

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lumivela 150 mikrog / 20 mikrog kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

21 valkoista kalvopäällysteistä tablettia (vaikuttavaa tablettia):

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mikrogrammaa desogestreealia ja 20 mikrogrammaa etinyliestradiolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 55 mg, soijaöljy (enintään 0,026 mg).

7 vihreää kalvopäällysteistä lume tablettia (vaikuttavia aineita sisältämätöntä tablettia):

Tabletti ei sisällä vaikuttavia aineita.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 55 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaikuttavat tabletit: valkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 5 mm. Toisella puolella on merkintä ”C” ja toisella puolella ”5”.

Lumetabletit: vihreä, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 5 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Antoreitti: suun kautta.

Miten Lumivela-tabletteja otetaan

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä päivittäin suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Tablettien otossa ei pidetä taukoa. Yksi tabletti otetaan kerran vuorokaudessa 28 perättäisen päivän ajan. Uusi läpipainopakkaus aloitetaan edellisen läpipainopakkauksen viimeisen tabletin ottopäivää seuraavana päivänä. Tyhjennysvuoto alkaa yleensä 2–3 päivän kuluttua lumetablettien (viimeinen rivi) ottamisen aloittamisesta ja saattaa kestää seuraavan läpipainopakkauksen aloittamiseen saakka.

Pediatriset potilaat

Desogestreealin ja etinyliestradiolin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Lumivela-tablettien käytön aloittaminen

- Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä (kuluneen kuukauden aikana)

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

- Vaihto Lumivela-valmisteeseen yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytablettista, emätinrenkaasta tai ehkäisylaastarista)

Lumivela-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisyvalmisteen viimeisen vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottoa seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemman yhdistelmäehkäisyvalmisteen tavanomaista tablettitaukoa tai lumetablettijaksoa seuraavana päivänä. Jos on käytetty emätinrengasta tai ehkäisylaastaria, Lumivela-tablettien ottaminen tulee aloittaa mieluiten poistamispäivänä, mutta viimeistään silloin kun seuraava emätinrengas tai ehkäisylaastari olisi otettu käyttöön.

- Vaihto Lumivela-valmisteeseen pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä (IUS)

Minipillereistä voidaan siirtyä käyttämään Lumivela-tabletteja koska tahansa (implantaatista tai IUS:stä sen poistopäivänä ja injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä), mutta käyttäjää tulee kehottaa käyttämään lisäksi jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

- Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

Imetys, ks. kohta 4.6.

Tablettien unohtaminen

Läpipainopakkauksen viimeisellä rivillä olevien lumetablettien unohtaminen voidaan jättää huomioimatta. Ne tulee kuitenkin hävittää, jotta lumetablettijakso ei pitkity tarpeettomasti.

Seuraavat ohjeet koskevat ainoastaan unohdettuja vaikuttavia tabletteja (läpipainopakkauksen 1.–3. rivillä):

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

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

1. Tablettien ottamista ei tule koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.

2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

- **Viikko 1**

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

- **Viikko 2**

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

- **Viikko 3**

Valmisteen ehkäisyteho on uhattuna, koska 7 päivän lumetablettijakso on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla tablettien ottamisen aikataulua. Jompaakumpaa alla olevista ohjeista noudattamalla lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos tabletteja ei ole otettu ohjeiden mukaan, käyttäjää on neuvottava toimimaan alla olevan ensimmäisen ohjeen mukaan ja käyttämään lisäksi jotain estemenetelmää seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Tablettien ottoa jatketaan tavanomaisen aikataulun mukaisesti, kunnes kaikki vaikuttavat tabletit on otettu. Viimeisen rivin 7 tablettia (lumetabletit) on hävitettävä. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan heti. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen vaikuttavien tablettien loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpisyvuotoa.
2. Vaikuttavien tablettien ottaminen käytössä olleesta läpipainopakkauksesta voidaan myös lopettaa. Tällöin tulee ottaa tabletteja viimeiseltä riviltä (lumetabletteja) enintään 7 päivän ajan, mukaan lukien ne päivät, jolloin tabletit on unohtettu ottaa, ja sen jälkeen aloitetaan tablettien ottaminen uudesta läpipainopakkauksesta.

Jos nainen on unohtanut ottaa tabletteja eikä tyhjennysvuotoa tule lumetablettijakson aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Ohjeet ruuansulatuselimistön häiriöiden varalle

Jos esiintyy vaikeita ruuansulatuselimistön häiriöitä (esim. oksentelua tai ripulia), imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja lisäehkäisyä tarvitaan. Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin sisällä vaikuttavan tabletin ottamisesta, tulee uusi, korvaava tabletti ottaa niin pian kuin mahdollista.

Jos mahdollista, uusi tabletti tulee ottaa 12 tunnin sisällä normaalista ottoajankohdasta. Jos aikaa on kulunut yli 12 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita kohdassa 4.2 ”Tablettien

unohtaminen”. Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikatauluun, hänen on otettava tarvittavat ylimääräiset tabletit toisesta läpipainopakkauksesta.

Kuukautisten alkamispäivän muuttaminen

Kuukautisia voidaan siirtää myöhemmäksi aloittamalla uusi Lumivela-läpipainopakkaus heti edellisen loputtua ilman lumetablettien ottamista. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, kuitenkin enintään toisen pakkauksen vaikuttavien tablettien loppumiseen saakka. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Lumivela-valmisteen käyttöä jatketaan normaalisti lumetablettien ottojakson jälkeen.

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

4.3 Vasta-aiheet

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

- Laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- Valtimotromboembolia tai sen riski
 - valtimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. angina pectoris)
 - aivoverisuonisairaus – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokystinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardiolipiinivasta-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.
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt haimatulehdus, jos siihen liittyy/liittyi vaikea hypertriglyseridemia.
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt vaikea maksasairaus, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi.
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain.
- Todetut tai epäillyt maligniteetit, joihin sukupuolihormonit vaikuttavat (esim. sukupuolielinten tai rintojen maligniteetit).
- Kohdun limakalvon hyperplasia.
- Vaginaverenvuoto, jonka syytä ei ole selvitetty.

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Allergia maapähkinälle tai soijalle.
- Lumivela on vasta-aiheinen käytettäessä samanaikaisesti ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Lumivela-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, käyttäjä on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, joka päättää, pitääkö Lumivela-valmisteen käyttöä 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) teratogeenisuuden vuoksi.

Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemboolian (VTE) riski

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

Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistään (ks. jäljempänä).

Arviolta 9–12 naiselle¹ 10 000:sta, jotka käyttävät desogestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6².

