

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daisynelle 150 mikrog/20 mikrog tabletti
Daisynelle 150 mikrog/30 mikrog tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Daisynelle 150 mikrog/20 mikrog tabletti:

Yksi tabletti sisältää

0,15 milligrammaa desogestreeä (= 150 mikrogrammaa)

0,02 milligrammaa etinyyliestradiolia (= 20 mikrogrammaa)

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Sisältää 68,55 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Daisynelle 150 mikrog/30 mikrog tabletti:

Yksi tabletti sisältää

0,15 milligrammaa desogestreeä (= 150 mikrogrammaa)

0,03 milligrammaa etinyyliestradiolia (= 30 mikrogrammaa)

Sisältää 68,54 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, kaksoiskupera pyöreä tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Miten Daisynelle-tabletteja käytetään

Tabletit otetaan pakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan. Joka päivä otetaan yksi tabletti 21 peräkkäisenä päivänä. Pakkausten välillä pidetään 7 päivää kestävä tablettitauko, jonka aikana naisella on kuukautisia muistuttava tyhjennysvuoto. Tämä vuoto alkaa yleensä 2 tai 3 päivän kuluttua viimeisen tabletin ottamisesta ja saattaa jatkua vielä, kun seuraava pakkaus aloitetaan.

Daisynelle-tablettien käytön aloittaminen

Ei edeltävää hormonaalisen ehkäisyyn käyttöä (edeltävän kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan normaalin kuukautiskierron 1. päivänä (ts. kuukautisvuodon ensimmäisenä päivänä). Tablettien käytön voi myös aloittaa kierron 2.–5. päivänä, mutta tässä tapauksessa on suositeltavaa käyttää lisäksi jotakin estemenetelmää ensimmäisen kierron ensimmäisten 7 päivän aikana.

Siirtyminen toisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, ehkäisyrenkas tai ehkäisylaastari)

Daisynelle-tablettien käyttö tulisi aloittaa edellisen yhdistelmäehkäisytablettivalmisteeseen viimeisen vaikuttavan (vaikuttavaa ainetta sisältävän) tabletin ottoa seuraavana päivänä, kuitenkin viimeistään tavanomaista tablettitaukoa seuraavana päivänä tai edellisen yhdistelmäehkäisytablettivalmisteeseen viimeisen lumelääketabletin ottoa seuraavana päivänä.

Jos nainen on käyttänyt ehkäisyrenkasta tai ehkäisylaastaria, Daisynelle-tablettien käyttö tulee mieluiten aloittaa renkaan tai laastarin poistopäivänä, mutta viimeistään päivänä, jolloin seuraava rengas tai laastari olisi otettu käyttöön.

Siirtyminen pelkkää progestiinia sisältävästä valmisteesta (pelkkää progestiinia sisältävät ns. minipillerit, ehkäisyruiske, ehkäisykapseli) tai hormonikierukasta

Pelkkää progestiinia sisältävät ns. minipillerit on mahdollista vaihtaa Daisynelle-tabletteihin milloin tahansa. (Siirtyminen ehkäisykapselista tai hormonikierukasta Daisynelle-tabletteihin tapahtuu kapselin tai kierukan poistopäivänä. Siirryttäessä ehkäisyruiskeesta Daisynelle-tabletteihin ensimmäinen tabletti otetaan päivänä, jolloin seuraava ruiske olisi pitänyt ottaa.) Kaikissa näissä tapauksissa on kuitenkin suositeltavaa käyttää lisäehkäisyä jotakin estemenetelmää 7 ensimmäisen tabletinottopäivän ajan.

1. raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Tablettien käyttö tulisi aloittaa välittömästi. Tässä tapauksessa lisäehkäisy ei ole tarpeen.

Synnytyksen tai 2. raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Imettäville äideille – katso kappale 4.6.

Lääkkeen käyttäjää tulee neuvota aloittamaan tablettien käyttö 21–28 päivää synnytyksen tai 2. raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Mikäli tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, käyttäjää tulee neuvota käyttämään lisäehkäisyä jotakin estemenetelmää tabletin käytön seitsemän ensimmäisen päivän aikana. Mikäli hän on jo ollut yhdynnässä, raskauden mahdollisuus tulee poissulkea, ennen kuin hän aloittaa tablettien käytön, tai naisen tulee odottaa ensimmäisten kuukautisten alkamista.

