenetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Levesia-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, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Erityisesti 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).

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 pyöräytys tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

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

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 menetyks voi tapahtua lähes välittömästi.

Valtimotromboembolian (ATE) riski

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboembolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen 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). Levesia-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).

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 ehkäisy menetelmää.
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, esim. 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 läppävikä ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen lupus erythematosus (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

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulan syövän riskin suurentuneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön yhteydessä, mutta vieläkin ei ole yksimielisyyttä siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sukupuolikäyttäytymisen sekoittavat vaikutukset ja muut tekijät, kuten papilloomavirus (HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riski 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä todettu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Tutkimukset eivät anna näyttöä syy-seuraussuhteesta.

Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi ehkäisytablettien käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut tapaukset.

Harvinaisissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta on harkittava, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on vaikeaa ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Muut sairaudet

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

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä. Kliinisesti merkitsevä verenpaineen kohoaminen on harvinaista, ja vain näissä harvinaisissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on aiheellista lopettaa välittömästi. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on keskeytettävä, jos niiden käytön aikana hypertensiopotilaan jatkuvasti koholla olevat verenpainearvot tai verenpaineen merkittävä nousu eivät reagoi riittävästi verenpainelääkitykseen. Tablettien käyttöä voidaan tarvittaessa jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

Seuraavia tiloja tai niiden pahenemista on raportoitu esiintyneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien

käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä ikterus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis ja otoskleroosiin liittyvä kuulon heikentyminen.

Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen voi olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksan toimintakoearvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana tai aiemman sukupuolihormonien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä ikterus ja/tai kutina uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon, pieniannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (<0,05 mg etinyyliestradiolia) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja on kuitenkin seurattava tarkoin erityisesti tablettien käytön alkuvaiheessa.

Endogeenisen depression, epilepsian, Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen pahenemista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Maksaläiskä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskäin taipuvaisten käyttäjien on vältettävä altistumista auringolle ja ultraviolettisäteilylle yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Lääkärintarkastus

Ennen Levesia-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 (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4).

On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Levesia-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.

ALAT-arvon kohoaminen

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria sisältävillä lääkevalmisteilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvojen (ALAT) kohoamista yli viisinkertaiseksi normaaliarvoihin (upper limit of normal, ULN) esiintyi merkitsevästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. ALAT-arvojen kohoamista havaittiin myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää sekä sofobuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältävillä hepatiitti C -viruslääkkeillä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Tehon heikkeneminen

Levesia-yhdistelmäehkäisytablettien teho voi heikentyä esimerkiksi unohdettaessa ottaa aktiivisia tabletteja (ks. kohta 4.2), ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä aktiivisen tablettivaiheen aikana (ks. kohta 4.2) tai muun samanaikaisen lääkityksen yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Syklikontrollin heikentyminen

Kaikki yhdistelmäehkäisytabletit voivat aiheuttaa epäsäännöllistä verenvuotoa emättimestä (tiputtelu- tai läpisyvuotoa), etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia vasta noin kolme kuukautiskiertoa kestävän sopeutumisvaiheen jälkeen.

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

Joillakin naisilla lumetablettijakson aikana ei välttämättä tule tyhjennysvuotoa. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, raskaus on epätodennäköinen. Jos tabletteja 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

Huom. Mahdollisten yhteisvaikutusten varalta on tutustuttava samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Levesia-valmisteseen

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä käytettäessä mikrosomaalisia entsyymejä indusoivia lääkkeitä, mikä voi suurentaa sukupuolihormonien puhdistumaa ja aiheuttaa läpisyvuotoa ja/tai ehkäisyn pettämisen.

Hoito

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

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkkeitä yhdistelmäehkäisytablettien lisänä on käytettävä tilapäisesti estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää on käytettävä koko samanaikaisen lääkehoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen. Jos lääkehoito kestää kauemmin kuin

yhdistelmäehkäisytablettipakkauksen aktiiviset tabletit, lumetabletit on hävitettävä ja seuraava yhdistelmäehkäisytablettipakkaus on aloitettava heti.

Pitkäaikainen hoito

Käytettäessä pitkäaikaista lääkettä, jossa vaikuttavina aineina on entsyymejä indusoivia aineita, suositellaan toisen luotettavan, ei-hormonaalisen ehkäisy menetelmän käyttöä.

Seuraavia yhteisvaikutuksia on ilmoitettu kirjallisuudessa.

