

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daylette 0,02 mg / 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

24 valkoista tai melkein valkoista (*vaikuttavaa ainetta sisältävää*) kalvopäällysteistä tablettia:  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,02 mg etinyyliestradiolia ja 3 mg drospirenonia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 48,53 mg laktoosimonohydraattia ja 0,070 mg soijalesitiiniä.

4 vihreää kalvopäällysteistä (vaikuttavaa ainetta sisältämätöntä) lumetablettia:  
Tabletti ei sisällä vaikuttavia aineita.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosia 37,26 mg, paraoranssi FCF:ää (E110) 0,003 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaikuttavia aineita sisältävät tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä, kaksoiskupera kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 6 mm. Toisella puolella on merkintä ”G73”, toisella puolella ei ole merkintää.

Lumetabletit ovat vihreitä, pyöreitä, kaksoiskupera kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 6 mm. Niissä ei ole merkintää.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

Daylette-tablettien määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmisteiden käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät, ja millainen Daylette-tablettien käyttämisen VTE:n riski on verrattuna muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskeihin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Antotapa

Suun kautta

## Annustus

### **Miten Daylette-tabletteja otetaan**

Tabletit otetaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kera, läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä. Tabletteja otetaan yksi päivässä 28 peräkkäisen päivän ajan, ilman taukoja. Uusi läpipainopakkaus aloitetaan heti edellisen pakkauksen viimeisen tabletin ottoa seuraavana päivänä. Tyhjennysvuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivän kuluttua vihreiden lumetablettien (läpipainopakkauksen viimeisen tablettirivin) käyttämisen aloittamisesta eikä välttämättä ole päättynyt ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

### **Daylette-tablettien käyttämisen aloittaminen**

- *Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana)*

Tablettien käyttäminen aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (eli ensimmäisenä vuotopäivänä).

- *Vaihto toisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (ehkäisytabletit, -rengas tai -laastari)*  
Daylette-tablettien käyttäminen aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisyvalmisteen viimeisen vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamista seuraavana päivänä, mutta viimeistään seuraavana päivänä aiemman yhdistelmäehkäisyvalmisteen tavanomaisen tablettitauon tai lumetablettijakson jälkeen. Jos käytössä on ollut ehkäisyrengas tai -laastari, Daylette-tablettien käyttäminen voidaan aloittaa samana päivänä kun valmiste poistetaan, mutta viimeistään silloin, kun uusi ehkäisyrengas tai -laastari olisi pitänyt asettaa.

- *Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, ehkäisyinjektio, ehkäisyimplantaatti) tai progestiinia vapauttavasta hormonikierukasta*

Minipilleristä voidaan siirtyä Daylette-tabletteihin milloin tahansa (ehkäisyimplantaatista tai hormonikierukasta sen poistopäivänä, ehkäisyinjektiosta seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä), mutta kaikissa näissä tapauksissa tulee käyttää lisäehkäisyä estemenetelmää ensimmäisten 7 tablettipäivän ajan.

- *Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*  
Tablettien käyttäminen voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisy menetelmiä ei tällöin tarvita.

- *Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*  
Tablettien käyttäminen aloitetaan 21–28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttäminen aloitetaan myöhemmin, ensimmäisten 7 tablettipäivän aikana tulee käyttää lisäksi 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**

Lumetabletit (vihreät tabletit) läpipainopakkauksen viimeisellä (neljännellä) rivillä voidaan jättää huomioimatta. Ne tulee kuitenkin hävittää, jottei lumetablettijakso pitkity tarpeettomasti. Seuraavat ohjeet koskevat ainoastaan **unohdettuja vaikuttavia aineita sisältäviä tabletteja**:

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 24 tuntia**, tablettien ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Tabletti otetaan heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **yli 24 tuntia**, tablettien ehkäisyteho saattaa olla heikentynyt. Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

1. Suosittelemme hormonittomien tablettien ottoväliksi 4 päivää; tablettien ottamista ei pidä koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.

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

Tämän perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

- Päivät 1–7  
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 estemenetelmää, kuten kondomia. Jos nainen on ollut yhdynnässä edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä lumetablettijaksoa tabletit ovat unohtuneet.
- Päivät 8–14  
Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos tabletteja on otettu ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos käyttäjä on unohtanut useamman kuin yhden tabletin, häntä on kehoitettava käyttämään lisäehkäisyä 7 päivän ajan.
- Päivät 15–24  
Ehkäisyteho uhkaa heikentyä, koska lumetablettijakso on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla tablettien ottoaikataulua. Noudattamalla jompaakumpaa seuraavista vaihtoehdoista lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletteja on otettu ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos näin ei ole, käyttäjän pitää noudattaa ensimmäistä näistä kahdesta vaihtoehdosta ja käyttää myös lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.
  1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan, kunnes vaikuttavia aineita sisältävät tabletit on käytetty loppuun. Viimeisen rivin neljä vihreää lumetablettia tulee hävittää. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan heti. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen vaikuttavia aineita sisältävien tablettien loppumista, mutta tablettien käyttämisen aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
  2. Vaikuttavia aineita sisältävien tablettien ottaminen käytössä olevasta läpipainopakkauksesta voidaan myös keskeyttää. Tällöin siirrytään viimeisen rivin vihreiden lumetablettien käyttämiseen enintään neljän päivän ajaksi, mukaan lukien tähän jokainen päivä, jolloin vaikuttavia aineita sisältävä tabletti unohdettiin ottaa. Lumetablettien jälkeen tablettien ottamista jatketaan normaalisti uudesta läpipainopakkauksesta.

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

### **Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä**

Vaikeiden ruoansulatuskanavan häiriöiden (esim. oksentelu tai ripuli) yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin tulee käyttää lisäehkäisyä. Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin sisällä vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamisesta, uusi korvaava tabletti pitää ottaa mahdollisimman pian. Jos mahdollista, uusi tabletti otetaan 24 tunnin sisällä tavallisesta tabletin ottamisajasta. Jos tabletin ottamisajasta on kulunut yli 24 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita (kohta 4.2 ”Tablettien unohtaminen”). Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikataulua, hänen on otettava ylimääräinen tabletti (/tabletit) toisesta läpipainopakkauksesta.

### **Kuukautisten siirtäminen**

Kuukautisia voidaan siirtää aloittamalla uusi Daylette-läpipainopakkaus ilman käytössä olleen pakkauksen lumetablettien ottamista. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, aina

toisen pakkauksen vaikuttavia aineita sisältävien tablettien loppumiseen asti. Kuukautisten siirron aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Daylette-tablettien säännöllinen käyttäminen aloitetaan uudestaan lumetablettijakson jälkeen.

Jos nainen haluaa muuttaa kuukautisten alkamispäivän nykyisestä joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan neuvoa lyhentämään seuraavaa lumetablettijaksoa niin monella päivällä kuin hän haluaa. Mitä lyhyempi tauko on, sitä suurempi on riski, ettei tyhjennysvuotoa tule ja että seuraavan pakkauksen käyttämisen aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

### 4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä käyttää alla lueteltujen tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttämisen aikana, valmisteen käyttäminen on lopetettava heti.

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yliherkkyys maapähkinälle tai soijalle
- Laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
  - laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilaalla antikoagulanttilääkitys) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
  - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankinnainen 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 hankinnainen valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemian ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-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 sairastettu vaikea maksasairaus, mikäli maksan toimintakoearvot eivät ole normalisoituneet.
- Vaikea tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- Nykyiset tai aiemmat maksakasvaimet (hyvän- tai pahanlaatuiset)
- Todetut tai epäillyt sukupuolihormoniriippuvaiset maligniteetit (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- Diagnosoimaton verenvuoto emättimestä

Daylette on vasta-aiheinen, jos samanaikaisesti käytetään ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria, dasabuviiria, glekapreviiria/pibrentasviiria tai sofosbuviiria/velpatasviiria/voksilapreviiria sisältäviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5).

### 4.4 Varoitukset ja käyttämisen liittyvät varotoimet

#### Varoitukset

Daylette-tablettien 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 Daylette-tablettien käyttö keskeyttää.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö tulee keskeyttää laskimo- tai valtimotromboemolian yhteydessä tai sitä epäiltäessä. Jos antikoagulanttihoito aloitetaan, on aloitettava asianmukainen vaihtoehtoinen ehkäisy, sillä antikoagulanttihoito (koumariinit) on teratogeeninen.

- Verenkiertohäiriöt

### **Laskimotromboemolian (VTE) riski**

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäminen lisää laskimotromboemolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pieni VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten Daylette-tableteilla. 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 Daylette-tablettien käyttämiseen 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 käyttäminen 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 riskitekijöistä (ks. jäljempänä).

Arviolta<sup>1</sup> noin 9–12 naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät drospirenonia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on noin 6<sup>2</sup>.

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.

---

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

<sup>2</sup> Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, 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

### VTE-tapausten määrä

Yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei käytetä (2 tapausta)

Levonorgestreelia sisältävä yhdistelmäehkäisyvalmiste (5–7 tapausta)

Drospirenonia sisältävä yhdistelmäehkäisyvalmiste (9–12 tapausta)

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

#### **Laskimotromboemboolian riskitekijät**

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

Daylette-valmistetta ei tule käyttää, jos naisella 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: Laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät**

<b>Riskitekijä</b>	<b>Kommentti</b>
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> ).	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.	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tablettien/renkaiden käyttäminen (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi tulee käyttää jotakin muuta raskaudenehkäisymenetelmää. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Daylette-tablettien käyttämistä ole lopetettu etukäteen.
Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla	

VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä.	
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana).	Jos epäillään perinnöllistä alttiutta, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttämisestä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liittyvät sairaudet.	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen paksusuolentulehdus) ja sirppisoluanemia.
Ikääntyminen.	Erityisesti yli 35 vuoden ikä.

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

Laskimotromboemboolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 ”Hedelmällisyys, raskaus ja imetys”)

### **Laskimotromboemboolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)**

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan heti lääkärin hoitoon ja kertomaan yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttämisestä.

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.

Keuhkoemboolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea pyöritys tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

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

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

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttämiseen liittyy suurentunut valtimotromboemboolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö [TIA], aivohalvaus) riski. Valtimotromboembooliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

### **Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät**

Valtimotromboemboolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Daylette-valmistetta ei tule käyttää, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboembooliariskin (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**

<b>Riskitekijä</b>	<b>Kommentti</b>
Ikääntyminen.	Erityisesti yli 35 vuoden ikä.
Tupakointi.	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehoitettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Kohonnut verenpaine.	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> ).	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 epäillään perinnöllistä alttiutta, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttämisestä päätetään.
Migreeni.	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttämisen aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttämisen välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston häirtäytymiin liittyvät sairaudet.	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen lupus erythematosus (SLE).

#### **Valtimotromboembolian (ATE) oireet**

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan heti lääkärin hoitoon ja kertomaan yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttämisestä.

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 toisessa silmässä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, vaikea tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtäminen, 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, nieluun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

- Kasvaimet

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulansyövän riskin suurentuneen yhdistelmäehkäisyvalmisteen pitkäaikaiskäytön (> 5 vuotta) yhteydessä, mutta vielääkään ei ole yksimielisyyttä siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät (kuten sukupuolikäyttäytyminen) ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).



54 epidemiologista tutkimusta käsittävä meta-analyysi osoitti, että yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riski 1,24). Suurentunut riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön lopettamisesta. Rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, joten yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyövän kokonaisriskiin. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä kausaliiteetista. Havaittu riskin suureneminen saattaa johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä, yhdistelmäehkäisyvalmisteen biologisista vaikutuksista tai näiden tekijöiden yhdistelmästä. Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä diagnosoidut rintasyövät ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyövät.

Harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu hyvänlaatuisia maksakasvaimia ja vieläkin harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Kasvaimet ovat yksittäistapauksissa johtaneet hengenvaaralliseen vatsansisäiseen verenvuotoon. Maksakasvain tulee ottaa huomioon erotusdiagnoosissa, kun yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävällä naisella on vaikea ylivatsakipu, suurentunut maksa tai merkkejä vatsansisäisestä verenvuodosta.

Käytettäessä suuriannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (50 µg etinyyliestradiolia) endometriumi- ja munasarjasyövän riski pienenee. Siitä ei ole varmuutta, koskeeko tämä myös matala-annoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja

- Muut tilat

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.

Daylette-tablettien sisältämä progesteriini on aldosteroniantagonisti, jolla on kaliumia säästäviä ominaisuuksia. Valtaosalla käyttäjistä kaliumpitoisuuden nousua ei kuitenkaan ole odotettavissa. Joillakin lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kliinisessä tutkimuksessa havaittu vähäistä, mutta ei merkittävää, seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista kaliumia säästävien lääkkeiden ja drospirenonin samanaikaisen käyttämisen yhteydessä. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkistaa seerumin kaliumpitoisuus ensimmäisen hoitosyklin aikana, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja jos seerumin kaliumpitoisuus on ennen hoitoa viitealueen ylärajalla, varsinkin jos potilas käyttää kaliumia säästäviä lääkkeitä. Ks. myös kohta 4.5.

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

Vaikka lievää verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla, kliinisesti merkityksellinen kohoaminen on harvinaista. Vain harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäminen on aiheellista lopettaa heti. Jos hypertensiopotilaalla verenpainearvot pysyvät jatkuvasti koholla yhdistelmäehkäisytablettien käyttämisen aikana tai jos merkittävästi kohonnut verenpaine ei reagoi riittävästi verenpainelääkitykseen, yhdistelmäehkäisytablettien käyttäminen on keskeytettävä. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttämistä voidaan jatkaa, jos verenpainearvot normalisoituvat verenpainelääkityksen avulla.

Seuraavia sairauksia tai niiden pahenemista on raportoitu sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käyttämisen yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttämiseen ei ole pitävää näyttöä: kolestaattinen ikterus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikentyminen.

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

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksa-arvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäminen on lopetettava, jos raskausaikana aiemmin ilmennyt tai aiempaan sukupuolihormonien käyttämiseen liittynyt kolestaattinen ikterus ja/tai kolestaasiin liittyvä kutina uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosin sietoon, pieniannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (< 0,05 mg etinyliestradiolia) käyttävien diabetespotilaiden hoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Diabetespotilaita tulee kuitenkin seurata huolellisesti, erityisesti yhdistelmäehkäisytablettien käyttämisen alkuvaiheessa.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttämisen aikana on raportoitu endogeenisen masennuksen, epilepsian, Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen pahenemista.

Maksaläiskiä voi joskus tulla varsinkin naisille, joilla on ollut maksaläiskiä raskauden aikana. Jos käyttäjällä on taipumusta saada maksaläiskiä, hänen tulee välttää altistumista auringonvalolle ja ultraviolettisäteilylle yhdistelmäehkäisytablettien käyttämisen aikana.

### **Lääkärintarkastus/neuvonta**

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

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

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

### **Tehon heikkeneminen**

Vaikuttavaa ainetta sisältävien tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2), ruoansulatuskanavan häiriöt vaikuttavaa ainetta sisältävien tablettien oton aikana (ks. kohta 4.2) tai samanaikainen lääkitys (ks. kohta 4.5) voivat heikentää yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehoa.

### **Syklikontrollin heikentyminen**

Kaikki yhdistelmäehkäisyvalmisteet voivat aiheuttaa epäsäännöllistä vuotoa (tiputtelu- ja 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 myös kaavinta, ovat perusteltuja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi.

Joillakin naisilla ei tule tyhjennysvuotoa lumetablettijakson aikana. Jos yhdistelmäehkäisyvalmistetta on otettu kohdan 4.2 ohjeiden mukaan, nainen ei todennäköisesti ole raskaana. Jos yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä, tai jos kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön jatkamista.

## **Apuaineet**

Vaikuttavaa ainetta sisältävät kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 48,53 mg laktoosimonohydraattia, ja vaikuttavia aineita sisältämättömät tabletit sisältävät 37,26 mg laktoosia kalvopäällysteistä tablettia kohden. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Vaikuttavaa ainetta sisältävät kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 0,07 mg soijalesitiiniä tablettia kohden. Tätä lääkevalmistetta ei tule käyttää maapähkinälle tai soijalle allergisille potilaille.

Kalvopäällysteiset lumetabletit sisältävät paraoranssi-väriainetta (E110), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

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

Huomautus: Samanaikaisen lääkityksen valmisteyhteenvedo on tarkistettava mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi.

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä ja dasabuviirilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvon (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkitsevästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla ALAT-arvon kohoamista havaittiin etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta (kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta) käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3). Tästä syystä Daylette-valmistetta käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisymenetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisymenetelmään) ennen kyseisten yhdistelmähoitojen aloittamista. Daylette-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua näiden yhdistelmähoitojen päättymisestä.

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

- Muiden lääkkeiden vaikutus Daylette-tabletteihin

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä mikrosomaalisiin entsyymeihin vaikuttavien lääkkeiden kanssa, mikä voi johtaa sukupuolihormonien puhdistuman suurenemiseen ja mikä saattaa aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai johtaa ehkäisytehon heikentymiseen.

### Hoito

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo parin hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio saavutetaan yleensä viikossa. Lääkehoidon lopetuksen jälkeen saattaa entsyymi-induktio säilyä noin 4 viikkoa.

### *Lyhytaikainen hoito*

Naisten, jotka käyttävät entsyymejä indusoivia lääkkeitä, tulee käyttää yhdistelmäehkäisyvalmisteen lisäksi tilapäisesti jotain estemenetelmää tai muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää on käytettävä samanaikaisen koko lääkehoidon ajan ja 28 päivää hoidon loppumisen jälkeen. Jos lääkehoito jatkuu vielä yhdistelmäehkäisyvalmistepakkauksessa olevien tablettien loputtua, lumetabletit on hävitettävä ja seuraava yhdistelmäehkäisyvalmistepakkaus on aloitettava heti.

### *Pitkäaikainen hoito*

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

Kirjallisuudessa on raportoitu alla mainittuja yhteisvaikutuksia.

*Yhdistelmäehkäisyvalmisteen puhdistumaa lisäävät aineet (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisyvalmisteen vaikutuksen heikentyminen), esim:*

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

*Aineet, joiden vaikutus yhdistelmäehkäisyvalmisteen puhdistumaan vaihtelee:*

Samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteen kanssa annetut proteaasineistäjien ja ei-nukleosidi-rakenteisten käänteiskopioijaentsyymineistäjien yhdistelmät, mukaan lukien HCV-estäjien yhdistelmät, voivat suurentaa tai pienentää plasman estrogeeni- tai progesteronitasoja. Näiden muutosten seurannaisvaikutus saattaa olla joissain tapauksissa kliinisesti merkittävä.

Tämän johdosta tulee samanaikaisesti otettavien HIV/HCV-lääkkeiden reseptitiedot käydä lävitse, jotta huomioidaan mahdolliset yhteisvaikutukset ja muut hoitoon liittyvät suositukset. Jos asiassa ilmenee epävarmuutta, tulee proteaasineistäjällä tai ei-nukleosidi-rakenteisella käänteiskopioijaentsyymineistäjällä hoidettavien naisten käyttöä lisäehkäisyinä estemenetelmää.

*Yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa pienentävät lääkeaineet (entsyymi-inhibiittorit):*

Entsyymi-inhibiittoreiden kanssa mahdollisesti esiintyvien yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ei vielä tunneta.

Voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa estrogeenin, progestiinin tai niiden molempien pitoisuutta plasmassa.

Moniannostutkimuksessa, jossa käytettiin drospirenonin (3 mg/vrk) ja etinyyliestradiolin (0,02 mg/vrk) yhdistelmää, voimakkaan CYP3A4-estäjän ketokonatsolin samanaikainen anto 10 vrk ajan suurensi drospirenonin AUC<sub>(0-24 h)</sub>-arvon 2,7-kertaiseksi ja etinyyliestradiolin AUC<sub>(0-24 h)</sub>-arvon 1,4-kertaiseksi.