Tablettien unohtuminen

Mikäli tabletin ottaminen myöhästyy alle 12 tuntia, ehkäisyteho säilyy ennallaan.

Käyttäjän tulisi ottaa unohtunut tabletti mahdollisimman pian ja jatkaa jäljellä olevien tablettien käyttöä tavanomaiseen tapaan.

Mikäli tabletin ottaminen myöhästyy yli 12 tuntia, ehkäisyteho on saattanut heikentyä.

Seuraavat kaksi perussääntöä tulee ottaa huomioon, mikäli tablettien ottaminen on unohtunut:

1. Tablettien käyttöä ei tule koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Tästä syystä voidaan antaa seuraavat käytännön neuvot:

Viikko 1

Käyttäjän tulee ottaa viimeinen unohtunut tabletti mahdollisimman pian, vaikka se tarkoittaisikin sitä, että hänen tulee ottaa 2 tablettia yhtä aikaa. Tämän jälkeen hän jatkaa tablettien ottoa tavanomaiseen aikaan päivästä. Seuraavien 7 päivän ajan hänen tulisi käyttää lisäksi jotakin estemenetelmää, esim. kondomia. Mikäli käyttäjä on ollut yhdynnässä edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus tulee ottaa huomioon. Raskauden riski on sitä suurempi, mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä tavanomaista tablettitaukoa ne ovat.

Viikko 2

Käyttäjän tulee ottaa viimeinen unohtunut tabletti mahdollisimman pian, vaikka se tarkoittaisikin sitä, että hänen tulee ottaa 2 tablettia yhtä aikaa. Tämän jälkeen hän jatkaa tablettien ottoa tavanomaiseen aikaan päivästä. Lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletit on otettu ohjeiden mukaisesti unohtunutta tablettia edeltäneiden 7 päivän ajan. Mikäli näin ei ole tai mikäli useampia kuin yksi tabletti on unohtunut, käyttäjää tulee neuvoa käyttämään lisäehkäisyä 7 päivän ajan.

Viikko 3

Ehkäisyteho voi vaarantua seuraavan viikon tablettitauon vuoksi.

Tämä riski voidaan kuitenkin välttää muuttamalla tablettien annostusta. Lisäehkäisyä ei tarvita, mikäli nainen noudattaa jompaakumpaa seuraavista vaihtoehtoista ja on ottanut kaikki tabletit ohjeen mukaisella tavalla 7 päivää ennen unohtunutta tablettia. Mikäli näin ei ole, käyttäjää tulisi neuvoa noudattamaan ensimmäistä vaihtoehtoa ja käyttämään samanaikaisesti lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Käyttäjän tulee ottaa viimeinen unohtunut tabletti mahdollisimman pian, vaikka se tarkoittaisikin sitä, että hänen tulee ottaa 2 tablettia yhtä aikaa. Tämän jälkeen hän jatkaa tablettien ottoa tavanomaiseen aikaan päivästä. Seuraava pakkaus aloitetaan välittömästi sen jälkeen, kun viimeinen tabletti nykyisestä pakkauksesta on otettu, eli pakkausten välillä ei pidetä taukoa. Naisella ei välttämättä ole tyhjennysvuotoa ennen kuin toinen pakkaus on käytetty loppuun, mutta hänellä voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa jälkimmäisen pakkauksen aikana.
2. Käyttäjä voi myös lopettaa tablettien ottamisen nykyisestä pakkauksesta ja aloittaa heti 7 päivän tablettitauon. Taukoon lasketaan mukaan myös päivät, jolloin hän unohti ottaa tabletin. Tämän jälkeen jatketaan seuraavalla pakkauksella tavanomaiseen tapaan.

Raskauden mahdollisuus on otettava huomioon, jos tabletteja on unohtunut eikä ensimmäisen tavanomaisen tablettitauon aikana esiinny tyhjennysvuotoa.

