

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:

Desogestreeeli	150 mikrogrammaa
Etinyliestradioli	20 mikrogrammaa

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

7 vihreää kalvopäällysteistä lumetablettia (vaikuttavia aineita sisältämättä 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 laskimotromboemolian (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

Miten Lumivela-tabletteja otetaan

Tabletit otetaan pakkaukseen 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.

Lumivela-tablettien käytön aloittaminen

- Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä (kuluneen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (kuukautisten ensimmäisenä päivänä). Tablettien käyttö voidaan aloittaa myös 2.–5. vuotopäivänä, mutta tällöin on käytettävä lisäehkäisyä 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

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

Lumivela-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisyvalmisteen viimeisen vaikuttavan tabletin (vaikuttavia aineita sisältävän tabletin) ottoa seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemman yhdistelmäehkäisyvalmisteen tavanomaista tablettitaukoa (tai viimeisen lumetabletin ottoa) seuraavana päivänä.

Kun yhdistelmäehkäisyvalmisteena on käytetty emätinrengasta tai ehkäisylaastaria, Lumivela-tablettien ottaminen aloitetaan mieluiten poistamispäivänä, mutta viimeistään sinä päivänä, jona seuraava emätinrengas tai ehkäisylaastari olisi asetettu paikoilleen. Hormonittoman jakson kesto ei saa missään tapauksessa ylittää aiemmalle ehkäisymenetelmälle suositeltua hormonittoman jakson kesto.

Jos aiempaa yhdistelmäehkäisyvalmistetta on käytetty jatkuvasti ja oikein edeltävien 7 vuorokauden ajan ja on kohtuullisen varmaa, ettei käyttäjä ole raskaana, aiemmasta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta voidaan siirtyä Lumivela-valmisteeseen minä tahansa kuukautiskierron päivänä.

Kaikkia kuvattuja ehkäisymenetelmiä (ehkäisyrengas, ehkäisylaastari) ei välttämättä ole saatavilla kaikissa EU-maissa.

- 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 injektiosta seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä), mutta kaikissa näissä tapauksissa on käytettävä lisäehkäisyä 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

- Käyttö ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

- Käyttö 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, 7 ensimmäisen tablettipäivän aikana on käytettävä lisäehkäisyä. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskauden mahdollisuus on suljettava pois tai yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on aloitettava vasta seuraavien kuukautisten alkamisen jälkeen.

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 unohtunut tabletti otetaan **12 tunnin kuluessa**, 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 saattaa olla heikentynyt. Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

1. Tablettien ottamista ei saa koskaan keskeyttää yli 7 peräkkäisen päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akseli riittävän suppression saavuttaminen edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Täten voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

- **Viikko 1**

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Tämän jälkeen seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan on käytettävä lisäehkäisyä. Raskaus on mahdollinen, jos nainen on ollut yhdynnässä edeltävien 7 päivän aikana. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä lumetablettijaksoa unohtuminen on tapahtunut.

- **Viikko 2**

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Tämän jälkeen seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos tabletteja on otettu ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos näin ei ole tai jos käyttäjä on unohtanut useamman kuin yhden tabletin, häntä on neuvottava käyttämään lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

- **Viikko 3**

Ehkäisytehon heikkenemisen riski on suuri, 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, käyttäjän on toimittava alla olevan ensimmäisen ohjeen mukaan ja käytettävä lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Tämän jälkeen tablettien ottoa jatketaan tavanomaisen aikataulun mukaisesti, kunnes kaikki vaikuttavat tabletit on otettu. Viimeisen rivin 7 tablettia (lumetabletit) on hävitettävä. Seuraava pakkaus aloitetaan heti, kun edellisen pakkauksen vaikuttavat tabletit on otettu. Tyhjennysvuotoa ei todennäköisesti tule ennen uuden pakkauksen vaikuttavien tablettien loppumista, mutta tablettien käyttöpäivinä voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Vaikuttavien tablettien ottaminen käytössä olleesta pakkauksesta voidaan myös lopettaa. Tällöin voidaan ottaa tabletteja viimeiseltä riviltä (lumetabletteja) enintään 7 päivän ajan, mukaan lukien

päivät, jolloin vaikuttavat tabletit on unohdettu ottaa. 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 on käytettävä. Jos käyttäjä oksentaa 3–4 tunnin kuluessa vaikuttavan tabletin ottamisesta, noudatetaan tabletin unohtamista koskevia ohjeita kohdasta 4.2 ”Tablettien unohtaminen”. Jos käyttäjä ei halua muuttaa tavanomaista tablettien ottoaikataulua, hänen on otettava tarvittava ylimääräinen tabletti tai tabletit toisesta pakkauksesta.

Kuukautisten siirtäminen myöhemmäksi tai alkamispäivän muuttaminen pysyvästi

Kuukautisten siirtäminen ei ole tämän valmisteen käyttöaihe. Poikkeustapauksissa 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. Toisen pakkauksen käytön aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Lumivela-valmisteen käyttöä jatketaan normaalisti lumetablettijakson jälkeen.

Jos käyttäjä 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- tai tiputteluvuotoa (verrattavissa kuukautisia siirrettäessä esiintyviin).

