

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lumivela 150 mikrog / 20 mikrog kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

21 valkoista kalvopäällysteistä tablettia (vaikuttavaa tablettia):

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

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

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

Tabletti ei sisällä vaikuttavia aineita.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 55 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

Lumivela-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmisteen käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti 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

Antoreitti: suun kautta.

Miten Lumivela-tabletteja otetaan

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

Pediatriset potilaat

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

Lumivela-tablettien käytön aloittaminen

- Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä (kuluneen kuukauden aikana)

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

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

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

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

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

- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

- Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

Imetys, ks. kohta 4.6.

Tablettien unohtaminen

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

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

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

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

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

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

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

- **Viikko 1**

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

- **Viikko 2**

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

- **Viikko 3**

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

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

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

Ohjeet ruuansulatuselimistön häiriöiden varalle

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

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

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

Kuukautisten alkamispäivän muuttaminen

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

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

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Allergia maapähkinälle tai soijalle.
- Lumivela on vasta-aiheinen käytettäessä samanaikaisesti ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri-yhdistelmää ja dasabuviiria sisältäviä lääkkeitä (ks. kohdat 4.4 ja 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.

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

Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemboolian (VTE) riski

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

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

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

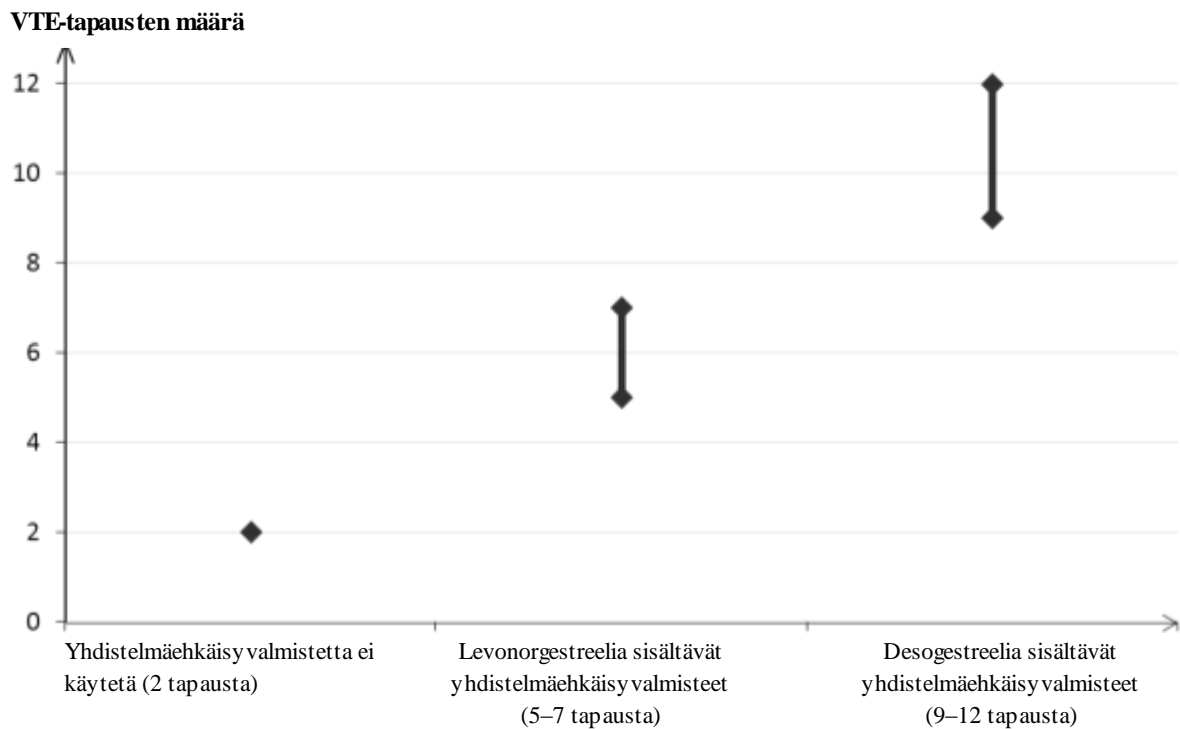
Molemmissa tapauksissa VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.

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

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

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

VTE-tapausten määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana



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

Laskimotromboemboolian 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. hengitystieinfektioiksi).

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 läppävikä ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen lupus erythematosus (SLE).