Varoimet oksentelun tai voimakkaan ripulin yhteydessä

Mikäli nainen oksentaa tai saa voimakkaan ripulin 3–4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta, tabletti ei välttämättä ole imeytynyt kokonaan. Tällöin noudatetaan kohdassa 4.2 kuvattuja tabletin unohtumista koskevia varotoimenpiteitä. Mikäli käyttäjä ei halua muuttaa tavanomaisia tabletinottoaikojaan, tulee hänen ottaa tarvittavat ylimääräiset tabletit toisesta pakkauksesta.

Tyhjennysvuodon siirtäminen

Kuukautisten siirtämiseksi käyttäjän tulee aloittaa toisen Daisynelle-pakkauksen käyttö välittömästi edellisen pakkauksen loputtua ja jättää siis tablettitauko pitämättä. Näin voidaan jatkaa haluttaessa aina toisen pakkauksen päättymiseen saakka. Toisen pakkauksen aikana saattaa esiintyä läpäisyvuotoa tai tiputtelua. Tämän jälkeen pidetään tavanomainen 7 päivän tablettitauko ja Daisynelle-tablettien käyttöä jatketaan tavanomaiseen tapaan.

Jos nainen haluaa siirtää kuukautisten alkamispäivää toiselle viikonpäivälle, hän voi lyhentää tulevaa tablettitaukoa niin monella päivällä kuin haluaa. Mitä lyhyempi tauko pidetään, sitä todennäköisempää on, että tyhjennysvuoto jää tulematta ja seuraavan pakkauksen aikana esiintyy läpäisyvuotoa ja tiputtelua (kuten kuukautisia siirrettäessä).

Pediatriset potilaat:

Desogestreenin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole tutkittu.

Kliinistä tietoa ei ole saatavilla.

4.3 Vasta-aiheet

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Mikäli jokin niistä ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, valmisteen käyttö tulee lopettaa välittömästi.

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia).
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- valtimotromboembolia tai sen riski
 - valtimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. *angina pectoris*)
 - aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemiamia 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 ilmennyt pankreatiitti, jos siihen on liittynyt vaikea hypertriglyseridemia
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt vaikea maksasairaus, jos maksan toiminta-arvot eivät ole vielä palautuneet normaaleiksi
- Nykyiset tai aiemmin ilmenneet maksakasvaimet (hyvän- tai pahanlaatuiset)
- Todetut tai epäillyt hormoniriippuvaiset syövät (esim. sukuelinten tai rintojen syövät)
- Diagnosoimaton emätinverenvuoto.
- Yliherkkyys Daisynelle -tablettien vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Ombitasviirin, paritapreviirin, ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö Daisynelle-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

1. Verenkiertohäiriöt

Daisynelle-valmisteen soveltuvuudesta on keskusteltava naisen kanssa, jos hänellä esiintyy mikä tahansa alla mainituista tiloista tai riskitekijöistä.

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Daisynelle-valmisteen käyttöä keskeyttää.