Pediatriset potilaat

Lumivela-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä tutkittu.

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 (kardioliipiinivasta-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 pahanlaatuisen maksakasvain.
- Todetut tai epäillyt sukupuolihormoneista riippuvaiset kasvaimet (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, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Lumivela-valmisteen käyttöä keskeyttää.

Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemboolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestrelia, 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).

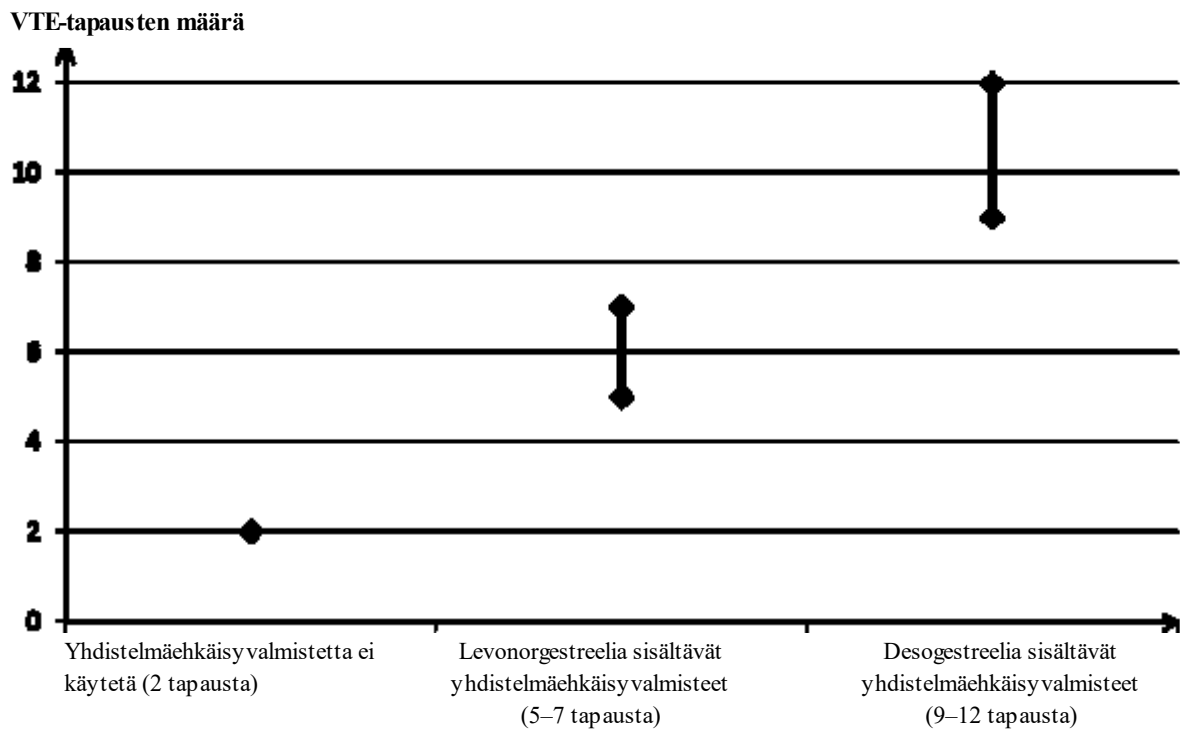
Arviolta 9–12 naiselle¹ 10 000:sta, jotka käyttävät desogestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6².

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.

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 kausaalisuhteesta. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisesta toteamisesta yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Yhdistelmäehkäisytabletteja joskus käyttäneillä naisilla diagnosoidut rintasyövät ovat tendenssinomaisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömällä diagnosoidut rintasyövät.
- 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.

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

kohoa 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, hemolyytis-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 etinyyliestradiolia sisältäviä) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti.
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä on esiintynyt Crohnin tautia ja haavaista koliittia.
- Maksaläiskiä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskiin taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultravioletti säteilyaltistusta 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, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Edellä mainitut tiedot on otettava huomioon, kun päätetään ehkäisy menetelmästä tai -menetelmistä.

Lääkärintarkastus

Ennen Lumivela-valmisteiden 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-valmisteiden käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

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

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

Tehon heikkeneminen

Lumivela-valmisteen tehoa voivat heikentää tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2, Tablettien unohtaminen), ruoansulatuskanavan häiriöt (ks. kohta 4.2, Ohjeet ruoansulatuselimistön häiriöiden varalle) tai se, että samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita, jotka pienentävät etinyyliestradiolin ja/tai etonogestreelin (desogestreelin aktiivisen metaboliitin) pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.5).

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä kasvirohdosvalmisteita ei pidä käyttää samanaikaisesti Lumivela-valmisteen kanssa, sillä ne voivat aiheuttaa vaikuttavien aineiden plasmapitoisuuksien pienenemistä ja Lumivela-valmisteen tehon heikentymistä (ks. kohta 4.5).