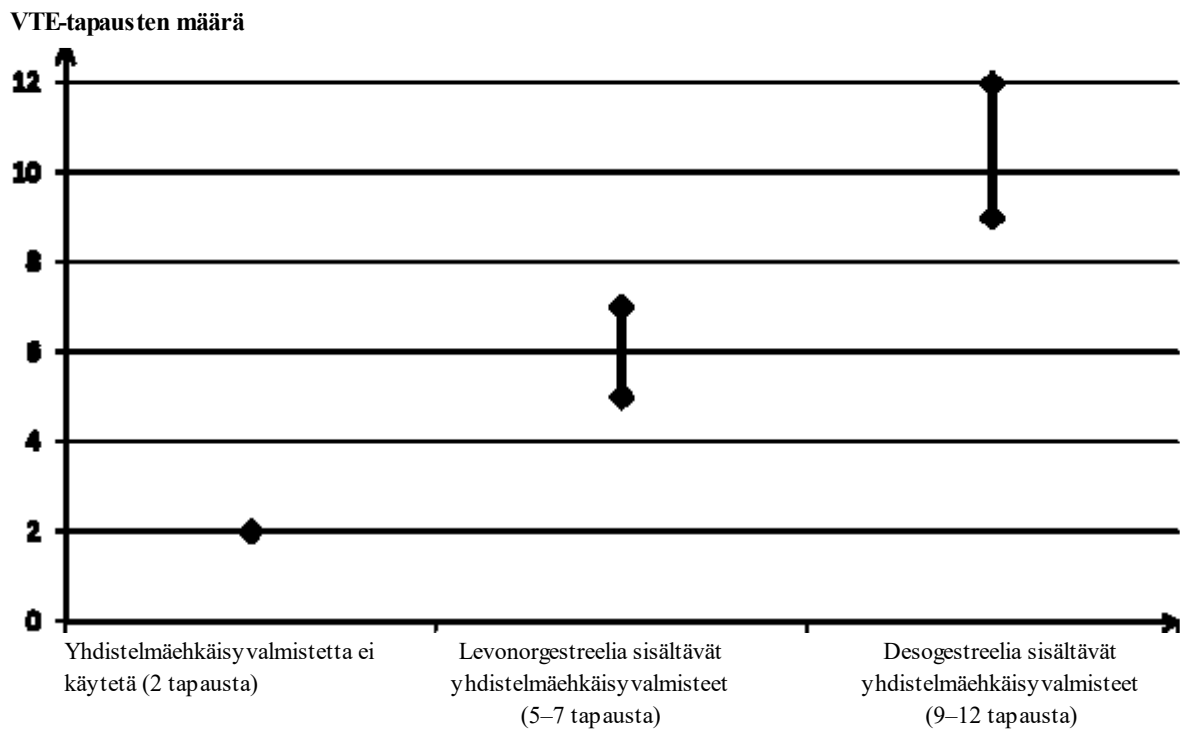
Molemmissa tapauksissa VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.

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

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

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

VTE-tapausten määrä 10 000 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).

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

Taulukko: 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.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisy menetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Lumivela-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	Eryteisesti yli 35 vuoden ikä

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

Tromboembolian 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 pyöräytyys tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Jotkut näistä oireista (esim. hengenahdistus, yskä) ovat epäspesifisiä, ja ne voidaan tulkita virheellisesti yleisluontoisemmiksi tai vähemmän vaikeiksi tapahtumiksi (esim. 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 menetys 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). Lumivela-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboemboliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehotettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston haittatapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokystinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemia 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
- täysinäisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Yhden tai useamman oireen ilmaantuminen voi olla syy Lumivela-valmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.

Muita verenkiertoelimistön haittatapahtumiin liitettyjä sairauksia ovat olleet diabetes, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia.

Tromboemolian suurempi riski synnytyksen jälkeen on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6).

Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisytablettien käytön välittömään keskeyttämiseen.

Kasvaimet

- Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että pitkäaikainen (> 5 vuoden) ehkäisytablettien käyttö lisää kohdunkaulan syövän riskiä potilailla, joilla on ihmisen papilloomavirus (HPV) -infektio. Kuitenkin on vielä epäselvää, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät (esim. erot sukupuolikumppanien määrissä tai estemenetelmien käytössä).
- Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien tämänhetkisten käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24) ja että tämä suurentunut riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön loputtua. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, tällä hetkellä yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyövän kokonaisriskiin. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä kausaalisuudesta. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjillä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömillä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.
- Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu harvoin hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat aiheuttaneet hengenvaarallisia vatsaontelon sisäisiä verenvuotoja. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen

mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

- Endometriumin syövän ja munasarjasyövän riski on tavanomaista pienempi suurempiannoksisten yhdistelmäehkäisytablettien (50 mikrog etinyliestradiolia) käyttäjillä. Ei ole vahvistettu, onko näin myös pienempiannoksisten yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.

Muut tilat

- Hypertriglyseridemia tai sen esiintyminen suvussa voi suurentaa haimatulehduksen riskiä yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.
- Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Yhdistelmäehkäisytablettien käytön ja kliinisen hypertension välistä yhteyttä ei ole vahvistettu. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa pitkäkestoisesti ja kliinisesti merkittävästi yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, lääkärin tulisi keskeyttää valmisteiden käyttö ja hoitaa hypertensiota. Valmisteiden käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.
- Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole vakuuttavaa näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivimuodostus, porfyria, SLE, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema.
- Estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos raskausaikana ensi kertaa ilmennyt tai aiempaan sukupuolihormonien käyttöön liittynyt kolestaattinen keltaisuus ja/tai kolestaasiin liittyvä kutina uusiutuu.
- Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukoosinsietoon, yhdistelmäehkäisytabletteja (< 0,05 mg etinyliestradiolia sisältäviä) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti.
- Endogeenisen depression, epilepsian, Crohnin taudin ja haavaisen koliitin on ilmoitettu pahentuneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.
- Maksaläiskiä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskisiin taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta 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 55 mg laktoosia per valkoinen tabletti ja 55 mg laktoosia per vihreä tabletti. Laktoositonta ruokavaliota noudattavien potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-

intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Ehkäisy menetelmää valittaessa tulee kaikki yllä mainittu ottaa huomioon.

Lääkärintarkastus

Ennen Lumivela-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 Lumivela-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 ehkäisytabletit eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) tai muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

Tehon heikkeneminen

Yhdistelmäehkäisytablettien tehoa voivat heikentää esimerkiksi tabletin unohtaminen (ks. kohta 4.2), ruoansulatuskanavan häiriöt (ks. kohta 4.2) tai muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tulisi käyttää samanaikaisesti Lumivela-valmisteen kanssa, koska vaarana on vaikuttavien aineiden plasmapitoisuuksien laskeminen ja valmisteen ehkäisytehon huonontuminen (ks. kohta 4.5).

Syklikontrollin heikentyminen

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä ja dasabuviirilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvon (ALAT)

kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkitsevästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla ALAT-arvojen kohoamista havaittiin etinyliestradiolia sisältävää valmistetta (kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta) käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3). Tästä syystä Lumivela-käyttäjien on vaihdettava muuhun ehkäisy menetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään ehkäisyyn tai ei-hormonaalisiin menetelmiin) ennen kyseisten yhdistelmähoitojen aloittamista. Lumivela-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua näiden yhdistelmähoitojen lopettamisesta.

Muiden lääkkeiden vaikutukset Lumivela-valmisteseen

Yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkkeiden kanssa, jotka voivat lisätä sukupuolihormonien puhdistumaa, mikä voi johtaa läpäisyvuotoihin ja/tai ehkäisytehon pttämiseen.

Hoito

Entsyymi-induktio voidaan havaita jo muutaman hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio ilmenee yleensä muutaman viikon kuluessa. Lääkehoidon lopettamisen jälkeen entsyymi-induktion vaikutus voi kestää noin neljän viikon ajan.

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusioivia lääkkeitä naisen tulee väliaikaisesti käyttää yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi jotakin estemenetelmää tai valita jokin muu ehkäisykeino. Estemenetelmää on käytettävä samanaikaisesti käytettävän lääkityksen ajan sekä lisäksi 28 päivää lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Jos lääkitys jatkuu vielä yhdistelmäehkäisytablettiläpipainopakkauksen vaikuttavien tablettien loppumisen jälkeen, lumetabletit on hävitettävä ja siirryttävä heti seuraavaan läpipainopakkaukseen.

Pitkäaikainen hoito

Käytettäessä pitkäkestoisesti entsyymejä indusioivaa lääkitystä suositellaan muun luotettavan, ei-hormonaalisen ehkäisy menetelmän käyttöä.

Yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa lisäävät aineet (entsyymi-induktio heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa), esimerkiksi:

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

Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan

Yhtäaikaisesti yhdistelmäehkäisytablettien kanssa käytettynä monet HIV-proteaasineestäjiä ja ei-nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä sisältävät lääkeyhdistelmät (myös HCV:n estäjiä sisältävät yhdistelmät) voivat suurentaa tai pienentää progestiinin tai estrogeenin pitoisuutta plasmassa. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

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

Lumivela-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Ehkäisytabletit saattavat muuttaa tiettyjen lääkkeiden metaboliaa, jolloin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi joko nousta (esim. siklosporini) tai laskea (esim. lamotrigiini).