60–120 mg/vrk -etorikoksibiannosten on todettu suurentavan plasman etinyyliestradiolipitoisuutta 1,4–1,6-kertaiseksi, kun etorikoksibia käytetään 0,035 mg etinyyliestradiolia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa.

- Daylette-tablettien vaikutus muihin lääkkeisiin

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat muuttaa muiden vaikuttavien aineiden metaboliaa, jolloin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini).

Vapaaehtoisilla naisilla tehtyjen *in vivo* -interaktiotutkimusten (merkkiaineina omepratsoli, simvastatiini tai midatsolaami) perusteella 3 mg drospirenoniannoksen kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus muiden lääkeaineiden sytokromi P450 -välitteiseen metaboliaan on epätodennäköinen.

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

- Muut yhteisvaikutusmuodot

Drospirenonin ja ACE:n estäjien tai tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käyttämisen ei havaittu vaikuttavan merkittävästi seerumin kaliumpitoisuuteen potilailla, jotka eivät sairasta munuaisten vajaatoimintaa. Daylette-tablettien samanaikaista käyttämistä aldosteroniantagonistien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa ei ole kuitenkaan tutkittu. Tällaisissa tilanteissa seerumin kaliumpitoisuutta on syytä seurata ensimmäisen hoitosyklin aikana. Ks. myös kohta 4.4.

- Laboratoriotutkimukset

Steroidiehkäisyyn käyttäminen voi vaikuttaa eräisiin laboratoriokoetuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa,

hiilihidraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä viitealueella. Lievän antimineralokortikoidiaktiivisuutensa johdosta drospirenoni aiheuttaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymistä ja indusoi plasman aldosteronimuodostusta.

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

##### Raskaus

Daylette-tabletteja ei saa käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Daylette-tablettien käyttämisen aikana, valmisteen käyttäminen pitää lopettaa heti. Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski ei ole kuitenkaan suurentunut ennen raskautta yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäneiden naisten lapsilla, kuten ei myöskään teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisyvalmistetta on käytetty tahattomasti raskauden aikana.

Eläinkokeissa on havaittu tiineys- ja imetysaikana esiintyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Eläinkokeiden perusteella vaikuttavien aineiden hormonivaikutusten aiheuttamia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Yhdistelmäehkäisyvalmisteen raskaudenaikaisesta käyttämisestä saadun kokemuksen mukaan ei kuitenkaan ole todettu, että niillä olisi varsinaisia ihmiseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Tähän mennessä drospirenonin ja etinyyliestradiolin raskauden aikaisesta käyttämisestä kertyneen tiedon perusteella ei voida tehdä päätelmiä etinyyliestradiolin/drospirenonin raskauteen tai sikiön tai vastasyntyneen terveyteen kohdistuvista haitallisista vaikutuksista. Relevantteja epidemiologisia tietoja ei vielä ole.

Kun Daylette-tablettien käyttäminen aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

##### Imetys

Yhdistelmäehkäisyvalmiste saattaa vaikuttaa maidon eritykseen, sillä se voi pienentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttämistä ei suositella ennen kuin lapsen imetys on lopetettu kokonaan. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttämisen aikana. Näillä määrillä voi olla vaikutus lapseen.

##### Hedelmällisyys

Daylette-tabletit on tarkoitettu raskauden estämiseen. Tietoa hedelmällisyyden palautumisesta, ks. kohta 5.1.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Katso vakavat haittavaikutukset yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä kohdasta 4.4.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu drospirenonin ja etinyyliestradiolin yhdistelmäkäytön aikana:

Alla olevassa taulukossa raportoidaan haittavaikutukset, MedDRA-elinjärjestelmän (MedDRA SOC) mukaan. Esiintymistiheydet perustuvat kliinisten tutkimusten tietoihin. Asianmukaisinta MedDRA -termiä on käytetty kuvaamaan tiettyä reaktiota ja sen synonyymejä ja siihen liittyviä tiloja.

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutusten esiintymistiheys			
	Yleinen ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100)	Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Infektiot</b>			Kandidiaasi	
<b>Veri ja imukudos</b>			Anemia, trombosytemia	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Allerginen reaktio	Yliherkkyys, perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireiden paheneminen
<b>Umpieritys</b>			Umpierityshäiriö	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			Lisääntynyt ruokahalu, anoreksia, hyperkalemia, hyponatremia	
<b>Psykkiset häiriöt</b>	Affektilabiilius	Masennus, hermostuneisuus, uneliaisuus	Anorgasmia, unettomuus	
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Huimaus, parestesia	Kiertohuimaus, vapina	
<b>Silmät</b>			Konjunktiviitti, silmien kuivuus, silmän häiriötila	
<b>Sydän</b>			Takykardia	
<b>Verisuonisto</b>		Migreeni, suonikohjut, hypertensio	Laskimo- tromboembolia (VTE), valtimo- tromboembolia (ATE), flebiitti, verisuonihäiriöt, nenäverenvuoto, pyörtyminen	
<b>Ruoansulatus- elimistö</b>	Pahoinvointi	Vatsakipu, oksentelu, dyspepsia, ilmavaivat, gastriti, ripuli	Vatsan turvotus, ruoansulatus- kanavan häiriöt, kylläisyyden- tunne, hiatushernia, suun kandidiaasi, ummetus, suun kuivuus	
<b>Maksa ja sappi</b>			Sappikipu, kolekystiitti	
<b>Iho ja ihonalainen</b>		Akne,	Maksaläiskät,	Monimuotoinen

<b>kudos</b>		kutina, ihottuma	ekseema, hiustenlähtö, dermatitis acneiformis, ihon kuivuus, erythema nodosum, hypertrikoosi, ihon häiriöt, ihojuovat, kosketus- ihottuma, allerginen valoihottuma, ihokyhmyt	punaihoittuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Selkäkipu, raajakipu, lihaskrampit		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Rintojen kipu, metrorragia*, amenorrea	Emättimen kandidiaasi, lantiokipu, rintojen suureneminen, rintojen fibrokystinen sairaus, verenvuoto kohdusta/ emättimestä*, emätinvuoto, kuumat aallot, vaginiitti, kuukautishäiriöt, dysmenorrea, hypomenorrea, menorragia, emättimen kuivuus, poikkeava Papa- koetulos, libidon heikentyminen,	Dyspareunia, vulvovaginiitti, verenvuoto yhdyntämisen jälkeen, tyhjennysvuoto, rintakysta, rintojen liikakasvu, rintakasvain, kohdunkaulan polyyppi, kohdun limakalvon surkastuma, munasarjakysta, kohdun laajeneminen	
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Heikkous, lisääntynyt hikoilu, turvotus (yleistynyt turvotus, perifeerinen turvotus, kasvojen turvotus)	Huonovointisuus	
<b>Tutkimukset</b>		Painonnousu	Painonlasku	

\* Epäsäännölliset vuodot lakkaavat yleensä hoidon jatkuessa.

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistelmäehkäisyvalmistetta 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.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on raportoitu esiintyneen seuraavia vakavia haittatapahtumia, joista on kerrottu enemmän kohdassa 4.4 Varoitukset ja varotoimet:

- Laskimotromboemboliset sairaudet
- Valtimotromboemboliset sairaudet
- Hypertensio
- Maksakasvaimet
- Seuraavien tilojen ilmenemisen tai pahenemisen yhteyttä yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttämiseen ei ole osoitettu varmasti: Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus, epilepsia, kohdun myooma, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, kolestaattinen ikterus
- Maksaläiskät
- Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksa-arvot ovat normalisoituneet.
- Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä rintasyöpädiagnoosien esiintyvyys on hieman suurentunut. Rintasyöpä on harvinaisen alle 40-vuotiailla naisilla, joten rintasyöpädiagnoosien ylämäärä on pieni verrattuna rintasyöpään kokonaisriskiin. Sen syy-yhteyttä yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttämiseen ei tunneta. Lisätietoja, ks. kohta 4.3 ja 4.4.

#### *Yhteisvaikutukset*

Yhteisvaikutus muiden lääkkeiden (entsyymien indusioijat) kanssa saattaa aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai johtaa ehkäisytehon heikentymiseen (ks. kohta 4.5).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Daylette-valmisteen yliannostuksesta ei ole toistaiseksi kokemusta. Muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttämiseen liittyvän kokemuksen perusteella mahdollisia vaikuttavaa ainetta sisältävien tablettien yliannostusoireita tässä tapauksessa ovat pahoinvointi, oksentelu ja tyhjennysvuoto. Tyhjennysvuotoa voi myös esiintyä tytöillä ennen menarkea, jos he ovat vahingossa ottaneet lääkevalmistettä. Vastalääkettä ei ole, ja jatkohoito on oireenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet; progestageenit ja estrogeenit, yhdistelmävalmisteet  
ATC-koodi: G03AA12

Pearlin luku menetelmän epäonnistumisen suhteen: 0,41 (kaksitahaisen 95 % luottamusvälin yläraja: 0,85).

Pearlin kokonaisluku (menetelmän virhearvo + potilaan virhearvo): 0,80 (kaksitahaisen 95 % luottamusvälin yläraja: 1,30).



### Vaikutusmekanismi

Daylette-tablettien ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja kohdun limakalvon muutokset.

21:n ja 24 päivän mittaisia, ovulaatiota estäviä drospirenoni 3 mg/etinyyliestradioli 0,02 mg -hoitojaksoja kolmen syklin ajan vertaavassa tutkimuksessa todettiin munarakkulan kypsymisen estyvän tehokkaammin 24päivän hoitojaksolla. Kolmannen syklin aikana tahallisesti tehtyjen annosteluvirheiden seurauksena havaittiin suuremmalla osalla 21päivän hoitojaksolla olevista naisista munasarjan aktiivisuutta, mukaan lukien munasolun vapautuminen, verrattuna 24päivän hoitojaksolla oleviin naisiin. Munasarjan aktiivisuus palautui hoitoa edeltäville tasoille hoidon jälkeisen syklin aikana 91,8 %:lla 24-päivän hoitojaksolla olevista naisista.