Syklikontrollin heikentyminen

Kaikki yhdistelmäehkäisyvalmisteet 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

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 ribaviiriin kanssa tai ilman, transaminaasiarvon (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkitsevästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla ALAT-arvojen kohoamista havaittiin etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta (kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta) käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3). Tästä syystä Lumivela-käyttäjien on vaihdettava muuhun ehkäisymenetelmään (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 (sytokromi P450 -entsyymejä [CYP]) indusoivien lääkkeitä tai rohdosvalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä sukupuolihormonien puhdistumaa, mikä voi johtaa läpäisyvuotoihin ja/tai raskauteen.

Hoito

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

Lyhytaikainen hoito

Entsyymejä indusioivia lääkkeitä tai rohdosvalmisteita saavien naisten tulee väliaikaisesti käyttää jotakin estemenetelmää tai valita yhdistelmäehkäisytablettien sijasta jokin muu ehkäisykeino. Estemenetelmää on käytettävä samanaikaisen lääkehoidon ajan sekä lisäksi 28 päivää hoidon lopettamisen jälkeen. Jos lääkitys jatkuu vielä yhdistelmäehkäisytabletti-läpipainopakkauksen vaikuttavien tablettien loppumisen jälkeen, lumetabletit on hävitettävä ja siirryttävä heti seuraavaan läpipainopakkaukseen.

Pitkäaikainen hoito

Naisille, jotka saavat pitkäaikaista hoitoa entsyymejä indusoivilla lääkevalmisteilla, on harkittava sellaista toista luotettavaa, ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää, johon entsyymejä indusoivilla lääkevalmisteilla ei ole vaikutusta.

Kirjallisuudessa on ilmoitettu seuraavia yhteisvaikutuksia:

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

Fenytioini, fenobarbitaali, primidoni, bosentaani, karbamatsepiini, rifampisiini, jotkin HIV-proteasinaasit (esim. ritonaviiri) ja ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. nevirapiini, efavirentsi) sekä mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatsepiini, topiramaatti, rifabutiini ja mäkituismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät kasvirohdosvalmisteet.

Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia Lumivela-valmisteen puhdistumaan

Yhtäaikaisesti hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa käytettynä monet HIV-proteasinaasit (esim. nelfinaviiri) ja ei-nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (esim. nevirapiini) sisältävät lääkeyhdistelmät ja/tai hepatiitti C -viruksen (HCV:n) estäjiä (esim. bosepreviiri, telapreviiri) sisältävät yhdistelmät voivat suurentaa tai pienentää progestageenien, myös etonogestreenin, tai estrogeenien 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 proteasinaasitai ei-nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee käyttää lisäehkäisyä, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

Lumivela-valmisteen puhdistumaa pienentävät lääkeaineet (entsyymitoiminnan estäjät)

Entsyymitoiminnan estäjien kanssa mahdollisesti esiintyvien yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Estrogeenien tai progestageenien (myös etonogestreenin) pitoisuudet seerumissa saattavat suurentua, jos samanaikaisesti käytetään vahvoja (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini) tai keskivahvoja (esim. flukonatsoli, diltiatseemi, erytromysiini) CYP3A4:n estäjiä.

Etorikoksibin 60 mg:n vuorokausiannosten on todettu suurentavan plasman etinyylestradiolipitoisuutta 1,4-kertaiseksi ja 120 mg:n vuorokausiannosten 1,6-kertaiseksi, kun etorikoksibia käytetään yhdessä 0,035 mg etinyylestradiolia sisältävän yhdistelmäehkäisyvalmisteen kanssa.

Lumivela-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Ehkäisytabletit saattavat vaikuttaa muiden lääkkeiden metaboliaan, jolloin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi joko nousta (esim. siklosporiini) tai laskea (esim. lamotrigiini).

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

Laboratorioarvot

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esimerkiksi kortikosteroideja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihdyraattineenvaihdunnan 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 välittömästi. 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 laskimotromboemolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi yhdistelmäehkäisytabletteja tulisi suosituksen mukaan yleensä käyttää vasta, kun lapsi on vieroitettu rintamaidosta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon. Haitallisista vaikutuksista imeväisterveyteen ei kuitenkaan ole näyttöä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole havaittu.

4.8 Haittavaikutukset

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Kuten kaikkien yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, tämänkin valmisteen käytön yhteydessä voi esiintyä kuukautisvuodon muutoksia etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Muutokset voivat koskea esimerkiksi vuototiheyttä (poisjääminen, harventuminen, tihentyminen tai jatkuvaksi muuttuminen), vuodon runsautta (väheneminen tai lisääntyminen) tai vuodon kestoa.