Laboratorioarvot

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esimerkiksi kortikosteroideja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä normaalialueella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lumivela-tabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos Lumivela-tabletteja käyttävä nainen tulee raskaaksi, tablettien käyttö on lopetettava. Useimpien epidemiologisten tutkimusten mukaan synnyttäisten kehityshäiriöiden riski ei kuitenkaan ole suurentunut ennen raskautta yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneiden naisten lapsilla, kuten ei myöskään teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty raskauden varhaisvaiheessa.

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

Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi yhdistelmäehkäisytabletteja tulisi suosituksen mukaan yleensä käyttää vasta, kun lapsi on vieroitettu rintamaidosta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon. Nämä määrät saattavat vaikuttaa lapseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.

4.8 Haittavaikutukset

Vakavat haittavaikutukset yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla, ks. kohta 4.4.

Desogestreeni-/etinyyliestradiolitablettien käytön aikana on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset (> 1/10)	Yleiset / Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/10)	Harvinaiset (< 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot			Emättimen kandidiaasi	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet	Perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireiden paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitus		Nesteretentio		
Psyykkiset häiriöt		Masennus Mielialan vaihtelut	Libidon voimistuminen	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset /	Harvinaiset	Tuntematon
		Libidon heikkeneminen		
Hermosto		Päänsärky Huimaus Hermostuneisuus		
Silmät			Piilolinssien huono sieto	
Kuulo ja tasapainoelin			Otoskleroosi	
Verisuonisto		Migreeni Hypertensio	Laskimotromboembolia tai valtimotromboembolia	
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi Vatsakipu Oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudος		Akne Ihottuma Urtikaria	Erythema nodosum Erythema multiforme Kutina Hiustenlähtö	
Sukupuolielimet ja rinnat	Epäsäännölliset vuodot	Amenorrea Rintojen aristus Rintojen kipu Rintojen suureneminen Metrorragia	Vuoto emättimestä Vuoto rinnoista	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Painon nousu			

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on havaittu valtimoiden ja laskimoiden tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näitä tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), laskimoveritulppa ja keuhkoembolia. Tapahtumia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla on raportoitu myös muita haittavaikutuksia. Näitä haittavaikutuksia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet. Näihin kuuluvat:

- Hypertensio
- Hormoniriippuvaiset kasvaimet (esim. maksakasvaimet, rintasyöpä)
- Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: Crohnin tauti, colitis ulcerosa, epilepsia, endometrioosi, kohdun lihaskasvain, porfyria, SLE, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, kolestaasiin liittyvä keltaisuus
- Maksaläiskät
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet.

Ehkäisytablettien käyttäjillä on hyvin vähän suurentunut rintasyöpädiagnoosien esiintyvyys. Koska rintasyöpä on harvainen 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.

Yhteisvaikutukset

Läpäisyvuoto ja/tai ehkäisyn pettäminen saattavat johtua muiden lääkkeiden (entsyymi-indusorit) yhteisvaikutuksista ehkäisytablettien kanssa (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.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvän kokemuksen perusteella mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidoottia ei ole, ja jatkohoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: G03AA09

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

Lumivela on yhdistelmäehkäisyvalmiste, joka sisältää etinyyliestradiolia ja desogestreelikeltarauhashormonia. Etinyyliestradioli on tunnettu synteettinen estrogeeni. Desogestreeeli on synteettinen keltarauhashormoni. Oraalisen annon jälkeen sillä on voimakas ovulaatiota estävä vaikutus.

Suurimmassa monikeskustutkimuksessa (n = 23 258 kiertoa) korjaamattoman Pearl-in indeksin arvioitiin olevan 0,1 (95 % luottamusväli 0,0–0,3). Lisäksi 4,5 % naisista ilmoitti tyhjennysvuodon poisjäämistä ja 9,2 % epäsäännöllisiä vuotoja 6 hoitokierron jälkeen.

Pediatriset potilaat

Kliinisiä tietoja turvallisuudesta ja tehosta alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Desogestreeli

Imeytyminen

Oraalisen annon jälkeen desogestreeli imeytyy nopeasti ja muuttuu 3-keto-desogestreeiksi. Huippupitoisuus plasmassa, n. 2 ng/ml, saavutetaan noin 1,5 tunnin kuluttua kerta-annoksen ottamisesta. 3-keto-desogestreenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 62–81 %.

Jakautuminen

3-keto-desogestreeli sitoutuu seerumin albumiiniin ja sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Etinyliestradiolin aiheuttama SHBG:n nousu vaikuttaa sekä 3-keto-desogestreenin sitoutumismäärään että sen jakautumiseen plasman proteiineissa. Tämän seurauksena 3-keto-desogestreenin pitoisuus kohoaa hitaasti hoidon aikana, kunnes vakaa tila saavutetaan 3–13 päivässä.

Biotransformaatio

Desogestreenin ensivaiheen metaboliasta vastaa mm. sytokromi P450 -järjestelmän katalysoima hydroksylaatio ja sen jälkeinen dehydrogenaatio kohdassa C3. 3-keto-desogestreenin aktiivinen metaboliitti pelkistyy edelleen; hajoamistuotteet konjugoituvat sulfaatiksi ja glukuronideiksi. Eläimillä tehdyt kokeet osoittavat, ettei enterohepaattisella kierrolla ole merkitystä desogestreenin gestageenisen vaikutuksen kannalta.

Eliminaatio

3-keto-desogestreenin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin n. 31 tuntia (24–38 tuntia) ja sen plasmapuhdistuma 5,0–9,5 l/h. Desogestreeli ja sen metaboliitit eliminoituvat virtsaan ja ulosteisiin (suhteessa 1,5:1), joko vapaina steroideina tai konjugaatteina.

Vakaa tila

Vakaassa tilassa seerumin 3-keto-desogestreelipitoisuus kohoaa kaksin- tai kolminkertaiseksi.

Etinyliestradioli

Imeytyminen

Etinyliestradioli imeytyy nopeasti ja plasman huippupitoisuus, n. 80 pg/ml, saavutetaan 1,5 tunnin kuluessa kerta-annoksen ottamisesta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on presysteemisen konjugaation ja alkureitin metabolian seurauksena 60 %. Pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) ja C_{\max} -arvon voidaan odottaa suurenevan hieman ajan mittaan.

Jakautuminen

Etinyliestradioli sitoutuu 98,8-prosenttisesti plasman proteiineihin, lähes yksinomaaisesti albumiiniin.

Biotransformaatio

Etinyliestradiolin presysteeminen konjugaatio tapahtuu sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyliestradiolin suorat konjugaatit hydrolysoituvat suolistobakteerien vaikutuksesta etinyliestradioliksi, joka voi imeytyä uudestaan, ja näin syntyy enterohepaattinen kierto.

Etinyliestradiolin ensisijainen metaboliareitti on sytokromi P450 -välitteinen hydroksylaatio, ja sen tärkeimmät metaboliitit ovat 2-OH-EE ja 2-metoksi-EE. 2-OH-EE metaboloituu edelleen kemiallisesti reaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

Etinyliestradiolin eliminaation puoliintumisaika plasmasta on n. 29 tuntia (26–33 tuntia) ja plasmapuhdistuma 10–30 l/h. Etinyliestradiolin konjugaatit ja metaboliitit erittyvät virtsaan ja ulosteisiin (suhteessa 1:1).