Daylette on yhdistelmäehkäisyvalmiste, joka sisältää etinyyliestradiolia ja drospirenonia (progestageeni). Terapeuttisella drospirenoniannoksella on myös antiandrogeenisia ja lievästi antimineralokortikoidisia ominaisuuksia. Sillä ei ole estrogeenista, glukokortikoidista eikä antiglukokortikoidista vaikutusta. Drospirenonin farmakologinen profiili muistuttaa hyvin paljon luonnollista progesteronia.

Kliinisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että drospirenonin lievästi antimineralokortikoidisten ominaisuuksien seurauksena valmisteella on lievä antimineralokortikoidinen vaikutus.

Kaksi kaksoissokkoutettua, satunnaistettua, lumekontrolloitua tutkimusta tehtiin etinyyliestradiolin ja drospirenonin tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi keskivaikean aknen hoidossa naisilla.

Lumevalmisteeseen verrattuna etinyyliestradioli/drospirenoni vähensi kuuden kuukauden hoidon aikana leesioita tilastollisesti merkitsevästi paremmin: tulehduksellisten leesioiden vähenemisen ero oli 15,6 % (49,3 % vs. 33,7 %), ei-tulehduksellisten leesioiden vähenemisen ero 18,5 % (40,6 % vs. 22,1 %) ja kaikkien leesioiden vähenemisen ero yhteensä 16,5 % (44,6 % vs. 28,1 %). Lisäksi suuremmalla osalla tutkitavista (11,8 %) saavutettiin joko ”oireeton”- tai ”lähes oireeton” -status Investigator’s Static Global Assessment (ISGA) -asteikolla (18,6 % vs. 6,8 %).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### • Drospirenoni

#### Imeytyminen

Suun kautta otettu drospirenoni imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa (noin 38 ng/ml) saavutetaan 1–2 tunnissa kerta-annoksen ottamisen jälkeen. Biologinen hyötyosuus on 76–85 %. Samanaikaisella aterioinnilla ei ole vaikutusta drospirenonin hyötyosuuteen.

#### Jakautuminen

Suun kautta otetun drospirenonin pitoisuus seerumissa laskee terminaalisen puoliintumisajan ollessa 31 tuntia. Drospirenoni sitoutuu seerumin albumiiniin. Se ei sitoudu sukupuolihormonia sitovaan globuliiniin (SHBG) eikä kortikoidia sitovaan globuliiniin (CBG). Vain 3–5 % drospirenonin kokonaismäärästä seerumissa esiintyy vapaana steroidina. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu ei vaikuta drospirenonin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Drospirenonin jakautumistilavuus on keskimäärin  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

#### Biotransformaatio

Suun kautta otettu drospirenoni metaboloituu hyvin suuressa määrin. Sen päämetaboliitit plasmassa ovat drospirenonihappo, joka muodostuu laktonirenkaan avautumisen jälkeen, ja 4,5-dihydro-drospirenoni-3-sulfaatti, joka muodostuu pelkistymällä ja sen jälkeen sulfaattikonjugaatiolla. Drospirenoni metaboloituu myös oksidaation kautta CYP3A4-entsyymin katalysoimana. *In vitro* drospirenoni voi estää CYP450-entsyymien CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 toimintaa heikosti tai kohtalaisesti.

### Eliminaatio

Drospirenonin metaboliin puhdistuma seerumissa on  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Muuttumatonta lääkettä ei juuri erity. Drospirenonin metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan ja erittymissuhde on noin 1,2 - 1,4. Metaboliittien virtsaan ja ulosteeseen erittymisen puoliintumisaika on noin 40 tuntia.

### Vakaa tila

Hoitosyklin aikana drospirenonin vakaa tilan huippupitoisuus seerumissa (noin 70 ng/ml) saavutetaan noin 8 päivän hoidon jälkeen. Drospirenonin terminaalisen puoliintumisaikan ja valmisteen antovälin suhteen takia drospirenonin pitoisuus seerumissa kumuloiu noin 3-kertaiseksi.

### Erityisryhmät

#### - *Munuaisten vajaatoiminta*

Vakaan tilan drospirenonipitoisuus seerumissa lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) oli verrattavissa tilanteeseen naisilla, joilla munuaistoiminta oli normaalia. Drospirenonipitoisuus seerumissa oli noin 37 % korkeampi keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) naisilla verrattuna naisiin, joilla munuaistoiminta oli normaalia. Myös lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat naiset sietivät drospirenonihoitoa hyvin. Drospirenonihoidolla ei ollut kliinisesti merkitseviä vaikutuksia seerumin kaliumpitoisuuteen.

#### - *Maksan vajaatoiminta*

Kerta-annostutkimuksessa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla havaittiin noin 50 %:n lasku oraaliossa puhdistumassa verrattuna vapaaehtoisiin, joilla maksatoiminta oli normaalia. Havaitun drospirenonipuhdistuman pienenemisen keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla ei todettu johtavan mihinkään olennaiseen eroon seerumin kaliumpitoisuuksissa. Kaliumpitoisuuden suurenemista seerumissa yli viitealueen ylärajan ei myöskään havaittu diabeteksen ja samanaikaisen spironolaktinohoidon yhteydessä (nämä kaksi tekijää voivat altistaa hyperkalemialle). Voidaan todeta, että drospirenonin/etinyyliestradiolin yhdistelmä on hyvin siedetty potilailla, joilla on lievä tai keskivaikeaa maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B).

#### - *Etniset ryhmät*

Drospirenonin ja etinyyliestradiolin farmakokinetiikassa ei havaittu olevan kliinisesti merkittävää eroa japanilaisten ja valkoihoisten naisten välillä.

#### • *Etinyyliestradioli*

### Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Seerumin huippupitoisuudet (noin 33 pg/ml) saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa suun kautta otetun kerta-annon jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on presysteemisen konjugaation ja ensikierron metabolian jälkeen noin 60 %. Noin 25 %:lla tutkittavista samanaikainen syöminen vähensi etinyyliestradiolin biologista hyötyosuutta, mutta muilla tutkittavilla muutosta ei havaittu.

### Jakautuminen

Etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa pienenee kahdessa vaiheessa. Terminaalisen jakautumisvaiheen puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Etinyyliestradioli sitoutuu voimakkaasti, mutta ei spesifisesti, seerumin albumiiniin (noin 98,5 %) ja indusoi SHBG:n ja kortikoideja sitovan globuliinin (CBG) pitoisuuden suurenemista seerumissa. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 5 l/kg.

### Biotransformaatio

Etinyyliestradioli läpikäy merkittävän ensikierron metabolian suolessa ja maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta, minkä seurauksena syntyy runsaasti hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät sekä vapaina että glukuronin- ja sulfaattikonjugaatteina. Etinyyliestradiolin metaboliin puhdistuma on 5 ml/min/kg.

*In vitro* etinyyliestradioli on CYP2C19-, CYP1A1- ja CYP1A2-entsyymien reversiibeli estäjä sekä CYP3A4/5-, CYP2C8- ja CYP2J2-entsyymien mekanismiin perustuva estäjä.

#### Eliminaatio

Etinyyliestradioli ei erity merkittävässä määrin muuttumattomassa muodossa. Etinyyliestradiolin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6, ja niiden eliminaation puoliintumisaika on noin 1 vuorokausi.

#### Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan hoitosyklin jälkipuoliskolla, ja etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa kumuloituu 2,0–2,3-kertaiseksi.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Koe-eläimillä drospirenonin ja etinyyliestradiolin vaikutukset rajoittuivat niihin, jotka liittyvät tunnettuun farmakologiseen vaikutukseen. Erityisesti lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa eläimillä havaittiin lajispesifisiä alkio- ja sikiötoksisia vaikutuksia. Drospirenonin ja etinyyliestradiolin käyttäjien annosta suurempien drospirenonialtistusten havaittiin vaikuttavan sukupuolen eriytymiseen rottien sikiöillä, mutta ei apinoilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin (vaikuttavia aineita sisältävät tabletit):

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Maissitärkkelys, esigelatinoitu  
Makrogolipoly(vinyylialkoholi)oksaskopolymeeri  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste (vaikuttavia aineita sisältävät tabletit):

Poly(vinyylialkoholi)  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki  
Makrogoli 3350  
Lesitiini (soija)

#### Tabletin ydin (lumetabletit):

Selluloosa, mikrokiteinen  
Laktoosi  
Maissitärkkelys, esigelatinoitu  
Magnesiumstearaatti  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

#### Kalvopäällyste (lumetabletit):

Poly(vinyylialkoholi)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 3350  
Talkki  
Indigokarmiini (E132)  
Kinoliinikehittäjä (E104)  
Musta rautaoksidi (E172)  
Paraoranssi (E110)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Daylette 0.02 mg/3 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu värittömiin, läpikuultaviin PVC/PE/PVDC-alumiini-läpipainopakkauksiin. Läpipainopakkaukset on pakattu pahvikoteloon, jossa on pakkausseloste. Jokaisessa kotelossa on säilytuspussi sekä viikkopäivätarra(t).

Pakkaus koot:

1 × (24+4) kalvopäällysteistä tablettia

3 × (24+4) kalvopäällysteistä tablettia

6 × (24+4) kalvopäällysteistä tablettia

13 × (24+4) kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkaus koot ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest

Unkari

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

35525

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.04.2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.01.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daylette 0,02 mg/3 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

24 vita eller nästan vita (*aktiva*) filmdragerade tabletter:

En filmdragerad tablett innehåller 0,02 mg etinylestradiol och 3 mg drospirenon.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 48,53 mg laktosmonohydrat och 0,070 mg sojalecitin.

4 gröna filmdragerade (inaktiva) placebotabletter:

Tabletten innehåller inga aktiva substanser.

Hjälpämnen med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 37,26 mg laktos och 0,003 mg para-orange FCF (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

De aktiva tabletterna är vita eller nästan vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med en diameter på cirka 6 mm. Prägling ”G73” på ena sidan, ingen prägling på andra sidan.