Lumivela-valmisteen käyttäjillä tai yleisesti yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä ilmoitetut mahdollisesti käyttöön liittyvät haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa¹. Kaikki haittavaikutukset on

lueteltu niiden elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan. Yleisyyssuokittelu on seuraava: yleiset ($\geq 1/100$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($< 1/1\ 000$) ja yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Yleisyys tuntematon
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet	Perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireiden paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitus		Nesteretentio		
Psyykkiset häiriöt	Masentuneisuus Mielialan vaihtelut	Libidon heikkeneminen	Libidon voimistuminen	
Hermosto	Päänsärky	Migreeni		
Silmät			Piilolinssien huono sieto	
Verisuonisto			Valtimo- tromboembolia (VTE) Laskimo- tromboembolia (ATE)	
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi Vatsakipu	Oksentelu, ripuli		
Iho ja ihonalainen kudokset		Ihottuma Urtikaria	Erythema nodosum Erythema multiforme	
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen aristus Rintojen kipu	Rintojen suureneminen	Vuoto emättimestä Vuoto rinnoista	
Tutkimukset	Painon nousu		Painon lasku	

¹ Luettelossa esitetään yleisin asianmukainen haittavaikutusta kuvaava MedDRA-termi. Synonyymejä tai samankaltaisia tiloja ei luetella, mutta nekin on aiheellista ottaa huomioon. Joitakin yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien ilmoittamia haittavaikutuksia on kuvattu tarkemmin kohdassa 4.4. Näitä ovat mm. hypertensio, hormoniriippuvaiset kasvaimet (esim. maksa- tai rintakasvaimet) ja maksaläiskät.

Yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden (entsyymitoiminnan indusorien) ja ehkäisytablettien yhteisvaikutukset voivat aiheuttaa läpäisyvuotoa ja/tai ehkäisytehon heikkenemistä (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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. 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 limakalvon koostumuksen muuttuminen. Raskauden ehkäisyyn lisäksi yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy monia muitakin hyötyjä, jotka, kuten haitatkin (ks. kohdat 4.4 ja 4.8), on tärkeää ottaa huomioon sopivaa ehkäisy menetelmää valittaessa. Kuukautiskierto on säännöllisempi, ja kuukautiskivut ovat yleensä lievemmat ja kuukautisvuoto vähäisempää. Tämän vuoksi raudanpuuteanemian ilmaantuvuus on pienempi. Lisäksi on viitteitä siitä, että suuriannoksisten (50 mikrog etinyyliestradiolia) yhdistelmäehkäisytablettien käyttö olisi yhteydessä seuraavien tilojen pienempään todennäköisyyteen: fibrokystiset rintakasvaimet, munasarjakystat, sisäsynnytintulehdus, kohdunulkoinen raskaus, kohdun limakalvon syöpä ja munasarjasyöpä. Vielä ei ole varmistettu, koskeeko tämä myös pieniannoksisten yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Desogestreeli

Imeytyminen

Lumivela-valmisteen peroraalisen annon jälkeen desogestreeli imeytyy nopeasti ja muuttuu etonogestreeliksi. Huippupitoisuus plasmassa, n. 2 ng/ml, saavutetaan noin 1,5 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. 3-keto-desogestreelin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 62–81 %.

Jakautuminen

Etonogestreeli sitoutuu seerumin albumiiniin ja sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Vain 2–4 % lääkkeen kokonaispitoisuudesta seerumissa on vapaassa steroidimuodossa, ja 40–70 % on sitoutuneena spesifisesti SHBG:hen. Etinyyliestradiolin aiheuttama SHBG:n nousu vaikuttaa jakautumiseen seerumin proteiineissa, jolloin SHBG:hen sitoutumisen osuus suurenee ja albumiiniin sitoutumisen osuus pienenee. Desogestreelin jakautumistilavuus on 1,5 l/kg.

Biotransformaatio

Etonogestreeli metaboloituu täydellisesti steroidien tunnettujen metaboliareittien välityksellä. Metabolinen puhdistuma seerumista on noin 2 ml/min/kg. Yhteisvaikutuksia samanaikaisesti annettun etinyyliestradiolin kanssa ei todettu.

Eliminaatio

Etonogestreelin pitoisuudet seerumissa pienenevät kahdessa vaiheessa. Terminaalisen vaiheen puoliintumisaika on noin 30 tuntia. Desogestreeli ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen noin suhteessa 6:4.

Vakaa tila

Etonogestreelin farmakokinetiikkaan vaikuttaa SHBG:n pitoisuus, joka suurenee kolminkertaiseksi etinyyliestradiolin vaikutuksesta. Päivittäisen oton jälkeen lääkkeen pitoisuus seerumissa suurenee kaksin- tai kolminkertaiseksi, ja vakaa tila saavutetaan hoitajakson jälkimmäisellä puoliskolla.

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Suun kautta annettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa, n. 80 pg/ml, saavutetaan 1-2 tunnin kuluessa kerta-annoksen ottamisesta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on presysteemisen konjugaation ja alkureitin metabolian seurauksena 60 %.

Jakautuminen

Etinyyliestradioli sitoutuu voimakkaasti (noin 98,5-prosenttisesti) mutta epäspesifisesti seerumin albumiiniin ja suurentaa SHBG:n pitoisuutta seerumissa. Näennäiseksi jakautumistilavuudeksi määritettiin noin 5 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyyliestradioliin kohdistuu presysteeminen konjugaatio sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta, mutta reaktiossa muodostuu laajasti erilaisia hydroksyloituneita ja metyloituneita metaboliitteja, jotka esiintyvät seerumissa vapaina metaboliitteina tai konjugoituneina glukuronidien tai sulfaattien kanssa. Metabolinen puhdistuma on noin 5 ml/min/kg.

In vitro etinyyliestradioli on CYP2C19:n, CYP1A1:n ja CYP1A2:n reversiibeli estäjä sekä CYP3A4/5:n, CYP2C8:n ja CYP2J2:n mekanistinen estäjä.