Vakaa tila

Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3–4 päivässä, jolloin pitoisuus seerumissa on n. 30–40 % korkeampi kuin kerta-annoksen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologisissa tutkimuksissa ei ole havaittu muita kuin Lumivela-valmisteen hormoniprofiilin perusteella selittyviä vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vaikuttavat kalvopäällysteiset tabletit (valkoiset):

- **Tabletin ydin:**
 - Laktoosimonohydraatti
 - Maissitärkkelys
 - Povidoni K-30 (E1201)
 - RRR*- α - tokoferoli (E307)
 - Soijaöljy
 - Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu (E551)
 - Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)
 - Steariinihappo (E570)
- **Tabletin kalvopäällyste:**
 - Hypromelloosi 2910 (E464)
 - Makrogoli 400
 - Titaanidioksidi (E171)

Kalvopäällysteiset lumetabletit (vihreät):

- **Tabletin ydin:**
 - Laktoosimonohydraatti
 - Maissitärkkelys
 - Povidoni K-30 (E1201)
 - Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)
 - Magnesiumstearaatti (E572)
- **Tabletin kalvopäällyste:**
 - Hypromelloosi 2910 (E464)
 - Triasetiini (E1518)
 - Polysorbaatti 80
 - Titaanidioksidi (E171)
 - Indigokarmiinin alumiinilakka (E132)
 - Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus, jossa alumiinitaustakalvo ja kirkas tai hieman samea PVC/PVDC-kalvo.

Pakkauskoot:

1 x 21 + 7 kalvopäällysteistä tablettia (21 vaikuttavaa tablettia ja 7 lumetablettia)

3 x 21 + 7 kalvopäällysteistä tablettia (21 vaikuttavaa tablettia ja 7 lumetablettia)

6 x 21 + 7 kalvopäällysteistä tablettia (21 vaikuttavaa tablettia ja 7 lumetablettia)

13 x 21 + 7 kalvopäällysteistä tablettia (21 vaikuttavaa tablettia ja 7 lumetablettia)

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

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

35208

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.09.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lumivela 150 mikrog/20 mikrog filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

21 vita filmdragerade tabletter (aktiva tabletter):

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mikrogram desogestrel och 20 mikrogram etinylestradiol. Hjälppämnen med känd effekt: laktosmonohydrat 55 mg, sojaoolja (högst 0,026 mg).

7 gröna filmdragerade placebotabletter (tablett som inte innehåller aktiva substanser):

Tabletten innehåller inga aktiva substanser.

Hjälppämne med känd effekt: laktosmonohydrat 55 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Aktiva tabletter: vit, rund filmdragerad tablett med en diameter på 5 mm. Tabletten är märkt med "C" på ena sidan och med "5" på andra sidan.

Placebotabletter: grön, rund, filmdragerad tablett med en diameter på 5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception.

Vid beslutet om förskrivning av Lumivela ska den enskilda användarens nuvarande riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), liksom risken för VTE med Lumivela jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitten 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsväg: oral användning.

Hur man tar Lumivela

Tabletterna ska tas vid ungefär samma tid varje dag, om nödvändigt tillsammans med lite vätska, och i den ordning som visas på blistret. Tabletterna ska tas kontinuerligt. En tablett tas en gång dagligen 28 dagar i följd. Ett nytt blister påbörjas dagen efter att den sista tabletten i föregående blister tagits. Bortfallsblödningen börjar vanligen 2–3 dagar efter att intaget av placebotabletterna (sista raden) börjat, och den kan pågå tills nästa blister påbörjas.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för desogestrel och etinylestradiol för ungdomar yngre än 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Hur man börjar med Lumivela

- Inget hormonellt preventivmedel har använts under den senaste månaden:

Tablettintaget ska börja på dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (den första blödningsdagen). Det är också möjligt att börja ta tabletterna på blödningsdag 2–5, men då rekommenderas att en barriärmetod används som tillägg under de första 7 dagarna av tablettintag i den första menstruationscykeln.

- Byte till Lumivela från ett kombinerat hormonellt preventivmedel (kombinerade p-piller, p-ring eller p-plåster):

Kvinnan ska helst börja ta Lumivela dagen efter intaget av den sista aktiva tabletten av hennes tidigare kombinerade p-piller, men senast dagen efter den vanliga tablettfria perioden eller placebotablettperioden med det tidigare kombinerade orala preventivmedlet.

Om kvinnan har använt p-ring eller p-plåster ska hon helst börja ta Lumivela samma dag som ringen eller plåstret tas bort, men allra senast när nästa ring eller plåster skulle ha satts in/applicerats.

- Byte till Lumivela från ett preventivmedel innehållande enbart gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller ett gestagenfrisättande intrauterint inlägg (IUS):

Det går att byta när som helst från minipiller till Lumivela (från ett implantat eller IUS på dagen för dess avlägsnande och från ett injicerbart preventivmedel vid tidpunkten för nästa planerade injektion), men i samtliga fall ska kvinnan uppmanas att också använda en barriärmetod de första 7 dagarna av tablettintag.

- Efter en abort i första trimestern:

Tablettintaget kan påbörjas omedelbart. I detta fall behövs inga andra preventivmetoder.

- Efter en förlossning eller en abort i andra trimestern:

Kvinnan ska börja ta tabletterna 21–28 dagar efter förlossningen eller aborten i andra trimestern. Om hon börjar senare ska hon rådas att dessutom använda en barriärmetod under de första 7 dagarna av tablettintag. Om samlag redan har ägt rum ska graviditet uteslutas innan kvinnan börjar ta p-pillren, eller så måste hon invänta sin följande menstruation.

Amning, se avsnitt 4.6.

Glömda tabletter

Glömda placebotabletter (sista raden på blistret) behöver inte beaktas. De ska dock kastas bort för att undvika att perioden med placebotabletter förlängs oavsiktligt.

Följande råd gäller endast för glömda aktiva tabletter (raderna 1–3 på blistret):

Om det har gått **högst 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits är preparatets preventiva effekt inte nedsatt. Den glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, och nästa tablett tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

Om det har gått **mer än 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits kan den preventiva effekten vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. Tablettuppehållet får aldrig överskrida 7 dagar.

2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarieaxeln.

I enlighet med ovanstående kan följande praktiska råd ges:

- Vecka 1

Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna vid ordinarie tidpunkt. Dessutom bör en barriärmetod, såsom kondom, användas de följande 7 dagarna. Om samlag har ägt rum under de 7 dagar som föregick den glömda tabletten ska möjligheten av en graviditet övervägas. Ju fler glömda tabletter och ju närmare de är placebotablettfasen, desto större är risken för graviditet.

- Vecka 2

Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna vid ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att tabletterna tagits regelbundet enligt anvisningarna under de 7 dagar som föregick den första glömda tabletten behövs inget ytterligare skydd. Om flera tabletter har glömts ska kompletterande skydd användas under de följande 7 dagarna.

- Vecka 3

Risken för minskad preventiv effekt av preparatet är överhängande med tanke på den nära förestående 7 dagar långa placebotablettfasen. Genom att justera schemat för tablettintaget går det emellertid att förhindra att den preventiva effekten minskar. Om kvinnan följer något av nedanstående två alternativ behövs inget extra skydd, under förutsättning att hon under de 7 dagar som föregick den första glömda tabletten tagit tabletterna regelbundet enligt anvisningarna. Om så inte är fallet ska kvinnan rådås att följa det första alternativet och använda en barriärmetod som tillägg under de kommande 7 dagarna.

1. Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna vid ordinarie tidpunkt tills alla aktiva tabletter är slut. De 7 tabletterna (placebotabletterna) på sista raden ska kasseras. Nästa blister ska påbörjas omedelbart. Kvinnan kommer troligtvis inte att få någon bortfallsblödning förrän alla aktiva tabletter i den andra förpackningen är slut, men stänkblödningar eller genombrottsblödning kan uppträda under de dagar då tabletterna tas.
2. Kvinnan kan också avbryta intaget av aktiva tabletter från det aktuella blistret. Då ska hon övergå till att ta tabletter från den sista raden (placebotabletter) i högst 7 dagar, inräknat de dagar då hon glömt att ta en aktiv tablett, och därefter ska hon börja ta tabletter från ett nytt blister.

Om kvinnan glömt att ta tabletter och bortfallsblödningen uteblir under placebotablettfasen ska möjligheten av graviditet beaktas.