Placebotabletterna är gröna, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med en diameter på cirka 6 mm utan prägling.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception.

Vid beslut att förskriva Daylette ska läkaren beakta den enskilda kvinnans nuvarande riskfaktorer, framför allt risken för venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Daylette jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Oral användning

Dosering

#### **Hur Daylette ska tas**

Tabletterna ska tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt, vid behov med lite vätska, i den ordning som visas på blisterförpackningen. En tablett ska tas dagligen under 28 dagar i följd utan avbrott. En ny blisterförpackning ska påbörjas dagen efter att den sista tabletten tagits från den föregående förpackningen. Bortfallsblödningen börjar normalt 2–3 dagar efter att intaget av de gröna

placebotabletterna (den sista raden på blisterförpackningen) påbörjats och kanske inte är slut förrän nästa förpackning påbörjas.

### Så här påbörjas intaget av Daylette

- *Ingen tidigare hormonell preventivmetod (under den senaste månaden)*

Tablettintaget påbörjas dag 1 i kvinnans normala menstruationscykel (dvs. menstruationsblödningens första dag).

- *Byte från ett annat kombinerat hormonellt preventivmedel (kombinerade p-piller, vaginalring eller depotplåster)*

Kvinnan ska helst börja ta Daylette dagen efter intaget av den sista aktiva tablett (den sista tablett med aktiva substanser) med hennes tidigare kombinerade p-piller, men senast dagen efter det vanliga tablettfria uppehållet eller efter placebotabletterna av hennes tidigare kombinerade p-piller. Om en vaginalring eller ett depotplåster har använts ska kvinnan helst börja med Daylette samma dag som ringen eller plåstret tas bort, men senast när en ny vaginalring eller ett nytt depotplåster skulle ha satts in.

- *Byte från en metod som enbart innehåller gestagen (minipiller, injektion, p-stav) eller från ett intrauterint inlägg som frisätter gestagen*

Kvinnan kan byta från minipiller vilken dag som helst (från p-stav eller intrauterint inlägg samma dag det tas bort, från injektion vid tidpunkten för nästa injektion), men ska i samtliga fall rådas att samtidigt använda en barriärmetod under tablettintagets första 7 dagar.

- *Efter avslutad graviditet i den första trimestern*

Tablettintaget kan påbörjas omedelbart. Inga ytterligare preventivmetoder är nödvändiga.

- *Efter förlossning eller avslutad graviditet i den andra trimestern*

Tablettintaget påbörjas 21–28 dagar efter förlossningen eller avslutad graviditet i den andra trimestern. Om tabletterna börjar tas senare ska en barriärmetod användas under de första 7 dagarna av tablettintaget. Om samlag redan ägt rum ska graviditet uteslutas innan användning av kombinerade p-piller påbörjas. I annat fall ska kvinnan vänta på sin första menstruationsperiod.

Amning, se avsnitt 4.6.

### Om man har glömt att ta tabletter

Placebotabletter (gröna tabletter) från den sista (fjärde) raden på blisterförpackningen behöver inte tas. De ska dock kastas så att inte placeboperioden av misstag förlängs. Följande råd avser bara **glömda aktiva tabletter**:

Om det har gått **mindre än 24 timmar** sedan kvinnan skulle ha tagit en tablett är inte skyddet mot graviditet nedsatt. Kvinnan ska ta tablett så snart hon kommer ihåg det och därefter ta övriga tabletter vid vanlig tid.

Om det har gått **mer än 24 timmar** sedan kvinnan skulle ha tagit en tablett kan skyddet mot graviditet vara nedsatt. Vid glömda tabletter bör kvinnan följa följande två grundregler:

1. Rekommenderat intervall med hormonfria tabletter är 4 dagar; tablettuppehållet får aldrig vara längre än 7 dagar.
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att bibehålla adekvat hämning av hypotalamus-hypofys-ovarial-axeln.

Således kan följande råd ges:

- **Dag 1–7**

Kvinnan ska ta den senast glömda tablett så snart hon kommer ihåg det, även om det betyder att hon måste ta två tabletter samtidigt. Därefter tas tabletterna vid ordinarie tidpunkt. En

barriärmetod, t.ex. kondom, ska samtidigt användas de följande 7 dagarna. Om samlag ägt rum de föregående 7 dagarna bör en eventuell graviditet övervägas. Ju fler tabletter som glömts bort och ju närmare placeboperioden detta sker, desto större är risken för graviditet.

- **Dag 8–14**  
Kvinnan ska ta den senast glömda tablett så snart hon kommer ihåg det, även om det betyder att hon måste ta två tabletter samtidigt. Därefter tas tabletterna vid ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att tabletterna tagits enligt instruktionerna under de 7 dagar som föregått den glömda tablett, behöver ingen ytterligare preventivmetod användas. Om kvinnan har glömt mer än en tablett ska hon rådask att använda en ytterligare preventivmetod i 7 dagar.
- **Dag 15–24**  
Risken för nedsatt skydd mot graviditet är stor eftersom perioden med placebotabletter är nära. Genom att ändra schemat för tablettintaget kan emellertid nedsatt skydd mot graviditet förhindras. Genom att följa ett av de två alternativen nedan behöver ingen ytterligare preventivmetod användas, under förutsättning att tabletterna tagits enligt instruktionerna under de 7 dagar som föregått den glömda tablett. Om så inte är fallet ska kvinnan följa det första av de två alternativen och använda en ytterligare preventivmetod under de följande 7 dagarna.
  1. Kvinnan ska ta den senast glömda tablett så snart hon kommer ihåg det, även om det betyder att hon måste ta två tabletter samtidigt. Därefter tas tabletterna vid ordinarie tidpunkt tills alla aktiva tabletter är slut. De fyra gröna placebotabletterna från den sista raden måste kastas. Nästa blisterförpackning ska påbörjas omedelbart. Bortfallsblödningen uteblir troligtvis innan de aktiva tabletterna på den nya blisterförpackningen är slut, men stänksblödningar eller genombrottsblödning kan uppträda under tiden tabletterna tas.
  2. Kvinnan kan också sluta ta aktiva tabletter från den pågående blisterförpackningen. Hon ska sedan övergå till att ta de gröna placebotabletterna från den sista raden och ta dem i upp till fyra dagar, inklusive de dagar när de aktiva tabletterna glömts bort. Efter placebotabletterna ska hon fortsätta som vanligt med en ny blisterförpackning.

Om kvinnan har glömt tabletter och inte får någon bortfallsblödning när hon tar placebotabletterna bör en eventuell graviditet övervägas.

### **Råd vid gastrointestinala besvär**

Vid svåra gastrointestinala besvär (t.ex. kräkningar eller diarré) kan absorptionen av de aktiva substanserna bli ofullständig och ytterligare preventivmetoder bör användas.

Om kräkning inträffar inom 3–4 timmar efter intaget av en aktiv tablett ska en ny tablett (ersättningstablett) tas så snart som möjligt. Den nya tablett bör om möjligt tas inom 24 timmar efter det normala tablettintaget. Om det går mer än 24 timmar gäller rådet om glömda tabletter (avsnitt 4.2 ”Om man har glömt att ta tabletter”). Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för tablettintag, måste hon ta de/den extra tablett/tabletterna från en annan tablettkarta.

### **Att flytta fram en menstruationsperiod**

En menstruationsperiod kan flyttas fram genom att börja med en ny blisterförpackning Daylette utan att ta placebotabletterna från den pågående förpackningen. Framflyttningen kan pågå så länge som önskat, tills de aktiva tabletterna på den andra blisterförpackningen är slut. Under framflyttningen kan genombrottsblödning eller stänksblödningar uppträda. Regelbundet intag av Daylette återupptas efter placeboperioden.

Om kvinnan vill byta menstruationsdag till en annan veckodag än den aktuella, kan hon rådask att förkorta den nästkommande placeboperioden med önskat antal dagar. Ju kortare uppehållet är, desto större är risken att hon inte får någon bortfallsblödning utan får genombrottsblödning och stänksblödningar under intag från nästa blisterförpackning (på samma sätt som när en menstruation flyttas fram).

### 4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid något av de tillstånd som anges nedan. Om något av dessa tillstånd uppkommer för första gången vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel ska läkemedlet sättas ut omedelbart.

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Överkänslighet mot jordnötter eller soja
- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
  - venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
  - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin III-brist, protein C-brist, protein S-brist
  - större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
  - hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4)
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
  - arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
  - cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
  - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)
  - migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
  - hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
    - diabetes mellitus med vaskulära symtom
    - svår hypertoni
    - svår dyslipoproteinemi
- Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till det normala
- Grav njursvikt eller akut njursvikt
- Pågående eller tidigare levertumörer (benigna eller maligna)
- Kända eller misstänkta könshormonberoende maligna tumörer (t.ex. i könsorgan eller bröst)
- Odiagnostiserad vaginalblödning

Daylette är kontraindicerat vid samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevis (se avsnitt 4.5).

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Varningar

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Daylette diskuteras med kvinnan.

Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan ta kontakt med sin läkare. Läkaren ska då besluta om användningen av Daylette ska avbrytas.

Vid bekräftad eller misstänkt venös eller arteriell tromboembolism ska användningen av kombinerade hormonella preventivmedel avslutas. Om antikoagulationsbehandling inleds, ska en adekvat alternativ preventivmetod sättas in på grund av teratogeniciteten av antikoagulationsbehandling (kumariner).