Eliminaatio

Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa pienenee kahdessa vaiheessa; terminaalisen vaiheen puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Etinyyliestradioli ei erity muuttumattomassa muodossa. Sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6. Metaboliittien erityksen puoliintumisaika on noin 1 vrk.

Vakaa tila

Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 3–4 vrk:n kuluttua, jolloin lääkkeen pitoisuus seerumissa on 30–40 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Etinyyliestradiolia ja desogestreelia koskeneiden prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille, kun yhdistelmäehkäisytabletteja käytetään ohjeiden mukaan. Tämä päätelmä perustuu toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskeviin konventionaalisiin tutkimuksiin. On kuitenkin muistettava, että sukupuolihormonit voivat edistää tiettyjen hormoniriippuvaisten kudosten ja kasvainten kasvua.

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 pakkauskokoja 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: 12.7.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.11.2024

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:

Desogestrel 150 mikrogram

Etinylestradiol 20 mikrogram

Hjälpämnen 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.

Hjälpämne 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

Hur man tar Lumivela

Tabletterna ska tas varje dag vid ungefär samma tid, vid behov tillsammans med lite vätska, 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.

Hur man börjar med Lumivela

- Inget hormonellt preventivmedel har använts under den senaste månaden:

Tablettintaget måste börja på dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (dvs. på den första menstruationsdagen). Det är också möjligt att börja på dag 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 annat kombinerat hormonellt preventivmedel (kombinerade p-piller, p-ring eller p-plåster):

Kvinnan ska helst börja med Lumivela dagen efter intaget av den sista aktiva tabletten (den sista tabletten som innehåller aktiva substanser) av sitt tidigare kombinerade p-piller, men allra senast dagen efter den vanliga tablettfria perioden eller placebotablettperioden med det tidigare kombinerade orala preventivmedlet.

Om en p-ring eller ett p-plåster användes tidigare ska kvinnan helst börja ta Lumivela samma dag som ringen eller plåstret tas bort, men allra senast den dag då en ny ring eller ett nytt plåster skulle ha satts in/applicerats. Den hormonfria perioden får under inga omständigheter överskrida den rekommenderade hormonfria tidsperioden för den tidigare använda preventivmetoden.

Om det tidigare kombinerade hormonella preventivmedlet har använts korrekt och utan avbrott under de senaste sju dagarna, och det med rimlig säkerhet kan antas att användaren inte är gravid, kan ett byte från det tidigare kombinerade hormonella preventivmedlet till Lumivela ske vilken dag som helst i cykeln.

Alla beskrivna preventivmedel (p-ring, p-plåster) är inte nödvändigtvis tillgängliga i alla EU-länder.

- Byte till Lumivela från ett preventivmedel innehållande enbart gestagen (minipiller, p-spruta, 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 en p-spruta vid tidpunkten för nästa planerade injektion), men i samtliga fall ska kvinnan upplysas om att även använda en barriärmetod som tillägg de första 7 dagarna av tablettintag.

- Användning efter ett missfall/abort i första trimestern

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

- Användning efter en förlossning eller efter ett missfall/abort i andra trimestern

Tabletterna måste börja tas mellan dag 21 och 28 efter en förlossning eller efter ett missfall/abort i andra trimestern. Vid senare start måste ytterligare en preventivmetod användas som tillägg under de första 7 dagarna av tablettintag. Om samlag då redan har ägt rum ska en eventuell graviditet först uteslutas eller följande menstruation inväntas innan användning av kombinerade p-piller inleds.

För ammande kvinnor, 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 den glömda tabletten tas **inom 12 timmar** kommer preparatets preventiva effekt inte att bli nedsatt. Den glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, och resten av tabletterna ska sedan tas vid ordinarie tidpunkt.

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

1. Tablettuppehållet får aldrig överskrida 7 på varandra följande dagar.
2. Tablettintag 7 dagar i följd är nödvändigt för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarial-axeln.

Således kan följande praktiska råd ges:

- Vecka 1

Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter måste tas vid samma tidpunkt. Därefter tas resten av tabletterna vid ordinarie tidpunkt. Dessutom ska en barriärmetod, såsom kondom, användas som tillägg under de följande 7 dagarna. Om samlag har ägt rum under de föregående 7 dagarna ska en möjlig graviditet beaktas. Ju fler tabletter som har glömts 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 måste tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna vid ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att alla tabletter har tagits enligt anvisningarna under de 7 dagar som föregick den första glömda tabletten behövs inget ytterligare skydd. Om så inte är fallet, eller om fler än 1 tablett har glömts, ska kvinnan upplysas om att hon behöver använda extra skydd under de följande 7 dagarna.

- Vecka 3

Risken för minskad tillförlitlighet är överhängande på grund av den nära förestående 7 dagar långa placebotablettfasen. Genom att justera schemat för tablettintaget går det emellertid att fortfarande förhindra att den preventiva effekten minskar. Om ett av nedanstående alternativ följs behövs inget extra skydd, under förutsättning att kvinnan har tagit alla tabletter på rätt sätt under de 7 dagar som föregick den första glömda tabletten. Om så inte har varit fallet måste det första av de två nedanstående alternativen följas och extra skydd användas under de kommande 7 dagarna.

1. Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter måste 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 måste påbörjas omedelbart. Användaren 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 rådas att sluta ta aktiva tabletter från den aktuella blisterförpackningen. Hon ska då ta tabletter från den sista raden (placebotabletter) i upp till 7 dagar, inräknat de dagar då en aktiv tablett glömts. och därefter fortsätta med nästa blisterförpackning.

Om kvinnan glömt att ta tabletter och bortfallsblödningen sedan uteblir under placebotablettperioden ska möjlig graviditet beaktas.

Anvisningar i händelse av 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 anvisningarna om glömda tabletter i avsnitt ”Glömda tabletter” följas. Om kvinnan inte vill ändra sitt vanliga schema för tablettintaget måste hon ta den extra tablett (de extra tabletterna) som behövs från en annan förpackning.

Att skjuta upp menstruationen eller permanent flytta startdagen för menstruationen

Att skjuta upp menstruationen är inte en indikation för preparatet. För att i undantagsfall skjuta upp en menstruation ska kvinnan direkt fortsätta med ett nytt blister med Lumivela utan att ta placebotabletterna på det föregående blistret. Menstruationen kan skjutas upp så länge som önskas, tills de aktiva tabletterna i den andra förpackningen är slut. Under tiden som den andra förpackningen används kan en genombrottsblödning eller stänklödningar förekomma. Intaget av Lumivela fortsätter som normalt efter placebotablettperioden.

För att flytta den första menstruationsdagen till en annan veckodag än den nuvarande kan kvinnan rådas att förkorta nästkommande placebotablettperiod 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 den efterföljande förpackningen (på samma sätt som vid förskjutning av menstruationen).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Lumivela för ungdomar yngre än 18 år har ännu inte fastställts.

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 tumörer (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.

Cirkulationsrubbingar

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, norgestimmat 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 belägg 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

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

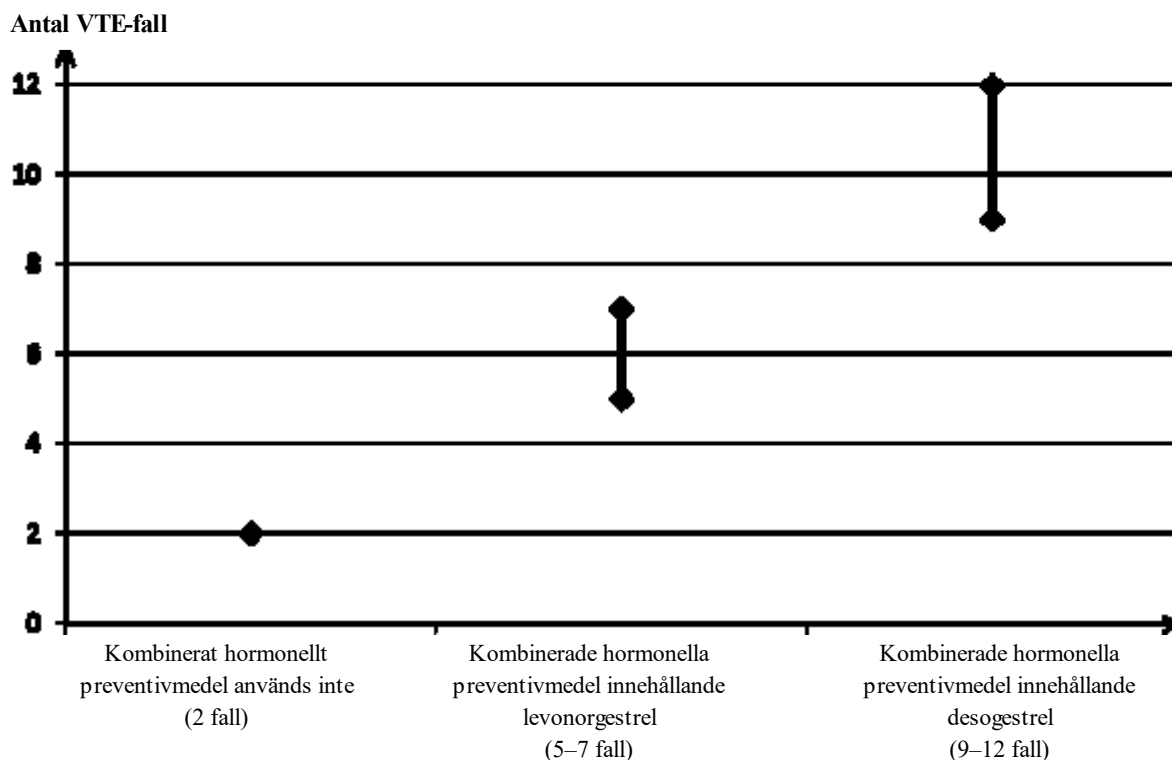
använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel är motsvarande siffra 6⁴.

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.

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.

Riskfaktorer 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 lungemboli)

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
 - medvetslöshet 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.