Aineet, jotka lisäävät yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisytablettien tehon heikkeneminen), kuten:

Barbituraatit, bosentaani, karbamatsipiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini ja HIV-lääkkeet ritonaviiri, nelfinaviiri ja efavirensi sekä mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatsepiini, topiramaatti ja mäkikuismaa (*hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Aineet, joilla on vaihteleva vaikutus yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan:

Monet HIV-proteasainestäjien ja ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät, mukaan lukien yhdistelmät HCV-estäjien kanssa, voivat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin pitoisuutta plasmassa, kun yhdistelmäehkäisytabletteja käytetään samanaikaisesti. Näiden muutosten nettovaikutus voi joissain tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tästä syystä on perehdyttävä samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenvedon mahdollisten yhteisvaikutusten ja mahdollisten niihin liittyvien suositusten osalta. Epävarmoissa tapauksissa proteasainestäjää tai ei-nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää käyttävän naisen on käytettävä lisäksi jotakin estemenetelmää.

Aineet, jotka vähentävät yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit):

Entsyymi-inhibiittoreiden kanssa mahdollisesti esiintyvien yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ei vielä tunneta. Voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa estrogeenin, progestiinin tai niiden molempien pitoisuutta plasmassa.

60–120 mg/vrk -etorikoksibiannosten on todettu suurentavan etinyylestradiolin pitoisuutta 1,4–1,6-kertaiseksi plasmassa, kun etorikoksibia käytetään etinyylestradiolia 0,035 mg sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa.

Levesia-valmisteen vaikutus muihin lääkkeisiin

Ehkäisytabletit voivat vaikuttaa tiettyjen muiden vaikuttavien aineiden metaboliaan. Pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi siis joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini).

Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että etinyylestradioli estää CYP1A2:n substraattien puhdistumaa, mikä johtaa niiden lievään (esim. teofylliini) tai kohtalaiseen (esim. titaaniidiini) pitoisuuden suurenemiseen plasmassa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikaiseen käyttöön ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää, dasabuviiria yhdistettynä ribaviiriin kanssa tai ilman, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden kanssa liittyy suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tästä syystä Levesia-valmistetta käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisy menetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisy menetelmään) ennen hoidon aloitusta näillä lääkehoidoilla. Levesia-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua näiden hoitojen päättymisen jälkeen.

Laboratoriotutkimukset

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräiden laboratoriotutkimusten tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiainevaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä laboratorioarvojen viitealueella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Levesia on vasta-aiheinen raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Levesia-valmisteen käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnyntäisten kehitys häiriöiden riski lapsella ei ole suurentunut raskautta edeltäneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, eikä teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden aikana.

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

Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä ei yleensä suositella, ennen kuin lapsen imetys on lopetettu kokonaan. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä yhdistelmäehkäisytabletteja käytettäessä rintamaitoon. Näillä määrillä voi olla vaikutusta lapseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä ei ole havaittu vaikutuksia ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Levesia-valmisteen yleisin haittavaikutus on päänsärky (17–24 %:lla naisista).

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu etinyliestradiolin/levonorgestreelin käytön aikana:

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Silmät			piilolinssien huono sieto
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi,	oksentelu, ripuli	

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
	vatsakipu		
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys
Tutkimukset	painonnousu		painonlasku
Aineenvaihdunta ja ravitus		nesteen kertyminen elimistöön	
Hermosto	päänsärky	migreeni	
Psyykkiset häiriöt	masentuneisuus, mielialan vaihtelu	seksuaalisen halukkuuden väheneminen	seksuaalisen halukkuuden lisääntyminen
Sukupuolielimet ja rinnat	rintojen arkuus, rintojen kipu	rintojen suureneminen	rintojen eritevuoto, emättimen eritevuoto
Iho ja ihonalainen kudος	ihottuma	nokkosihottuma	erythema nodosum, erythema multiforme

Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla on ilmoitettu seuraavia vakavia haittavaikutuksia, joita käsitellään kohdassa 4.4:

- tromboemoliset laskimohäiriöt
- tromboemoliset valtimohäiriöt
- hypertensio
- maksakasvaimet
- Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus, epilepsia, migreeni, endometriosisi, kohdun myoomat, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, kolestaattinen ikterus.
- Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Ehkäisytablettien käyttäjillä rintasyöpädiagnoosien esiintyvyys on hieman suurentunut. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyövän kokonaisriskiin. Sen syy-yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei tunneta. Lisätietoja on kohdissa 4.3 ja 4.4.

Yhteisvaikutukset

Läpäisyvuotoa ja/tai ehkäisytehon pettämistä voi esiintyä muiden lääkkeiden (entsyymien indusoiden) ja ehkäisytablettien yhteisvaikutusten seurauksena (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-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. Yhdistelmäehkäisytableteista saadun yleisen kokemuksen perusteella mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidoottia ei ole. Hoidon on oltava oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Yhdistelmäehkäisytablettien vaikutus perustuu useiden tekijöiden yhteisvaikutukseen. Näistä tekijöistä tärkeimmät ovat ovulaation estyminen ja kohdunkaulan limakalvon muuttuminen.