Laskimotromboembolian (VTE) riski

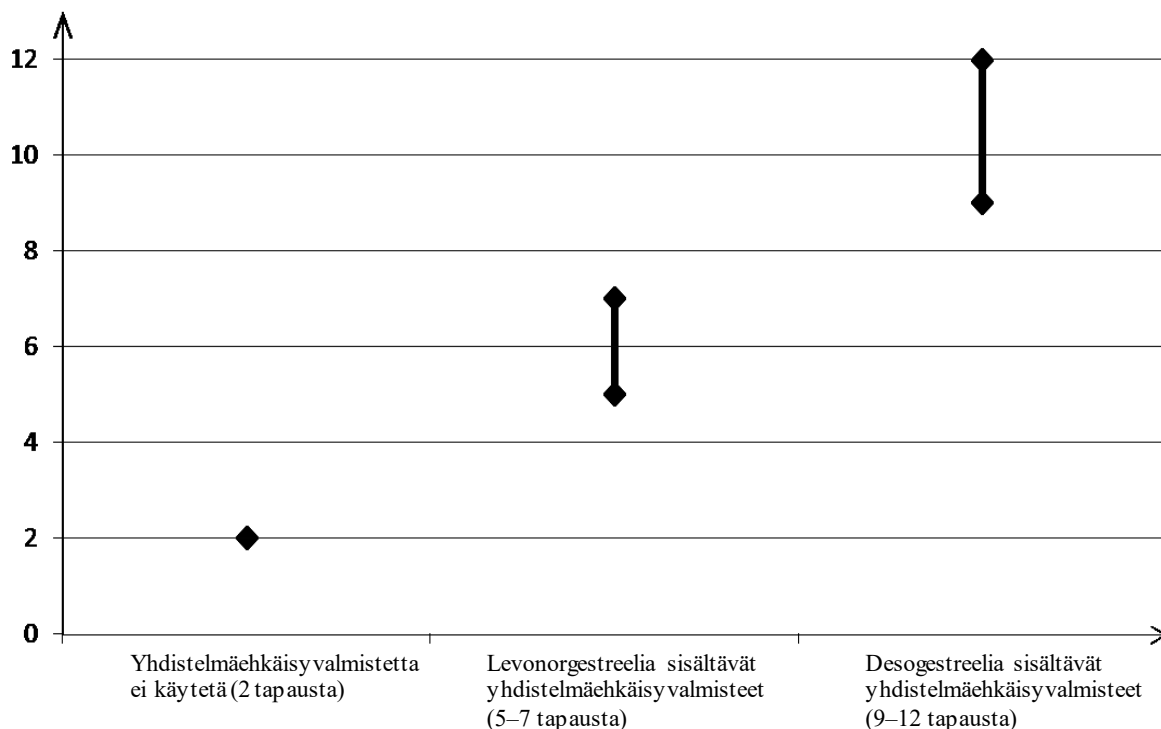
- Minkä tahansa hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboembolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pieni VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Daisynelle-valmisteella. Päätöksen muun**

kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Daisynelle-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.

- Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä hormonaalista 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 noin 9–12 naiselle¹ 10 000:sta, jotka käyttävät desogestreelia sisältävää hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6².
- Molemmissa tapauksissa VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.
- VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 %:ssa tapauksista.

VTE-tapausten määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana

VTE-tapausten määrä



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

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

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

Laskimotromboemboolian riskitekijät

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

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

Taulukko: Laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisymenetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Daisynelle-valmisteen käyttöä 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 perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboembooliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia

Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
--------------	-------------------------------

Suonikohjujen ja pinnallisen laskimontukotulehduksen 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 keuhkoemboolia)

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

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

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.

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

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla mm.: äkillinen kipu, turvotus ja sinertävä värimuutos raajassa.

Jos tukos tulee silmään, oireena voi olla esim. kivuton näön hämärtyminen, joka voi edetä näön menetykseen. Joskus näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

Valtimotromboemboolian (ATE) riski

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboemboolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö (TIA), aivohalvaus) riski. Valtimotromboemboliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboembolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Daisynelle-valmiste on vasta-aiheinen, 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, hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä

Tupakointi	Hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehoitettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä
vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, alle 50-vuotiaana).	päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston häirtäytymisiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

Valtimotromboemholian (ATE) oireet

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

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämishäiriöt
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas 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, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

2. Kasvaimet

- Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu kohdunkaulan syövän riskin suurenemista yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaisilla käyttäjillä. Toistaiseksi on silti epäselvää, missä määrin tähän vaikuttaa seksuaalinen käyttäytyminen sekä muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).
- 54 epidemiologisesta tutkimuksesta tehty meta-analyysi osoittaa, että rintasyövän suhteellinen riski on hieman suurentunut (RR = 1,24) yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla. Tämä lisääntynyt riski häviää asteittain yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamista seuraavien 10 vuoden aikana. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, todettujen rintasyöpätapausten määrän suureneminen yhdistelmäehkäisytablettien nykyisillä ja aiemmilla käyttäjillä on vähäistä verrattuna naisen elinikäiseen rintasyöpäriskiin. Tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä syysuhteesta. Havaittu riskin suureneminen saattaa johtua rintasyövän aiemmasta toteamisesta yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä todetut rintasyöpätapaukset ovat usein kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömillä naisilla todetut tapaukset.
- Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on esiintynyt hyvin harvoin hyvänlaatuisia maksakasvaimia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Muutamissa tapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin intra-abdominaalisiin verenvuotoihin. Maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita erotusdiagnostiikassa, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä esiintyy voimakasta kipua ylävatsassa, maksan suurenemista tai merkkejä intra-abdominaalisesta verenvuodosta.