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 störfaktorer (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-pillen. 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 litet i jämförelse med den totala risken för bröstcancer. Dessa studier ger inga bevis för något kausalförhållande. Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigt 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 att vara i ett tidigare stadium när diagnosen ställs än bröstcancerfallen hos personer 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.

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 arvet 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.
- Crohns sjukdom och ulcerös kolit har associerats med 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 ultraviolet 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.

Informationen som ges ovan ska beaktas vid valet av preventivmedel.

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 hormonella preventivmedel inte skyddar mot hivinfektioner (AIDS) eller andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Minskad effekt

Effekten av kombinerade p-piller kan försvagas i händelse av glömda tabletter (se avsnitt 4.2 "Glömda tabletter"), gastrointestinala störningar (se avsnitt 4.2 "Anvisningar i händelse av gastrointestinala rubbningar") eller vid samtidig användning av läkemedel som minskar plasmakoncentrationerna av etinylestradiol och/eller etonogestrel, den aktiva metaboliten av desogestrel (se avsnitt 4.5).

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) ska inte tas samtidigt med Lumivela, eftersom det finns en risk för minskade plasmakoncentrationer och försämrad klinisk effekt av Lumivela (se avsnitt 4.5).

Försämrad cykelkontroll

Alla kombinerade hormonella preventivmedel 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 blödningsrubbningarna 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

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 eller växtbaserade läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, speciellt cytokrom P450-enzym (CYP), och som kan öka clearance av könshormoner, vilket kan leda till genombrottsblödningar och/eller graviditet.

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 eller växtbaserade läkemedel ska temporärt använda en barriärmetod eller en annan form av preventivmedel som komplement till det kombinerade p-pillret. Barriärmetoden måste användas under hela den samtida 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 placebotabletterna kasseras och följande blister påbörjas omedelbart.

Långtidsbehandling

För kvinnor som står på långtidsbehandling med enzyminducerande läkemedel ska en alternativ tillförlitlig, icke-hormonell preventivmetod som inte påverkas av enzyminducerande läkemedel övervägas.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen

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

Fenytoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin, vissa hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir), och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas (t.ex. nevirapin, efavirenz) samt eventuellt även felbammat, griseofulvin, oxkarbazepin, topirammat, rifabutin och växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Ämnen med varierande effekter på clearance av Lumivela

Många kombinationer av hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir) och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas (t.ex. nevirapin) och/eller kombinationer med hepatit C-virushämmare (HCV-hämmare) (t.ex. boceprevir, telaprevir) kan öka eller minska plasmakoncentrationen av gestagener, inklusive etonogestrel eller östrogen, vid samtidig användning av hormonella preventivmedel. 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 barriärmetod användas som tillägg av kvinnor som får behandling med en proteashämmare eller icke-nukleosid hämmare av omvänt transkriptas.

Ämnen som minskar clearance av Lumivela (enzymhämmare)

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är fortfarande okänd. Samtidig administrering av starka (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin) eller måttliga (t.ex. flukonazol, diltiazem, erytromycin) CYP3A4-hämmare kan öka serumkoncentrationerna av östrogen eller gestagener, inklusive etonogestrel.

Etoricoxibdoser på 60 mg till 120 mg/dag har visat sig öka plasmakoncentrationerna av etinylestradiol 1,4 gånger respektive 1,6 gånger, när etoricoxib tas samtidigt med ett kombinerat hormonellt preventivmedel innehållande 0,035 mg etinylestradiol.

Lumivelas inverkan på andra läkemedel

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

Kliniska data tyder på att etinylestradiol hämmar clearance av CYP1A2-substrat, vilket leder till en liten (t.ex. teofyllin) eller måttlig (t.ex. tizanidin) ökning av deras plasmakoncentrationer.

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 kontraceptiva steroider och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjolk, men det finns inga bevis för att detta påverkar spädbarns hälsa negativt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har observerats.

4.8 Biverkningar

Beskrivning av utvalda 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, vilket beskrivs mer i detalj i avsnitt 4.4.

Liksom med alla kombinerade p-piller kan förändringar i blödningsmönstret förekomma också med detta preparat, särskilt under de första månaderna som det används. Dessa kan innefatta förändringar i blödningarnas frekvens (obefintliga, mer sällan, mer frekventa eller kontinuerliga), intensitet (minskad eller ökad mängd) eller varaktighet.

Biverkningar som har rapporterats hos användare av Lumivela eller kombinerade p-piller i allmänhet och som eventuellt är relaterade till användningen anges i tabellen nedan¹: Alla biverkningar är listade enligt organklass och frekvens: vanliga ($\geq 1/100$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), sällsynta ($<1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
-------------	---------	----------------	-----------	---------------------

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemssjukdomar			Överkänslighet	Förräddade symtom på hereditärt eller förvärvat angioödem
Metabolism och nutrition		Vätskeretention		
Psykiatriska sjukdomar	Depression Humörsvängningar	Minskad libido	Ökad libido	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Migrän		
Ögon			Svårighet att använda kontaktlinser	
Vaskulära sjukdomar			Venös tromboembolism (VTE) Arteriell tromboembolism (ATE)	
Magtarmkanalen	Illamående Buksmärta	Kräkningar, diarré		
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		Utslag Urtikaria	<i>Erythema nodosum</i> <i>Erythema multiforme</i>	
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst	Ömhet i bröstet Smärta i bröstet	Bröstförstoring	Vaginal flytning Bröstsekretion	
Utredningar	Viktökning		Viktninskning	

¹ Den vanligaste lämpliga MedDRA-terminen som beskriver en viss biverkning listas i tabellen.