Anvisningar vid gastrointestinala rubbningar

Om svåra gastrointestinala rubbningar (t.ex. kräkningar eller diarré) förekommer kan absorptionen vara ofullständig, och då ska en kompletterande preventivmetod användas. Vid kräkningar inom 3–4 timmar efter intag av en aktiv tablett ska en ny, ersättande tablett tas så snart som möjligt.

Den nya tabletten ska om möjligt tas inom 12 timmar från den vanliga tidpunkten för tablettintag. Om det har gått mer än 12 timmar ska anvisningarna beträffande glömda tabletter följas, se avsnitt 4.2

”Glömda tabletter”. Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för tablettintaget måste hon ta de extra tabletter som behövs från ett annat blister.

Att flytta eller förskjuta menstruationen

Kvinnan kan förskjuta menstruationen genom att direkt fortsätta med ett nytt blister med Lumivela utan att ta placebotabletterna på det föregående blistret. Förskjutningen kan fortsätta så länge kvinnan önskar, dock högst tills de aktiva tabletterna på det andra blistret är slut. Under den här perioden kan genombrottsblödning eller stänklödningar förekomma. Intaget av Lumivela fortsätter som normalt efter placebotablettfasen.

Om kvinnan vill flytta den första blödningsdagen till en annan veckodag än den nuvarande kan hon rådask att förkorta den nästkommande placebotablettfasen med önskat antal dagar. Ju kortare uppehåll, desto större är risken att bortfallsblödningen uteblir och att genombrottsblödning och stänklödningar förekommer under intaget av tabletter från det efterföljande blistret (på samma sätt som vid förskjutning av menstruationen).

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid nedanstående tillstånd. Om något av dessa tillstånd uppkommer för första gången under användningen av kombinerade p-piller ska användningen upphöra omedelbart:

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - venös tromboembolism – pågående VTE (patienten använder antikoagulantia) eller VTE i anamnesen (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli)
 - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för VTE, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin III-brist, protein C-brist, protein S-brist
 - stor operation som medför långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
 - hög risk för VTE på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4).
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - arteriell tromboembolism – pågående ATE eller ATE i anamnesen (t.ex. hjärtinfarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
 - cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, stroke i anamnesen eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
 - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för ATE, t.ex. hyperhomocysteinemi och fosfolipidantikroppar (kardiolipinantikroppar, lupusantikoagulant)
 - migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
 - hög risk för ATE på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller förekomst av en allvarlig riskfaktor, såsom:
 - diabetes med vaskulära symtom
 - svår hypertoni
 - svår dyslipoproteinemi.
- Pågående eller tidigare pankreatit, om den är/varit associerad med svår hypertriglyceridemi.
- Pågående eller tidigare svår leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till det normala.
- Nuvarande eller tidigare förekomst av benign eller malign levertumör.
- Kända eller misstänkta könshormonberoende maligniteter (t.ex. i genitalier eller bröst)
- Endometriehyperplasi.
- Vaginalblödning av okänd orsak.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allergi mot jordnötter eller soja.

- Lumivela är kontraindicerat vid användning av kombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och läkemedelspreparat som innehåller dasabuvir, läkemedelspreparat som innehåller kombinationen glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Om kvinnan uppvisar något av de tillstånd eller någon av de riskfaktorer som anges nedan ska lämpligheten av Lumivela diskuteras med henne.

Om något av tillstånden eller någon av riskfaktorerna förvärras eller uppträder för första gången ska kvinnan rådaskontaktas läkare, som då beslutar huruvida användningen av Lumivela måste avbrytas.

Vid misstanke om eller bekräftad VTE eller ATE ska användningen av kombinerade hormonella preventivmedel avbrytas. Om kvinnan inleder behandling med antikoagulantia måste hon använda en adekvat alternativ preventivmetod på grund av teratogeniciteten av antikoagulantia (kumariner).

Cirkulationsrubbningsar

Risk för venös tromboembolism (VTE)

Användning av vilket kombinerat hormonellt preventivmedel som helst ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Preparat som innehåller levonorgestrel, norgestimant eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Denna risk kan vara upp till dubbelt så stor med andra preparat såsom t.ex. Lumivela. Beslutet att använda ett annat preparat än det med den lägsta risken för VTE får fattas först efter en diskussion med kvinnan som överväger användningen. Detta för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Lumivela, hur hennes nuvarande riskfaktorer påverkar den här risken, och att risken för VTE är störst under det första året som hon använder kombinerade hormonella preventivmedel. Det finns också vissa belegg för att risken är större när användningen av ett kombinerat hormonellt preventivmedel återupptas efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

Bland kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla VTE under en period om ett år. Hos enskilda kvinnor kan denna risk dock vara betydligt högre, beroende på deras underliggande riskfaktorer (se nedan).

Uppskattningsvis 9–12³ av 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel innehållande desogestrel kommer att utveckla VTE under en period om ett år. Bland de kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel är motsvarande siffra 6⁴.

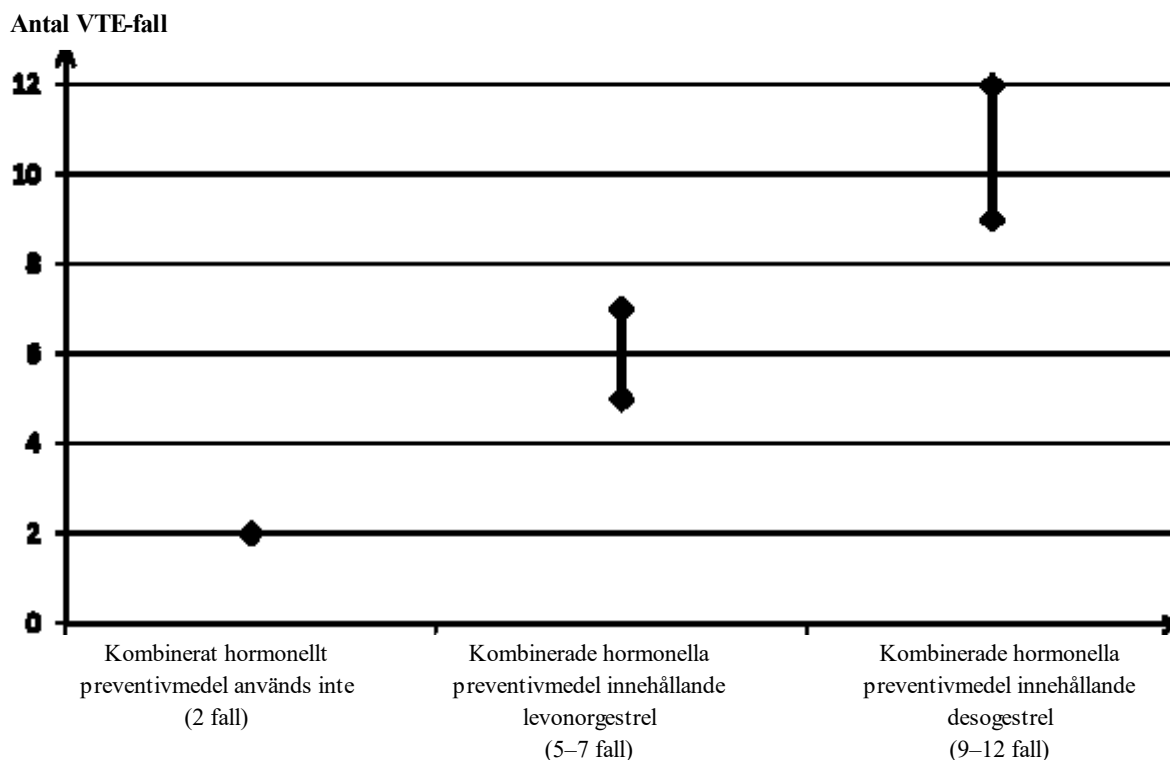
I båda fallen är antalet VTE-fall per år färre än det antal fall som förväntas under graviditet eller under postpartumperioden.

VTE kan leda till dödsfall i 1–2 % av fallen.