- Cirkulationsrubbningar

### **Risk för venös tromboembolism (VTE)**

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimato eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter som t.ex. Daylette kan ha en risk som är dubbelt så stor. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Daylette, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belegg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

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

Man uppskattar<sup>1</sup> att av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande drospirenon kommer mellan 9 och 12 kvinnor att utveckla en VTE under ett år; detta kan jämföras med cirka 6<sup>2</sup> kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

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

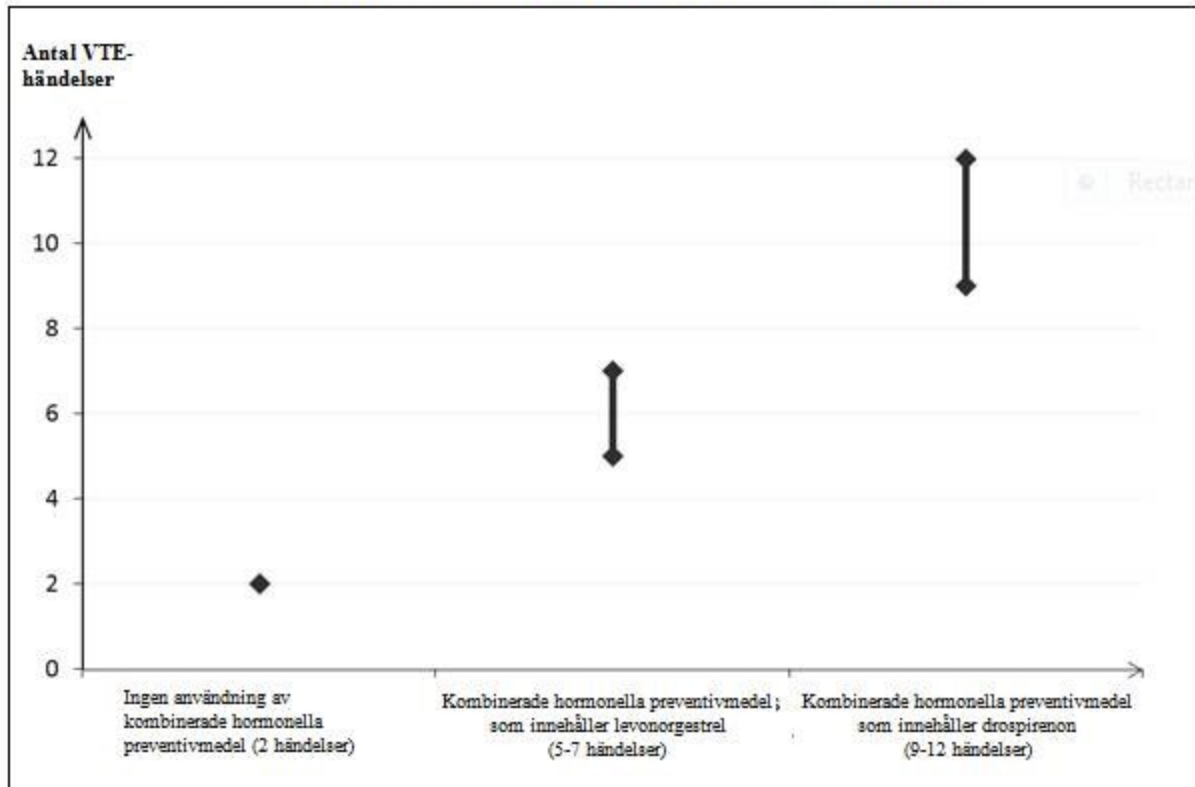
VTE kan vara dödligt i 1–2 % av fallen.

---

<sup>1</sup> Dessa förekomster uppskattades från samtliga epidemiologiska studiedata med hjälp av relativa risker för de olika produkterna jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

<sup>2</sup> Genomsnittintervall är på 5–7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke-användning på cirka 2,3–3,6.

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år



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

### Risikfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se tabell).

Daylette är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa tromboser (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har mer 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 förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

**Tabell: Riskfaktorer för VTE**

Risikfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av plåstret/p-pillret/ringen (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om Daylette inte har satts ut i förväg.
Obs: tillfällig immobilisering inklusive flygresor > 4 timmar kan också vara en	

riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer	
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos ett syskon eller en förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellsjukdom.
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer och ytlig tromboflebit har för uppkomst eller progression av venös trombos.

Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet, och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet, måste beaktas (för information om ” Fertilitet, graviditet och amning” se avsnitt 4.6).

### **Symtom på VTE (djup ventrombos och lunge mboli)**

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- unilateral svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökad värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andnöd eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemopty
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. andnöd och hosta) är icke-specifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta: plötslig smärta, svullnad och lätt blå missfärgning av en extremitet.

Om ocklusionen uppkommer i ögonen kan symtomen variera från 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 arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

### Risikfaktorer för ATE

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

**Tabell: Riskfaktorer för ATE**

<b>Risikfaktor</b>	<b>Kommentar</b>
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år
Rökning	Kvinnor över 35 år bör rekommenderas att sluta röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos ett syskon eller en förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

### Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera hälso- och sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på en sida av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan krampanfall.

Tillfälliga symtom som tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andnöd
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

- Tumörer

En ökad risk för livmoderhalscancer vid långvarig användning av kombinerade p-piller (> 5 år) har rapporterats i några epidemiologiska studier, men det råder fortsatt oenighet om i vilken utsträckning det här resultatet anses bero på de förbryllade effekterna av sexuellt beteende och andra faktorer som t.ex. humant papillomvirus (HPV).

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier visade att det finns en något ökad relativ risk (RR = 1,24) att få bröstcancer hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken minskar successivt under 10 år efter att användningen av kombinerade p-piller har upphört. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år, är det ökade antalet bröstcancerdiagnoser hos aktuella och tidigare användare av kombinerade p-piller litet i förhållande till den totala risken för bröstcancer. Dessa studier bevisar inte något orsakssamband. Det observerade mönstret på ökad risk kan bero på en tidigare bröstcancerdiagnos hos användare av kombinerade p-piller, de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller en kombination av båda. Den bröstcancer som diagnostiserats hos användare tenderar att vara mindre kliniskt avancerad än den cancer som diagnostiserats hos icke-användare.

I sällsynta fall har benigna levertumörer rapporterats, och ännu mer sällan har maligna levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. En levertumör bör övervägas i differentialdiagnosen vid svår smärta i övre delen av buken, vid leverförstoring eller vid tecken på intraabdominell blödning hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

Vid användning av kombinerade p-piller med hög dos (50 µg etinylestradiol) är risken för cancer i endometriet och äggstockarna lägre. Om detta även gäller kombinerade p-piller i låg dos är ännu inte fastställt.

- Andra tillstånd

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådås att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Gestagenkomponenten i Daylette är en aldosteronantagonist med kaliumsparande egenskaper. I de flesta fall förväntas ingen ökning av kaliumnivåerna. I en klinisk studie sågs en lätt, men inte signifikant, höjning av kaliumnivåerna i serum hos vissa patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion som tog samtidigt kaliumsparande läkemedel och drospirenon. Således rekommenderas kontroll av kaliumnivåerna i serum under den första behandlingscykeln hos patienter med njursvikt och serumkalium i det övre referensintervallet före behandling, och särskilt vid samtidig användning av kaliumsparande läkemedel. Se även avsnitt 4.5.

Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller där detta har förekommit inom familjen, kan löpa ökad risk att drabbas av pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små öknningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta öknningar sällsynta. Endast i dessa sällsynta fall ska kombinerade p-piller sättas ut omedelbart. Hos patienter med hypertoni måste det kombinerade p-pillret sättas ut om blodtrycket fortsätter vara högt vid användning av kombinerade p-piller eller en signifikant ökning av blodtrycket inte svarar adekvat på blodtryckssänkande behandling. Användning av kombinerade p-piller kan fortsätta om normala blodtrycksvärden uppnås med blodtryckssänkande behandling.

Följande tillstånd har rapporterats uppkomma eller förvärras vid både graviditet och användning av kombinerade p-piller, men det finns inte övertygande bevis för ett samband med kombinerade p-piller: kolestatisk gulsot och/eller pruritus, gallstenar, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhamns korea, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem. Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut kombinerade p-piller tills leverfunktionen åter är normal. Återfall av kolestatisk ikterus och/eller kolestasrelaterad pruritus, som tidigare uppkommit under graviditet eller vid tidigare användning av könshormoner, gör det nödvändigt att det kombinerade p-pillret sätts ut.

Även om kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, finns inga bevis för att det är nödvändigt att ändra behandlingsregimen hos diabetiker som använder kombinerade p-piller i låg dos (<0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor med diabetes ska dock kontrolleras noggrant, särskilt under den första tiden med kombinerade p-piller.

Försämring av endogen depression, epilepsi, Crohns sjukdom och ulcerös kolit har rapporterats vid användning av kombinerade p-piller.

Kloasma kan förekomma i enstaka fall, speciellt hos kvinnor som haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med tendens till kloasma ska undvika exponering för solljus eller ultraviolett strålning vid användning av kombinerade p-piller.

### **Läkarundersökning/konsultation**

Innan användning av Daylette påbörjas eller används igen ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en läkarundersökning ska utföras baserat på kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombos, inklusive risken med Daylette jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också informeras om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna. Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnan ska informeras om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

### **Nedsatt effekt**

Effekten av kombinerade p-piller kan vara nedsatt vid glömda aktiva tabletter (se avsnitt 4.2), vid gastrointestinala besvär som uppkommer i samband med intaget av aktiva tabletter (se avsnitt 4.2) eller vid samtidig användning av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

### **Nedsatt cykelkontroll**

Oregelbunden blödning (stänklödningar eller genombrottsblödning) kan förekomma vid användning av alla kombinerade p-piller, särskilt under de första månaderna. Därför är utvärdering av oregelbunden blödning bara meningsfull efter en anpassningsperiod om cirka tre cykler.

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår eller uppkommer efter tidigare regelbundna cyklar bör icke-hormonella orsaker övervägas och lämpliga diagnostiska åtgärder, eventuellt även skrapning, vidtas för att utesluta malignitet eller graviditet.

Vissa kvinnor får inte någon bortfallsblödning under perioden med placebotabletter. Om det kombinerade p-pillret har tagits i enlighet med anvisningarna i avsnitt 4.2 är det osannolikt att kvinnan är gravid. Men om det kombinerade p-pillret inte har tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen eller om två bortfallsblödningar uteblir, måste graviditet uteslutas innan intaget av kombinerade p-piller fortsätter.