Kohdun myoomien koko saattaa muuttua yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

3. Muut tilat

- Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö saattaa suurentaa pankreatiittiriskiä naisilla, joilla on hypertriglyseridemia tai perinnöllinen hypertriglyseridemia-tapumus.
- Vaikka lieviä verenpaineen kohoamisia on ilmoitettu yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla, verenpaineen kliinisesti merkittävä suureneminen on harvinaista. Yhdistelmäehkäisytablettien käytön välitön lopettaminen on aiheellista vain näissä harvinaisissa tapauksissa. Johdonmukaista suhdetta yhdistelmäehkäisytablettien käytön ja kliinisen hypertension välillä ei ole vahvistettu. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee lopettaa, jos käyttäjällä on ennestään korkea verenpaine ja yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana esiintyy jatkuvasti kohonneita verenpaine-arvoja tai huomattavaa nousua verenpaineessa eikä verenpainelääkityksellä saavuteta asianmukaista vastetta. Tapauskohtaisesti voidaan harkita ehkäisytablettien käytön uudelleen aloittamista, mikäli verenpaine saadaan normalisoitumaan verenpainelääkkeiden avulla.
- Seuraavien tilojen esiintymisestä tai pahenemisesta on ilmoitettu sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, mutta on edelleen epäselvää, ovatko ne yhteydessä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön: Kolestaattinen ikterus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otosklerootinen kuulon heikkeneminen
- Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

- Maksan toiminnan akuutit tai krooniset häiriöt voivat vaatia yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamista, kunnes maksan toiminta-arvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee lopettaa, jos aiemman raskauden tai aiemman sukupuolihormonien käytön aikana ilmennyt kolestaattinen ikterus ja/tai kolestaasiin liittyvä kutina uusiutuu.
- Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon, ei ole viitteitä siitä, että yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävien diabeetikkojen hoitoa tulisi muuttaa. Diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata tarkkaan yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana on ilmoitettu endogeenisen masennuksen, epilepsian, Crohnin taudin sekä haavaisten paksusuolitulehduksen pahentumista.
- 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.
- Maksaläiskiä saattaa esiintyä satunnaisesti, erityisesti naisilla, joilla niitä on esiintynyt raskauden aikana. Naisten, joilla on taipumusta maksaläiskisiin, tulisi välttää altistusta auringonvalolle tai UV-säteilylle yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Daisynelle-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Lääkärintarkastus/konsultaatio

Ennen Daisynelle-valmisteiden käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi), ja raskaus on suljettava pois.. Naisen verenpaine on mitattava ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus, jossa otetaan huomioon vasta-aiheet (kohta 4.3) ja varoitukset (kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Daisynelle-valmisteiden käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin hormonaalisiin 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.

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

Tehon heikkeneminen

Yhdistelmäehkäisytablettien teho saattaa heikentyä, mikäli tabletti unohtuu (kohta 4.2), naisella on oksentelua tai voimakasta ripulia (kohta 4.2) tai hän käyttää samanaikaisesti muita lääkkeitä (kohta 4.5).

Vuotokontrollin heikkeneminen

Kaikkien yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä saattaa esiintyä epäsäännöllistä vuotoa (tiputtelua ja läpäisyvuotoa), erityisesti ensimmäisten kuukausien aikana. Tästä syystä vuotohäiriöitä on syytä alkaa arvioida vasta noin 3 kiertoa kestävän sopeutumisjakson jälkeen.

Mikäli vuotohäiriöt jatkuvat tai uusiutuvat, vaikka kierto on aiemmin jo muuttunut säännölliseksi, on harkittava ei-hormonaalisia syitä ja ryhdyttävä diagnostisiin varotoimiin syövän tai raskauden poissulkemiseksi. Kohdun kaavinta voi olla tarpeen.