³ Incidensen uppskattades från samtliga epidemiologiska studiedata genom att jämföra relativa risker för de olika preparaten med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

⁴ Mittpunkten i intervallet 5–7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk med användning av kombinerade hormonella preventivmedel innehållande levonorgestrel jämfört med icke-användning, varvid risken är cirka 2,3–3,6.

Antal VTE-fall per 10 000 kvinnor under ett år



I mycket sällsynta fall har trombos rapporterats förekomma i andra blodkärl (t.ex. i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer) hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel.

Risikfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt om kvinnan har andra riskfaktorer, framför allt om riskfaktorerna är flera (se tabell).

Lumivela är kontraindicerat hos kvinnor som har flera riskfaktorer som medför en hög risk för VTE (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har fler än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om nytta-riskförhållandet anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, stor operation, alla operationer i ben eller bäckenområde, neurokirurgi eller omfattande trauma Observera: tillfällig immobilisering, även flygresor > 4 timmar, kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor som också har andra riskfaktorer	I dessa situationer är det tillrådligt att göra ett uppehåll i användningen av p-plåstret/p-pillret/p-ringen (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän kvinnan haft full rörelseförmåga i två veckor. En annan preventivmetod måste användas för att undvika önskad graviditet. Antitrombotisk behandling ska övervägas om Lumivela inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (nuvarande eller tidigare förekomst av VTE hos syskon eller förälder, särskilt i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder)	Om hereditär predisposition misstänks ska kvinnan remitteras till en specialist för undersökningar innan beslut fattas om användning av någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra sjukdomar som förknippas med VTE	Cancer, systemisk <i>lupus erythematosus</i> , hemolytiskt-uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellanemi
Stigande ålder	Framför allt en ålder över 35 år.

Det råder inte enighet om det eventuella sambandet mellan varicer samt ytlig tromboflebit och uppkomst eller progression av ventrombos.

Den ökade risken för tromboembolism under graviditet och framför allt under de första cirka 6 veckorna efter förlossningen måste beaktas (se mer information i avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungeemboli)

Om symtom uppkommer ska kvinnorna rådask att omedelbart söka läkare och berätta att de använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel.

Symtomen på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- ensidig svullnad av ben och/eller fot eller svullnad längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet, vilket kanske endast känns vid stående eller gående
- ökad värmekänsla i det drabbade benet, med missfärgning eller rodnad av huden på benet.

Symtomen på lungemboli kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig dyspné eller snabb andning
- plötslig hosta som kan vara förknippad med hemoptyx
- stickande bröstsmärta
- svår svimningskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. dyspné, hosta) är ospecifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre svåra händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på trombos kan vara bl.a. plötslig smärta, svullnad och en blåskiftande missfärgning av en extremitet.

Om en trombos uppkommer i ögat kan symtomet vara t.ex. smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästan omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för ATE (hjärtinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack [TIA], stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan leda till dödsfall.

Risikfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel är högre hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Lumivela är kontraindicerat om kvinnan har antingen en allvarlig riskfaktor eller flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har fler än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om nytta-riskförhållandet anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Risikfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt en ålder över 35 år.
Rökning	Kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel ska rådas att inte röka. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt när det gäller kvinnor som också har andra riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (nuvarande eller tidigare förekomst av ATE hos syskon eller förälder, särskilt i relativt unga år, före 50 års ålder).	Om hereditär predisposition misstänks ska kvinnan remitteras till en specialist för undersökningar innan beslut fattas om användning av någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökning av migränens frekvens eller svårighetsgrad (vilket kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) under användning av kombinerade hormonella preventivmedel kan vara ett skäl för omedelbart utsättande av preventivmedlet.
Andra sjukdomar som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffsjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

Symtom på ATE

Om symtom uppkommer ska kvinnorna rådas att omedelbart söka läkare och berätta att de använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel.

Symtomen på cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben (särskilt endast på en sida av kroppen)
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötslig synnedsättning i ena ögat eller i båda ögonen

- plötslig, kraftig eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
 - medvetlöshet eller svimning med eller utan krampanfall.
- Övergående symtom tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtomen på hjärtinfarkt kan omfatta:

- smärta, obehagskänsla, tryckkänsla, tyngdkänsla, känsla av sammanpressning eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller bakom bröstbenet
- obehagskänsla som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen och/eller buken
- mättnadskänsla, känsla av matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettningar, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghetskänsla, ångest, eller dyspné
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Uppkomst av ett eller flera symtom kan utgöra en orsak till omedelbart utsättande av Lumivela.

Andra sjukdomar som har förknippats med negativa vaskulära händelser är diabetes, systemisk *lupus erythematosus*, hemolytiskt-uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellanemi.

Den ökade risken för tromboembolism efter förlossning måste beaktas (se mer information i avsnitt 4.6).

En ökning av migränens frekvens eller svårighetsgrad (vilket kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) under användning av kombinerade p-piller kan vara ett skäl för omedelbart utsättande av preventivmedlet.

Tumörer

- Epidemiologiska studier har visat att långtidsanvändning (> 5 år) av p-piller ökar risken för cervixcancer hos kvinnor som har en infektion med humant papillomvirus (HPV). Det är dock fortfarande oklart i vilken utsträckning denna observation påverkas av vilseledande faktorer (t.ex. skillnader i antalet sexpartner eller skillnader i användning av barriärmetoder).
- En metaanalys från 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk (RR = 1,24) för bröstcancer hos kvinnor som för närvarande använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av 10 år efter avslutad användning av p-pillren. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 års ålder är det ökade antalet fall av diagnostiserad bröstcancer hos kvinnor som för närvarande använder eller nyligen använt kombinerade p-piller liten i jämförelse med den totala risken för bröstcancer. Dessa studier visar inte på någon kausalitet. Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, på de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller på en kombination av dessa. Bröstcancer som diagnostiseras hos dem som någon gång använt p-piller tenderar dessutom att vara kliniskt mindre avancerade än bröstcancerfallen bland dem som aldrig använt p-piller.
- I sällsynta fall har benigna levertumörer, och ännu mer sällan maligna levertumörer, konstaterats hos användare av kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Levertumör bör övervägas som differentialdiagnos när svår smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning uppträder hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

- Risken för endometrie- och ovarialcancer är mindre än vanligt hos användare av kombinerade p-piller i högre doser (50 mikrog etinylestradiol). Det har ännu inte bekräftats huruvida detta även gäller för personer som använder kombinerade p-piller i lägre doser.

Övriga tillstånd

- Kvinnor med hypertriglyceridemi eller sådan i familjeanamnesen kan ha en förhöjd risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.
- Även om små förhöjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller är kliniskt betydelsefulla blodtryckshöjningar sällsynta. Något samband mellan användning av kombinerade p-piller och klinisk hypertoni har inte kunnat fastställas. Om en långvarig och kliniskt betydelsefull blodtryckshöjning uppkommer under användning av kombinerade p-piller ska läkaren avbryta användningen av preparatet och behandla hypertoni. Användningen av preparatet kan återupptas om normala blodtrycksvärden uppnås med antihypertensiva läkemedel.
- Följande sjukdomstillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både i samband med graviditet och användning av kombinerade p-piller, men det finns inte övertygande bevis för ett samband mellan dem och användning av kombinerade p-piller: kolestatisk ikterus och/eller pruritus relaterad till kolestas, gallstensbildning, porfyri, SLE, hemolytiskt-uremiskt syndrom, Sydenhams korea, *herpes gestationis*, otosklerosrelaterad hörselnedsättning.
- Användning av östrogener kan inducera eller förvärra symtomen av hereditärt eller förvärvat angioödem.
- Akut eller kronisk hepatisk dysfunktion kan göra det nödvändigt att göra ett uppehåll i användningen av kombinerade p-piller tills leverfunktionsvärdena återgått till det normala. Recidiv av kolestatisk ikterus och/eller kolestasrelaterad pruritus som uppträtt första gången under en graviditet eller förekommit under tidigare användning av könshormoner gör det nödvändigt att avbryta användningen av kombinerade p-piller.
- Även om kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistensen eller glukostoleransen finns det inga bevis för att det är nödvändigt att justera dosen av antidiabetika för diabetiker som använder kombinerade p-piller (innehållande < 0,05 mg etinylestradiol). Diabetiker som använder kombinerade p-piller ska dock stå under noggrann läkarkontroll.
- Försämring av endogen depression, epilepsi, Crohns sjukdom och ulcerös kolit har rapporterats under användning av kombinerade p-piller.
- Kloasma kan ibland förekomma, särskilt hos kvinnor som haft kloasma under en graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma ska undvika solexponering och exponering för ultraviolett strålning under användningen av kombinerade p-piller.