### **Hjälpämnen**

De aktiva filmdragerade tabletterna innehåller 48,53 mg laktosmonohydrat och de inaktiva tabletterna innehåller 37,26 mg laktos per filmdragerad tablett. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga

tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

De aktiva filmdragerade tablettorna innehåller 0,07 mg sojalecitin per tablett. Detta läkemedel ska inte användas till patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja.

De filmdragerade placebotablettorna innehåller färgämnet para-orange (E110) som kan ge allergiska reaktioner.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Produktresumén för andra samtidigt använda läkemedel ska kontrolleras för att identifiera eventuella 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 glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt 4.3). Därför måste användare av Daylette byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. endast gestagen-innehållande preventivmedel eller icke-hormonella metoder) innan inledning av behandling med dessa läkemedelskombinationer. Daylette kan återinsättas 2 veckor efter avslutande av behandling med dessa läkemedelskombinationer.

##### Farmakokinetiska interaktioner

- Effekter av andra läkemedel på Daylette

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, vilket kan orsaka ökat clearance av könshormoner och leda till genombrottsblödning och/eller nedsatt preventiv effekt.

##### Behandling

Enzyminduktion kan ses redan efter några dagar av behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligen inom en vecka. Efter att läkemedelsbehandlingen avslutats kan enzyminduktion kvarstå i cirka 4 veckor.

##### *Korttidsbehandling*

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel bör tillfälligt använda en barriärmetod eller någon annan preventivmetod som tillägg till kombinerade p-piller. Barriärmetod bör användas under hela samtliga läkemedelsbehandlingen samt i ytterligare 28 dagar efter avslutad behandling. Om läkemedelsbehandlingen pågår längre än de aktiva tablettorna i p-pillerförpackningen, måste placebotablettorna kastas och nästa p-pillerförpackning påbörjas omedelbart.

##### *Långtidsbehandling*

Hos kvinnor som står på långvarig behandling med leverenzyminducerande aktiva substanser rekommenderas andra pålitliga icke-hormonella preventivmetoder.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

*Läkemedel som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskar effekten av kombinerade p-piller genom att inducera leverenzym) t.ex.:*

barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och HIV-läkemedlen ritonavir, nevirapin och efavirenz och möjligen också felbammat, griseofulvin, oxkarbazepin, topirammat och naturläkemedel som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*).

*Läkemedel som har varierande effekt på clearance av kombinerade p-piller:*

Vid samtidig administrering med kombinerade p-piller kan många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida omvända transkriptashämmare, inklusive kombinationer med

HCV-hämmare, öka eller minska plasmakoncentrationer av östrogen eller progestin. Den totala effekten av dessa förändringar kan i vissa fall vara kliniskt signifikant.

Därför ska produktresumén för samtidigt använda HIV/HCV-läkemedel läsas för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella rekommendationer om dem. Om tvekan råder, ska kvinnor som tar proteashämmare eller icke-nukleosida omvända transkriptashämmare använda en extra barriärmetod.

*Substanser som minskar clearance av kombinerade p-piller (enzymhämmare):*

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd.

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationer av östrogen, progestin eller båda.

En multipel studie med drospirenon (3 mg/dag) och etinylestradiol (0,02 mg/dag) visar att samtidig administrering av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol i 10 dagar ökar  $AUC_{(0-24\text{ h})}$  av drospirenon och etinylestradiol 2,7 gånger respektive 1,4 gånger.

När doser med etoricoxib 60–120 mg/dag tas samtidigt med ett kombinationspreparat som innehåller 0,035 mg etinylestradiol ökar plasmakoncentrationen av etinylestradiol 1,4–1,6 gånger.

- Effekten av Daylette på andra läkemedel

P-piller kan påverka metabolismen av vissa andra aktiva substanser. Koncentrationer i plasma och vävnader kan således antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Baserat på interaktionsstudier *in vivo* hos frivilliga kvinnor (där omeprazol, simvastatin eller midazolam används som markör) uppvisar den kliniskt relevanta interaktionen av drospirenon i doser om 3 mg ringa benägenhet att interagera med den cytokrom P450-medierade metabolismen av andra aktiva substanser.

Kliniska data tyder på att etinylestradiol hämmar clearance av CYP1A2-substrat, vilket ger en svag (t.ex. teofyllin) till måttlig (t.ex. tizanidin) ökning av plasmakoncentrationen för dessa.

- Andra typer av interaktion

Hos patienter utan njursvikt visade samtidig användning av drospirenon och ACE-hämmare eller NSAID-preparat ingen signifikant effekt på serumkalium. Samtidig användning av Daylette med aldosteronantagonister eller kaliumsparande diuretika har dock inte studerats. I detta fall bör serumkalium kontrolleras under den första behandlingscykeln. Se även avsnitt 4.4.

- Laboratorieprover

Användningen av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laboratorieanalyser, däribland biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåerna av (transport)proteiner (t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid-/lipoproteinfractioner), parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger i allmänhet inom normala laborativärden. På grund av dess lätta antimineralkortikoida aktivitet förorsakar drospirenon en ökad aktivitet hos plasmarenin och inducerar bildning av plasmaaldosteron.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Daylette ska inte användas under graviditet.

Om kvinnan blir gravid vid användning av Daylette ska preparatet omedelbart sättas ut. Omfattande epidemiologiska studier har varken visat en ökad risk för medfödda missbildningar hos barn till kvinnor som använt kombinerade p-piller före graviditeten eller en teratogen effekt om kombinerade p-piller av misstag använts under graviditeten.



Djurstudier har visat biverkningar under dräktighet och amning (se avsnitt 5.3). Baserat på dessa djurdata kan biverkningar på grund av hormonell effekt av de aktiva substanserna inte uteslutas. Den allmänna erfarenheten av kombinerade p-piller under graviditet visade dock inga tecken på en faktisk biverkning hos människa.

Tillgängliga data om användning av drospirenon och etinylestradiol under graviditet är för begränsade för några slutsatser ska kunna dras avseende negativa effekter av drospirenon/etinylestradiol på graviditet och fostrets eller det nyfödda barnets hälsa. Hittills finns inga relevanta epidemiologiska data.

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

#### Amning

Amning kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom de kan minska mängden bröstmjök och ändra dess sammansättning. Därför rekommenderas inte användning av kombinerade p-piller förrän mamman har slutat amma barnet. Små mängder av kontraktiva steroider och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjök vid användning av kombinerade p-piller. Dessa mängder kan påverka barnet.

#### Fertilitet

Daylette är avsett för graviditetsprevention. För information om återgång till fertilitet, se avsnitt 5.1.

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

### 4.8 Biverkningar

För allvarliga biverkningar hos användare av kombinerade p-piller, se avsnitt 4.4.

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av drospirenon och etinylestradiol i kombination.

I tabellen nedan rapporteras biverkningar enligt MedDRA-organsystemklass (MedDRA SOC). Frekvenserna är baserade på data från kliniska studier. Den mest lämpliga MedDRA-termen används för att beskriva en viss reaktion och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Organsystem	Biverkningsfrekvenser			
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Infektioner och infestationer</b>			Candidia	
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Anemi, trombocytemi	
<b>Immunsystemet</b>			Allergisk reaktion	Överkänslighet, Förräddade symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem
<b>Endokrina</b>			Endokrina	

<b>systemet</b>			störningar	
<b>Metabolism och nutrition</b>			Ökad aptit, anorexi, hyperkalemi, hyponatremi	
<b>Psykiska störningar</b>	Emotionell labilitet	Depression, nervositet, somnolens	Anorgasmi, sömnlöshet	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk	Yrsel, parestesi	Vertigo, skakningar	
<b>Ögon</b>			Konjunktivit, torra ögon, ögonbesvär	
<b>Hjärtat</b>			Takykardi	
<b>Blodkärl</b>		Migrän, varicer, hypertoni	Venös tromboembolism (VTE), arteriell tromboembolism (ATE), flebit, vaskulära besvär, näsblödning, synkope	
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående	Buksmärta, kräkningar, dyspepsi, flatulens, gastrit, diarré	Uppblåshet, gastrointestinala besvär, fyllnadskänsla, hiatusbräck, oral candida, förstoppning, muntorrhet	
<b>Lever och gallvägar</b>			Gallsmärta, kolecystit	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Akne, pruritus, utslag	Kloasma, eksem, alopeci, dermatitis acneiform, torr hud, erythema nodosum, hypertrikos, hudbesvär, hudstriae, kontaktdermatit, fotosensitiv dermatit, hudnodulus	Erythema multiforme
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Ryggsmärta, smärta i extremiteter, muskelkramper		
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Bröstmärta, metroragi*, amenorré	Vaginal candida, bäckensmärta, bröstförstoring, fibrocystiska bröst, blödning från livmoder/slida*, flytning från slidan, blodvallningar,	Dyspareuni, vulvovaginit, postkoital blödning, bortfallsblödning, bröstcysta, brösthyperplasi, bröstneoplasm, livmoderhalspolyp, endometriell atrofi, ovariecysta,	

		vaginit, menstruations- störningar, dysmenorré, hypomenorré, menorragi, torr slida, avvikande resultat i Papa- prov, nedsatt libido	livmoderförstoring	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället</b>		Asteni, ökad svettning, ödem (generaliserat ödem, perifert ödem, ansiktsödem)	Sjukdomskänsla	
<b>Undersökningar</b>		Viktökning	Viktminskning	

\* Oregelbundna blödningar avtar vanligtvis vid fortsatt behandling.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och trombemboliska händelser, t.ex. myokardiell infarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker, venös trombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer i detalj i avsnitt 4.4.

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, och dessa diskuteras i avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet:

- Venösa tromboemboliska sjukdomar
- Arteriella tromboemboliska sjukdomar
- Hypertoni
- Levertumörer
- Uppkomst eller försämring av tillstånd där ett samband med kombinerade hormonella preventivmedel är ofullständigt klarlagt: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, livmodermyom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams korea, hemolytiskt uremiskt syndrom, kolestatisk ikterus
- Kloasma
- Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta kombinerade hormonella preventivmedel tills levervärdena åter är normala
- Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.