Valtimotromboembolian (ATE) oireet

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
 - äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
 - äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
 - äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
 - äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
 - tajunnan menetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.
- Ohimenevät oireet viittaavat siihen, että tapahtuma on ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täysinäisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

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

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

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

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

Kasvaimet

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

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

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

ALAT-arvon kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiria (ribaviriinin kanssa tai ilman) naisilla, jotka käyttivät etinyylestradiolia sisältävää lääkitystä, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita, transaminaasiarvo (ALAT) kohosi merkitsevästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN) (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Muut tilat

- Hypertriglyseridemia tai sen esiintyminen suvussa voi suurentaa haimatulehduksen riskiä yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.
- Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Yhdistelmäehkäisytablettien käytön ja kliinisen hypertension välistä yhteyttä ei ole vahvistettu. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa pitkäkestoisesti ja kliinisesti merkittävästi yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, lääkärin tulisi keskeyttää valmisteiden käyttö ja hoitaa hypertensiota. Valmisteiden käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.
- Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole vakuuttavaa näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivimuodostus, porfyria, SLE, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema, (perinnöllinen) angioedeema.
- 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 etinyylestradiolia sisältäviä) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti.
- Endogeenisen depression, epilepsian, Crohnin taudin ja haavaisen koliitin on ilmoitettu pahentuneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.
- Maksaläiskää voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskäin taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja

itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

Tämä lääkevalmiste sisältää 55 mg laktoosia per valkoinen tabletti ja 55 mg laktoosia per vihreä tabletti. Laktoositonta ruokavaliota noudattavien potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Ehkäisy menetelmää valittaessa tulee kaikki yllä mainittu ottaa huomioon.

Lääkärintarkastus

Ennen Lumivela-valmisteen käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi), ja raskaus on suljettava pois. Naisen verenpaine on mitattava ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus ottaen huomioon vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Lumivela-valmisteen käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

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

Naisia on varoitettava siitä, että ehkäisytabletit eivät suojaa HIV-infektioita (AIDS) tai muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

Tehon heikkeneminen

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

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

Syklisäntrollin heikentyminen

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri-yhdistelmää ja dasabuviiria (ribaviriinin kanssa tai ilman) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa lisätä ALAT-arvon kohoamisriskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Tästä syystä Lumivela-käyttäjien on vaihdettava muuhun ehkäisy menetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään ehkäisyyn tai ei-hormonaalisiin menetelmiin) ennen tämän yhdistelmähoidon aloittamista. Lumivela-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua tämän yhdistelmähoidon lopettamisesta.

Muiden lääkkeiden vaikutukset Lumivela-valmisteseen

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

Hoito

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

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusioivia lääkkeitä naisen tulee väliaikaisesti käyttää yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi jotakin estemenetelmää tai valita jokin muu ehkäisykeino. Estemenetelmää on käytettävä samanaikaisesti käytettävän lääkityksen ajan sekä lisäksi 28 päivää lääkityksen lopettamisen jälkeen. Jos lääkitys jatkuu vielä yhdistelmäehkäisytablettiläpipainopakkauksen vaikuttavien tablettien loppumisen jälkeen, lumetabletit on hävitettävä ja siirryttävä heti seuraavaan läpipainopakkaukseen.

Pitkäaikainen hoito

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

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

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

Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan

Yhtäaikaisesti yhdistelmäehkäisytablettien kanssa käytettynä monet HIV-proteasainestäjät ja ei-nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä sisältävät lääkeyhdistelmät (myös HCV:n estäjiä sisältävät yhdistelmät) voivat suurentaa tai pienentää progestiinin tai estrogeenin pitoisuutta plasmassa. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittävä. Tämän vuoksi samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenveto pitää tarkastaa potentiaalisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen lisäohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteasainestäjää tai ei-nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee lisäksi käyttää lisäehkäisyä jotta estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

Lumivela-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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

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, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä normaaliaalueella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lumivela-tabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos Lumivela-tabletteja käyttävä nainen tulee raskaaksi, tablettien käyttö on lopetettava. Useimpien epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten 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. Nämä määrät saattavat vaikuttaa lapseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Vakavat haittavaikutukset yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla, ks. kohta 4.4.

Desogestreeeli-/etinyyliestradiolitablettien käytön aikana on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset (> 1/10)	Yleiset / Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/10)	Harvinaiset (< 1/1 000)
Infektiot			Emättimen kandidiaasi
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Nesteretentio	
Psyykkiset häiriöt		Masennus Mielialan vaihtelut Libidon heikkeneminen	Libidon voimistuminen
Hermosto		Päänsärky Huimaus Hermostuneisuus	
Silmät			Piilolinssien huono sieto

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

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

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

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

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

Yhteisvaikutukset

Läpäisyvuoto ja/tai ehkäisyn pettäminen saattavat johtua muiden lääkkeiden (entsyymi-indusorit) yhteisvaikutuksista ehkäisytablettien kanssa (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Desogestreeli

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Vakaa tila

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

Etinyliestradioli

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Etinyliestradiolin presysteeminen konjugaatio tapahtuu sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyliestradiolin suorat konjugaatit hydrolysoituvat suolistobakteerien vaikutuksesta etinyliestradioliksi, joka voi imeytyä uudestaan, ja näin syntyy enterohepaattinen kierto. Etinyliestradiolin ensisijainen metaboliareitti on sytokromi P450 -välitteinen hydroksylaatio, ja sen tärkeimmät metaboliitit ovat 2-OH-EE ja 2-metoksi-EE. 2-OH-EE metaboloituu edelleen kemiallisesti reaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

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

Vakaa tila

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vaikuttavat kalvopäällysteiset tabletit (valkoiset):

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

Kalvopäällysteiset lumetabletit (vihreät):

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

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

Pakkauskoost:

- 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:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.01.2019