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depression kan vara allvarligt och är en välkänd riskfaktor för självdestruktivt beteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta sin läkare om de upplever humörförändringar och depressiva symtom, också kort efter inledd behandling.

Detta läkemedel innehåller 55 mg laktos per vit tablett och 55 mg laktos per grön tablett. Patienter som håller en laktosfri diet och som uppvisar något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Vid valet av preventivmetod ska hänsyn tas till all information som ges ovan.

Läkarundersökning

Innan användning av Lumivela påbörjas eller återupptas ska en fullständig anamnes (inklusive familjeanamnes) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska mätas och en läkarundersökning utföras, med beaktande av kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningarna (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombosor, inklusive risken med Lumivela jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på venösa och arteriella trombosor, de kända riskfaktorerna samt vad hon ska göra om hon misstänker en trombos.

Kvinnan ska också uppmanas att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna i den. Frekvensen och typen av uppföljningsbesök ska baseras på vedertagna behandlingsriktlinjer och anpassas individuellt efter kvinnans kliniska behov.

Kvinnan ska informeras om att p-piller inte skyddar mot hivinfektioner (AIDS) eller andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Minskad effekt

Effekten av kombinerade p-piller kan försvagas t.ex. om kvinnan glömmer att ta tabletter (se avsnitt 4.2), drabbas av gastrointestinala störningar (se avsnitt 4.2) eller samtidigt använder andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) ska inte tas samtidigt med Lumivela, eftersom det finns en risk för att plasmakoncentrationerna av de aktiva substanserna minskar och preparatets preventiva effekt försämras (se avsnitt 4.5).

Försämrad cykelkontroll

Alla kombinerade p-piller kan orsaka oregelbundna blödningar (stänklödningar eller genombrottsblödning), särskilt under de första månaderna av användning. Därför är utredning av eventuella oregelbundna blödningar meningsfullt först efter en anpassningsperiod på cirka tre cykler.

Om blödningsrubbningsarna kvarstår eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler ska icke-hormonella orsaker övervägas. Adekvata diagnostiska åtgärder (eventuellt också skrapning av livmodern) är indicerade för att utesluta malignitet eller graviditet.

Ibland kan bortfallsblödningen utebli under placebotablettfasen. Om p-pillren har tagits enligt anvisningarna i avsnitt 4.2 är kvinnan sannolikt inte gravid. Har preparatet däremot inte tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen, eller om två bortfallsblödningar uteblivit, måste graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda p-pillren.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Produktresuméerna för andra samtidigt använda läkemedel ska konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, sågs en alanintransaminasstegring (ALAT) som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiol innehållande läkemedel, såsom kombinerade preventivmedel (CHCs). ALAT-stegringar har också observerats hos patienter som behandlas med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt 4.3). Därför måste användare

av Lumivela byta till en annan preventivmetod (t.ex. preventivmedel med enbart gestagen eller icke-hormonella metoder) innan dessa kombinationsbehandlingar påbörjas. Användningen av Lumivela kan återupptas 2 veckor efter att dessa kombinationsbehandlingar avslutats.

Andra läkemedels inverkan på Lumivela

Interaktioner kan uppkomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer och som kan öka clearance av könshormoner, vilket kan leda till genombrottsblödningar och/eller utebliven preventiv effekt.

Behandling

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion uppträder vanligtvis inom några veckor. Efter avslutad läkemedelsbehandling kan effekten av enzyminduktionen kvarstå i cirka fyra veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som får behandling med enzyminducerande läkemedel ska temporärt använda en barriärmetod som komplement till det kombinerade p-pillret eller välja en annan preventivmetod. Barriärmetoden ska användas under hela den samtidiga läkemedelsbehandlingen och i ytterligare 28 dagar efter avslutad behandling.

Om läkemedelsbehandlingen fortsätter efter det att de aktiva tablettorna på blistret med p-piller tagit slut måste placebotablettorna kasseras och följande blister påbörjas omedelbart.

Långtidsbehandling

För kvinnor som står på långtidsbehandling med enzyminducerande läkemedel rekommenderas en annan tillförlitlig, icke-hormonell preventivmetod.

Exempel på ämnen som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskar effekten av kombinerade p-piller genom enzyminduktion):

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin, hivläkemedlen ritonavir, nevirapin och efavirenz samt eventuellt även felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramid och naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Ämnen med varierande effekter på clearance av kombinerade p-piller

Många kombinationer av hivproteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas (även kombinationer där HCV-hämmare ingår) kan öka eller minska plasmakoncentrationen av gestagener eller östrogen vid samtidig användning av kombinerade p-piller. Den totala effekten av dessa förändringar kan vara kliniskt betydelsefull i vissa fall.

Därför ska produktresumén för samtidigt administrerade hiv-/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. Om en interaktion misstänks kunna uppkomma ska en kvinna som får behandling med en proteashämmare eller icke-nukleosid hämmare av omvänt transkriptas använda en barriärmetod som tillägg.

Lumivelas inverkan på andra läkemedel

P-piller kan påverka metabolismen av vissa läkemedel, vars koncentration i plasma och vävnad därmed antingen kan öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Laboratorievärden

Användning av steroider för antikonception kan påverka vissa laboratorievärden, såsom biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmakoncentrationer av (bärrar)proteiner (exempelvis kortikosteroidbindande globulin och lipid-/lipoproteinfraktioner), parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Dessa förändringar ligger vanligtvis inom normalområdet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Lumivela är inte indicerat under graviditet. Om kvinnan blir gravid under användningen av Lumivela ska läkemedlet omedelbart sättas ut. De flesta epidemiologiska studierna har dock inte påvisat någon förhöjd risk för medfödda missbildningar hos barn födda av kvinnor som använde kombinerade p-piller före graviditeten och inte heller på någon risk för teratogena effekter när kombinerade p-piller använts i ett tidigt skede av graviditeten.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Lumivela (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom dessa kan minska mängden bröstmjolk och ändra dess sammansättning. Därför ska kombinerade p-piller enligt rekommendationen i regel inte användas förrän den ammande kvinnan har avvant barnet. Små mängder kontraktiva steroider och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjolk. Dessa mängder kan påverka barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende läkemedlets inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Inga effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har observerats hos användare av kombinerade p-piller.

4.8 Biverkningar

För allvarliga biverkningar hos kvinnor som använder kombinerade preventivmedel, se avsnitt 4.4.

Nedanstående biverkningar har rapporterats under användning av desogestrel-/etinylestradioltabletter:

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga/Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < $1/10$)	Sällsynta ($< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Vaginal <i>candidiasis</i>	
Immunsystemet			Överkänslighets- reaktioner	Förvärrade symtom på hereditärt eller förvärvat angioödem
Metabolism och nutrition		Vätskeretention		
Psykiska störningar		Depression Emotionell instabilitet Minskad libido	Ökad libido	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel Nervositet		
Ögon			Svårighet att använda	

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga/Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/10)	Sällsynta (< 1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			kontaktlinser	
Öron och balansorgan			Otoskleros	
Blodkärl		Migrän Hypertoni	Venös tromboembolism eller arteriell tromboembolism	
Magtarmkanalen		Illamående Buksmärta Kräkningar		
Hud och subkutan vävnad		Akne Utslag Urtikaria	<i>Erythema nodosum</i> <i>Erythema multiforme</i> Pruritus Alopeci	
Reproduktions- organ och bröstkörtel	Oregelbundna blödningar	Amenorré Ömhet i bröstet Mastodyn Bröstförstoring Metrorrhagi	Vaginal flytning Bröstsekretion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Viktökning			

Beskrivning av valda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och tromboemboliska händelser, bl.a. hjärtinfarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker (TIA), venös trombos och lungemboli, har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel. Händelserna beskrivs mer i detalj i avsnitt 4.4.