Kliinisiä tutkimuksia on toteutettu 1 477 naisella, jotka olivat 17–49-vuotiaita. Näistä tutkimuksista laskettu Pearl-in kokonaisindeksi oli 13 hoitojakson perusteella 0,84.

5.2 Farmakokineetiikka

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa, noin 50 pg/ml, saavutetaan etinyyliestradioli/levonorgestreelitabletin oton jälkeen 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 %:sti) mutta epäspesifisesti seerumin albumiiniin ja indusoi SHBG-pitoisuuden suurenemista seerumissa. Etinyyliestradiolin näennäinen jakautumistilavuus on 2,8–8,6 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyyliestradiolin presysteeminen konjugaatio tapahtuu sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta. Reaktiossa muodostuu laajasti erilaisia hydroksyloitua ja metyloitua metaboliitteja, jotka esiintyvät seerumissa vapaina metaboliitteina tai konjugoituneina glukuronidien tai sulfaattien kanssa. Metabolinen puhdistuma seerumista on 2,3–7 ml/min/kg.

Eliminaatio

Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa pienenee kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisaajat ovat noin 1 tunti ja 10–20 tuntia.

Etinyyliestradioli ei erity muuttumattomassa muodossa. Sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6. Puoliintumisaika on noin 1 vrk.

Vakaa tila

Etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa suurenee noin kaksinkertaiseksi etinyyliestradioli/levonorgestreelitablettien jatkuvan käytön yhteydessä. Johtuen seerumin puhdistuman terminaalivaiheen vaihtelevasta puoliintumisajasta ja päivittäisestä annostelusta vakaa tila saavutetaan noin viikossa.

Levonorgestreeli

Imeytyminen

Suun kautta otettu levonorgestreeli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa, noin 2,3 ng/ml, saavutetaan noin 1,3 tunnin kuluttua etinyyliestradioli/levonorgestreelitabletin ottamisesta. 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 suureneminen 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-annoksen jälkeen.

Biotransformaatio

Levonorgestreeli metaboloituu elimistössä täysin steroidimetabolismin tyypillisiä reittejä. Metabolinen puhdistuma seerumista on noin 1,0 ml/min/kg.

Eliminaatio

Levonorgestreelin pitoisuus seerumissa pienenee kahdessa vaiheessa. Terminaalivaiheen puoliintumisaika on noin 25 tuntia. Levonorgestreeli ei erity muuttumattomassa muodossa. Sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen (ulosteeseen) noin suhteessa 1:1. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 1 vuorokausi.

Vakaa tila

Etinyyliestradioli/levonorgestreelitablettien jatkuvan käytön yhteydessä levonorgestreelipitoisuus seerumissa suurenee noin kolminkertaiseksi ja vakaa tila saavutetaan hoitosyklin toisella puoliskolla. SHBG:n pitoisuus seerumissa, joka estradiolia käytettäessä suurenee 1,5–1,6-kertaiseksi, vaikuttaa levonorgestreelin farmakokinetiikkaan. Tämän seurauksena puhdistuma seerumista ja jakautumistilavuus ovat vakaassa tilassa hieman alhaisempia (0,7 ml/min/kg ja noin 100 l).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa (yleinen toksisuus, geenitoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus) ei ole havaittu muita kuin etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin hormoniprofiilin perusteella selittyviä vaikutuksia.

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

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointitutkimuksissa on todettu, että levonorgestreelilla ja etinyliestradiolilla on lisääntymiseen kohdistuvia vaikutuksia ja ne voivat aiheuttaa vaaraa vesiympäristössä (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Aktiiviset tabletit (vaaleanpunaiset tabletit)

Vedetön laktoosi

Povidoni K-30 (E1201)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Vaaleanpunainen päällyste:

Osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi (E1203)

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Alluranpunainen AC alumiinilakka (E129)

Soijalesitiini (E322)

Punainen rautaoksidi (E172)

Indigokarmiinin alumiinilakka (E132)

Lumetabletit (valkoiset tabletit)

Vedetön laktoosi

Povidoni K-30 (E1201)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Valkoinen päällyste:

Osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valmiste on saatavilla 1 x 28 tabletin, 3 x 28 tabletin, 6 x 28 tabletin ja 13 x 28 tabletin rasioissa.

PVC-PVDC/Alu-läpipainopakkaukset ovat hieman läpinäkyviä.

Jokainen läpipainopakkaus sisältää 21 vaaleanpunaista, aktiivista tablettia ja 7 valkoista lumetablettia.

Ei kalenteriläpipainopakkauksia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Levonorgestreeli ja etinyyliestradioli voivat aiheuttaa vaaraa ympäristölle (ks. kohta 5.3).
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Exeltis Healthcare S.L.
Av.Miralcampo 7-Poligono Ind.Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares
Guadalajara, Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33610

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.03.2020