Förekomsten av diagnosen bröstcancer är bara något högre bland användare av kombinerade hormonella preventivmedel. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är ökningen liten i förhållande till den totala risken för bröstcancer. Orsakssambandet med användning av kombinerade hormonella preventivmedel är inte fastställt. Ytterligare information, se avsnitt 4.3 och 4.4.

#### *Interaktioner*

Genombrottsblödning och/eller nedsatt preventiv effekt kan uppstå på grund av interaktioner med andra läkemedel (enzyminducerare) (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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Det finns i nuläget ingen erfarenhet av överdosering med Daylette. Baserat på allmän erfarenhet av kombinerade p-piller är symtom som eventuellt kan förekomma i fall av överdosering av aktiva tabletter illamående, kräkningar och bortfallsblödning. Bortfallsblödning kan även förekomma hos flickor före menarche om de tar läkemedlet av misstag. Det finns ingen antidot och ytterligare behandling ska vara symtomatisk.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: könshormoner och modulatorer av könsorgan, gestagener och östrogener, fasta kombinationer

ATC-kod: G03AA12

Pearl Index för metodfel: 0,41 (övre tvåsidig 95 % konfidensgräns: 0,85).

Totalt Pearl Index (metodfel + patientfel): 0,80 (övre tvåsidig 95 % konfidensgräns: 1,30).

#### Verkningsmekanism

Den preventiva effekten av Daylette är baserad på interaktionen mellan flera olika faktorer. Den viktigaste är hämning av ägglossning och förändringar i endometriet.

I en ovulationshämningsstudie som pågick i 3 cykler och jämförde drospirenon 3 mg/etinylestradiol 0,02 mg i en 21 dagars regim och en 24 dagars regim, associerades 24 dagars regimen med en större hämning av follikelutvecklingen. Efter avsiktlig feldosering under den tredje behandlingscykeln uppvisade en större andel av kvinnorna som använde 21 dagars regim äggstocksaktivitet, inklusive ägglossning, jämfört med kvinnorna som använde 24 dagars regim. Äggstocksaktiviteten återgick till nivån före behandlingen under cykeln efter behandlingen hos 91,8 % av kvinnorna som tog 24 dagars regim.

Daylette är ett kombinerat p-piller med etinylestradiol och drospirenon (gestagen). Vid terapeutiska doser har drospirenon också antiandrogena och svagt antimineralkortikoida egenskaper. Det har ingen östrogen, glukokortikoid och antiglukokortikoid effekt. Detta innebär att drospirenon har en farmakologisk profil som ligger nära det naturliga hormonet progesteron.

Det finns indikationer från kliniska studier att svaga antimineralkortikoida egenskaper av drospirenon leder till en lätt antimineralkortikoid effekt.

Två dubbelblinda randomiserade placebokontrollerade studier har utförts för att bedöma effekten och säkerheten för etinylestradiol och drospirenon hos kvinnor med måttlig akne.

Efter sex månaders behandling, jämfört med placebo, visade etinylestradiol/drospirenon en statistiskt signifikant större minskning på 15,6 % (49,3% vs. 33,7 %) av inflammatoriska lesioner, 18,5 % (40,6 % vs. 22,1 %) av icke-inflammatoriska lesioner och 16,5 % (44,6 % vs. 28,1 %) av totalt antal lesioner. Dessutom visade en större andel patienter (11,8 %) en 'klar' eller 'nästan klar' bedömning på skalan Static Global Assessment (ISGA) (18,6 % vs. 6,8 %).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

- Drospirenon

### Absorption

Oralt administrerat drospirenon absorberas snabbt och nästan fullständigt. Efter en engångsdos uppnås maximala serumkoncentrationer på cirka 38 ng/ml cirka 1–2 timmar efter ett intag. Biotillgängligheten är 76–85 %. Samtidigt intag av mat har ingen påverkan på biotillgängligheten för drospirenon.

### Distribution

Serumkoncentrationerna av oralt administrerat drospirenon minskar med en terminal halveringstid på cirka 31 timmar. Drospirenon är bundet till serumalbumin och binder inte till könshormonbindande globulin (SHBG) och kortikoidbindande globulin (CBG). Endast 3–5 % av de totala serumkoncentrationerna av drospirenon förekommer som fri steroid. Den etinylestradiolinducerade ökningen av SHBG påverkar inte serumproteinbindningen av drospirenon. Den genomsnittliga distributionsvolymen för drospirenon är  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

### Metabolism

Oralt administrerat drospirenon metaboliseras i hög. Huvudmetaboliterna i plasma är syraformen av drospirenon, skapad genom öppning av laktoringen, och 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, bildad genom reduktion och efterföljande sulfatisering. Drospirenon metaboliseras även via oxidation katalyserad av CYP3A4.

Drospirenon är *in vitro* kapabel att hämma CYP450-enzymerna CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 svagt till måttligt.

### Eliminering

Metabol clearance för drospirenon i serum är  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Endast spårmängder av drospirenon utsöndras i oförändrad form. Metaboliterna av drospirenon utsöndras via feces och urin med utsöndringskvot på cirka 1,2–1,4. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter i urin och feces är cirka 40 timmar.

### Steady state

Under en behandlingscykel nås de maximala steady state-koncentrationerna för drospirenon i serum (cirka 70 ng/ml) efter cirka 8 dagars behandling. Drospirenonnivåerna i serum ackumuleras med en faktor på cirka 3 som en följd av förhållandet mellan terminal halveringstid och doseringsintervall.

### Speciella populationer

- *Nedsatt njurfunktion*  
Steady state-serumnivåer av drospirenon hos kvinnor med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 58–80 ml/min) var jämförbar med den hos kvinnor med normal njurfunktion. Serumnivåerna av drospirenon var i genomsnitt 37 % högre hos kvinnor med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–50 ml/min) jämfört med den hos kvinnor med normal njurfunktion. Drospirenon tolererades också väl av kvinnor med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion. Drospirenon visade ingen signifikant effekt på kaliumkoncentrationen i serum.
- *Nedsatt leverfunktion*  
I en singeldosstudie minskade oral clearance med cirka 50 % hos frivilliga med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med hos frivilliga med normal leverfunktion. Den observerade minskningen av drospirenonclearance hos frivilliga med måttligt nedsatt leverfunktion konstaterades inte medföra någon väsentlig skillnad kaliumkoncentrationerna i serum. Inte heller vid diabetes och samtidig behandling med spironolakton (två faktorer som kan predisponera en patient för hyperkalemi) observerades en ökning av kaliumkoncentrationer i serum över den övre normalgränsen. Slutsatsen är således att drospirenon tolereras väl av patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B).

- *Etniska grupper*  
Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för drospirenon eller etinylestradiol mellan japanska och kaukasiska kvinnor har observerats.
- Etinylestradiol

#### Absorption

Oralt administrerat etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt. Maximala serumkoncentrationer på cirka 33 pg/ml uppnås inom 1–2 timmar efter administrering av en oral engångsdos. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 60 % till följd av presystemisk konjugering och första passage-metabolism. Samtidigt intag av mat minskade biotillgängligheten för etinylestradiol med cirka 25 % hos de undersökta patienterna medan ingen förändring sågs hos andra.

#### Distribution

Serumnivåerna av etinylestradiol minskar i två faser. Halveringstiden för den terminala dispositionsfasen är cirka 24 timmar. Etinylestradiol binder i hög men icke-specifik grad till serumalbumin (cirka 98,5 %) och inducerar en ökning av serumkoncentrationerna av SHBG och kortikoidbindande globulin (CGB). En märkbar distributionsvolym är cirka 5 l/kg.

#### Metabolism

Etinylestradiol genomgår signifikant första passage-metabolism i tarm och lever. Etinylestradiol metaboliseras primärt via aromatisk hydroxylering och ett stort antal hydroxylerade och metylerade metaboliter, som förekommer som fria metaboliter och som glukuronid- och sulfatkonjugat, bildas som ett resultat av detta. Metabol clearance för etinylestradiol är cirka 5 ml/min/kg. Etinylestradiol är *in vitro* en reversibel hämmare av CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2 samt även en mekanismbaserad hämmare av CYP3A4/5, CYP2C8 och CYP2J2.

#### Eliminering

Etinylestradiol utsöndras inte i oförändrad form i någon större utsträckning. Metaboliterna för etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet till 4:6. Halveringstiden för metabolitutsöndringen är cirka 1 dag.

#### Steady state

Steady state uppnås under den andra halvan av behandlingscykeln och serumnivåerna av etinylestradiol ackumuleras med en faktor på cirka 2,0–2,3.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Hos försöksdjur var effekterna av drospirenon och etinylestradiol begränsade till dem som förknippas med den kända farmakologiska effekten. Framför allt reproduktionstoxicitetsstudierna visade embryotoxiska och fetotoxiska effekter på djur som anses vara artspecifika. Vid exponeringar som överskrider de hos användare av drospirenon och etinylestradiol, observerades sexuell differentiering hos råttfoster men inte hos apor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna (aktiva tableter):

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Majsstärkelse, pregelatiniserad  
Makrogolpoly(vinylalkohol)ympolymer  
Magnesiumstearat

Filmdragering (aktiva tabletter):

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Talk  
Makrogol 3350  
Lecitin (soja)

Tablettkärna (placebotabletter):

Mikrokristallin cellulosa  
Laktos  
Majsstärkelse, pregelatiniserad  
Magnesiumstearat  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Filmdragering (placebotabletter):

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Indigokarmin (E132)  
Kinolingult (E104)  
Svart järnoxid (E172)  
Para-orange (E110)

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

2 år

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Daylette 0,02 mg/3 mg filmdragerade tabletter är förpackade i färglösa, genomskinliga PVC/PE/PVDC-Al-blistarförpackningar. Blistarförpackningarna är förpackade i pappkartonger tillsammans med en bipacksedel. Det finns en förvaringspåse samt klistermärken för veckodagarna i varje kartong.

Förpackningsstorlek:

1 × (24+4) filmdragerade tabletter  
3 × (24+4) filmdragerade tabletter  
6 × (24+4) filmdragerade tabletter  
13 × (24+4) filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapest  
Ungern

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

35525

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25.04.2018

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30.01.2023