Också andra biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, och de beskrivs närmare i avsnitt 4.4. Dessa biverkningar innefattar:

- Hypertoni
- Hormonberoende tumörer (t.ex. levertumörer, bröstcancer).
- Förekomst eller försämring av följande tillstånd har rapporterats, men det finns inte övertygande bevis för ett samband mellan dem och användning av kombinerade p-piller: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, endometrios, uterint myom, porfyri, SLE, *herpes gestationis*, Sydenhams korea, hemolytiskt-uremiskt syndrom, kolestatisk ikterus
- Kloasma
- Akut eller kronisk hepatisk dysfunktion kan göra det nödvändigt att göra ett uppehåll i användningen av kombinerade p-piller tills leverfunktionsvärdena återgått till det normala.

En mycket liten förhöjning av prevalensen av bröstcancerdiagnoser föreligger hos användare av kombinerade p-piller. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är denna ökning av

antalet diagnoser liten i jämförelse med den totala risken att drabbas av bröstcancer. Det finns inga säkra belägg för ett samband mellan risken och användning av kombinerade p-piller. För närmare information, se avsnitten 4.3 och 4.4.

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt kan bero på interaktioner mellan andra läkemedel (enzyminducerare) och p-piller (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporter om allvarliga biverkningar vid överdosering.

Baserat på allmänna erfarenheter av kombinerade p-piller är de potentiella symtomen på överdosering illamående, kräkningar samt lätt vaginalblödning hos unga flickor. Det finns inget antidot, och den fortsatta behandlingen ska vara symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener och östrogener, ATC-kod: G03AA09

Den preventiva effekten av kombinerade hormonella preventivmedel baserar sig på ett samspel mellan många olika faktorer, av vilka de viktigaste är ovulationshämning och förändringar i cervixsekretets sammansättning.

Lumivela är ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller etinylestradiol och desogestrel (gulkroppshormon). Etinylestradiol är ett känt syntetiskt östrogen.

Desogestrel är ett syntetiskt gulkroppshormon. Efter oral administrering har det en kraftig ovulationshämmande effekt.

I den största multicenterstudien (n = 23 258 cykler) var det okorrigerade Pearl-indexet uppskattningsvis 0,1 (95 % konfidensintervall 0,0–0,3). Därtill rapporterade 4,5 % av kvinnorna utebliven bortfallsblödning och 9,2 % oregelbundna blödningar efter 6 behandlingscykler.

Pediatrik population

Kliniska data om säkerhet och effekt hos ungdomar under 18 år är inte tillgängliga.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Desogestrel

Absorption

Efter oral administrering absorberas desogestrel snabbt och omvandlas till 3-keto-desogestrel. Maximal plasmakoncentration, cirka 2 ng/ml, uppnås cirka 1,5 timmar efter intag av en engångsdos. Den absoluta biotillgängligheten för 3-keto-desogestrel är 62–81 %.

Distribution

3-keto-desogestrel binder till serumalbumin och till könshormonbindande globulin (SHBG). Den etinylestradiolinducerade ökningen av SHBG påverkar både 3-keto-desogestrels bindningsgrad och dess distribution i plasmaproteinerna. Till följd av detta ökar koncentrationen av 3-keto-desogestrel långsamt under behandlingen, tills *steady state* uppnås efter 3–13 dagar.

Metabolism

Förstapassagemetabolismen av desogestrel sker bl.a. genom hydroxylering katalyserad av cytokrom P450-systemet och efterföljande dehydrogenering vid C3. Den aktiva metaboliten av 3-keto-desogestrel reduceras ytterligare; metaboliterna konjugeras till sulfat och glukuronider. Djurstudier visar att det enterohepatiska kretsloppet inte har någon betydelse med tanke på desogestrels gestagena effekt.

Eliminering

Den terminala halveringstiden för 3-keto-desogestrel är i genomsnitt cirka 31 timmar (24–38 timmar), och plasmaclearance är 5,0–9,5 l/timme. Desogestrel och dess metaboliter elimineras via urin och feces (i förhållandet 1,5:1), antingen som fria steroider eller konjugat.

Steady state

Koncentrationen av 3-keto-desogestrel i serum ökar två- till trefaldigt vid *steady state*.

Etinylestradiol

Absorption

Etinylestradiol absorberas snabbt, och maximal plasmakoncentration, cirka 80 pg/ml, uppnås inom 1,5 timmar efter intag av en engångsdos. Den absoluta biotillgängligheten är 60 %, till följd av presystemisk konjugering och förstapassagemetabolism. Arean under koncentration-tidkurvan (AUC) och C_{\max} kan förväntas öka något med tiden.

Distribution

Etinylestradiol binds till 98,8 % till plasmaproteiner, nästan enbart till albumin.

Metabolism

För etinylestradiol sker den presystemiska konjugeringen i såväl slemhinnan i tunntarmen som i levern. Etinylestradiols direkta konjugat hydrolyseras av tarmbakterier till etinylestradiol, som kan absorberas på nytt, och därmed uppkommer ett enterohepatiskt kretslopp. Etinylestradiols primära metabolismväg är hydroxylering via cytokrom P450, och dess viktigaste metaboliter är 2-OH-EE och 2-metoxi-EE. 2-OH-EE metaboliseras vidare till kemiskt reaktiva metaboliter.

Eliminering

Den terminala halveringstiden för etinylestradiol i plasma är cirka 29 timmar (26–33 timmar), och plasmaclearance är 10–30 l/timme. Konjugat och metaboliter av etinylestradiol utsöndras i urin och feces (i förhållandet 1:1).

Steady state

Steady state-koncentration uppnås efter 3–4 dagar, då koncentrationen i serum är cirka 30–40 % högre än efter en engångsdos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier har inte visat andra effekter än de som kan förklaras med hormonprofilen hos Lumivela.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Aktiva filmdragerade tabletter (vita):

- **Tablettkärna:**
Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Povidon K-30 (E1201)
RRR- α -tokoferol (E307)
Sojaolja
Hydratiserad kolloidal kiseldioxid (E551)
Vattenfri, kolloidal kiseldioxid (E551)
Stearinsyra (E570)
- **Tablettens filmdragering:**
Hypromellos 2910 (E464)
Makrogol 400
Titanidioxid (E171)

Filmdragerade placebotabletter (gröna):

- **Tablettkärna:**
Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Povidon K-30 (E1201)
Vattenfri, kolloidal kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E572)
- **Tablettens filmdragering:**
Hypromellos 2910 (E464)
Triacetin (E1518)
Polysorbat 80
Titanidioxid (E171)
Indigokarmin-aluminiumlack (E132)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister med ett bakre skikt av aluminium och en klar eller lätt ogenomskinlig PVC/PVDC-film.

Förpackningsstorlekar:

1 x 21 + 7 filmdragerade tabletter (21 aktiva tabletter och 7 placebotabletter)

3 x 21 + 7 filmdragerade tabletter (21 aktiva tabletter och 7 placebotabletter)

6 x 21 + 7 filmdragerade tabletter (21 aktiva tabletter och 7 placebotabletter)

13 x 21 + 7 filmdragerade tabletter (21 aktiva tabletter och 7 placebotabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Exeltis Healthcare S.L.

Av.Miralcampo 7-Poligono Ind.Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara

Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35208

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.09.2022