Synonymer eller besläktade tillstånd listas inte men ska också beaktas.

Vissa biverkningar som rapporterats av personer som använder kombinerade p-piller beskrivs i detalj i avsnitt 4.4, däribland hypertoni, hormonberoende tumörer (t.ex. lever- eller brösttumörer) och kloasma.

Interaktioner

Interaktioner mellan andra läkemedel (enzyminducerare) och p-piller kan orsaka genombrottsblödningar och/eller minskad preventiv effekt (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.

Symtom som kan förekomma är: illamående, kräkningar samt lätt vaginalblödning hos unga flickor. Det finns ingen 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 bygger på interaktioner av olika faktorer, varav de viktigaste är ovulationshämning och förändringar i livmoderhalssekretet. Vid sidan av skydd mot graviditet har användning av kombinerade hormonella preventivmedel många andra fördelar som, tillsammans med nackdelarna (se avsnitten 4.4 och 4.8), är viktiga att beakta vid valet av preventivmetod. Menstruationscyklerna blir mer regelbundna och menstruationerna ofta mindre smärtsamma, samtidigt som blödningsmängden minskar. Det senare resulterar i minskad förekomst av järnbristanemi. Dessutom har man vid användning av kombinerade p-piller i höga doser (50 µg etinylestradiol) sett indikationer på att risken för fibrocystiska brösttumörer, ovariecystor, bäckeninflammation, ektopisk graviditet, endometriecancer och ovarialcancer minskar. Om detta även gäller för kombinerade p-piller i låg dos har ännu inte bekräftats.

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Desogestrel

Absorption

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

Distribution

Etonogestrel binder till serumalbumin och till könshormonbindande globulin (SHBG). Endast 2–4 % av de totala serumkoncentrationerna av läkemedlet är närvarande som fri steroid; 40–70 % är specifikt bundet till SHBG. Den etinylestradiolinducerade ökningen av SHBG påverkar distributionen mellan serumproteiner och orsakar en ökning av den SHBG-bundna fraktionen och en minskning av den albuminbundna. Distributionsvolymen för desogestrel är 1,5 l/kg.

Metabolism

Etonogestrel metaboliseras fullständigt via de kända vägarna för steroidmetabolism. Metabolt clearance från serum är cirka 2 ml/minut/kg. Ingen interaktion upptäcktes med samtidigt administrerat etinylestradiol.

Eliminering

Serumnivåerna av etonogestrel minskar i två faser. Den terminala fasen karakteriseras av en halveringstid på cirka 30 timmar. Desogestrel och dess metaboliter utsöndras via urin och galla med en kvot på cirka 6:4.

Steady state

Farmakokinetiken för etonogestrel påverkas av SHBG-nivåerna, vilka ökar trefaldigt av etinylestradiol. Efter dagligt intag ökar serumnivåerna av läkemedlet ungefär två- till trefaldigt, och *steady state* uppnås under den andra hälften av behandlingscykeln.

Etinylestradiol

Absorption

Oralt administrerat etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt. Maximal serumkoncentration, cirka 80 pg/ml, uppnås inom 1–2 timmar efter intag av en dos. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 60 % och är ett resultat av presystemisk konjugering och förstapassagemetabolism.

Distribution

Etinylestradiol är i hög grad, men icke-specifikt, bundet till serumalbumin (cirka 98,5 %) och inducerar en ökning av serumkoncentrationerna av SHBG. En skenbar distributionsvolym på omkring 5 l/kg har fastställts.

Metabolism

Etinylestradiol genomgår presystemisk konjugering i såväl tunntarmens slemhinna som i levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt genom aromatisk hydroxylering, men ett stort antal olika hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas, och dessa är närvarande som fria metaboliter och som glukuronid- och sulfatkonjugat. Metabolt clearance är cirka 5 ml/min/kg.

In vitro är etinylestradiol en reversibel hämmare av CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2 samt även en mekanismbaserad hämmare av CYP3A4/5, CYP2C8 och CYP2J2.

Eliminering

Serumnivåerna av etinylestradiol minskar i två faser. Den terminala fasen karakteriseras av en halveringstid på cirka 24 timmar. Inget oförändrat läkemedel utsöndras; metaboliterna av etinylestradiol utsöndras via urin och galla med en kvot på 4:6. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliterna är cirka 1 dag.

Steady state

Steady state-koncentrationer uppnås efter 3–4 dagar, när serumnivåerna av etinylestradiol är 30–40 % högre än efter en enkeldos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier av etinylestradiol och desogestrel visade inte några särskilda risker för människa, när kombinerade p-piller användes enligt anvisningarna. Denna slutsats baserar sig på gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter. Man ska dock ha i åtanke att könshormoner kan främja tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

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: 12.7.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04.11.2024