Joillakin käyttäjillä ei esiinny tyhjennysvuotoa tablettitauon aikana. Mikäli yhdistelmäehkäisytabletit on otettu kohdan 4.2 ohjeiden mukaisesti, on epätodennäköistä, että käyttäjä on raskaana. Mikäli yhdistelmäehkäisytabletteja ei kuitenkaan ole otettu ohjeiden mukaisesti ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjäämistä tai kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt väliin, raskauden mahdollisuus tulee sulkea pois ennen kuin yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä jatketaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Daisynelle-tabletteihin

Yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä mikrosomaalisia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450-entsyymiä (CYP) indusoivien lääkkeiden tai kasvirohdosvalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä sukupuolihormonien puhdistumaa, mikä voi johtaa läpäisyvuotoihin ja/tai ehkäisytehon pettämiseen.

Hoito

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

Lyhytaikainen hoito

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

Pitkäaikainen hoito

Käytettäessä pitkäkestoisesti maksan entsyymejä indusoivaa lääkitystä suositellaan muun luotettavan ei-hormonaalisen ja entsyymejä indusoimattoman ehkäisy menetelmän käyttöä.

Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia:

Daisynelle-valmisteen puhdistumaa lisäävät aineet (entsyymi-induktio) (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisytablettien tehon heikkeneminen), esim.: fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni, bosentaani, karbamatsepiini, rifampisiini, jotkut HIV-proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri) ja ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. efavirensi, nevirapiini) sekä mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, rifabutiini, felbamaatti, griseofulviini ja mäkikuismarohdosta sisältävät valmisteet.

Aineet joilla on vaihtelevia vaikutuksia yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan:

Yhtäaikaisesti hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa käytettynä monet HIV-proteaasin estäjät (esim. nelfinaviiria) ja ei-nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (esim. nevirapiinia) sisältävät lääkeyhdistelmät voivat suurentaa tai pienentää progestiinin, mukaan lukien desogestreenin aktiivisen metaboliitin etonogestreenin, tai estrogeenin pitoisuutta plasmassa. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittävä. Tämän vuoksi samanaikaisesti käytettyjen HIV/HCV-lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin on perehdyttävä mahdollisten yhteisvaikutusten ja niitä koskevien lisäohjeiden osalta. Jos epäillään yhteisvaikutuksen mahdollisuutta, proteaasin estäjää tai ei-nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää käyttävän naisen pitää käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää.

Aineet, jotka vähentävät Daisynelle-valmisteen puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit)

Entsyymi-inhibiittoreiden mahdollisen yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Voimakkaiden CYP3A4-entsyymi-inhibiittoreiden (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli) tai kohtalaisten

CYP3A4-entsyymi-inhibiittoreiden (esim. flukonatsoli) yhtäaikainen käyttö voi nostaa progestiinien, mukaan lukien desogestreenin aktiivisen metaboliitin etonogestreenin, pitoisuutta plasmassa. Etorikoksibin 60–120 mg päiväännoksen on havaittu nostavan etinyyliestradiolin pitoisuutta plasmassa 1,4–1,6-kertaiseksi käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteen kanssa, joka sisältää 0,035 mg etinyyliestradiolia.

Troleandomysiinin käyttö samanaikaisesti yhdistelmäehkäisytablettien kanssa voi suurentaa intrahepaattisen kolestaasin riskiä.

Daisynelle-tablettien vaikutus muihin lääkkeisiin

Ehkäisytabletit voivat vaikuttaa tiettyjen muiden lääkkeiden metaboliaan. Plasman ja kudosten lääkepitoisuudet voivat joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini).

Kliinisen tutkimustiedon perusteella etinyyliestradioli estää CYP1A2-substraattien puhdistumaa, joka johtaa näiden pitoisuuksien heikkoon (mm. teofylliini) tai kohtalaiseen (mm. titaanidiini) suurenemiseen plasmassa.

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-arvojen kohoamista havaittiin etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta (kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta) käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3). Tästä syystä Daisynelle-valmisteen käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisy menetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisy menetelmään) ennen kyseisten yhdistelmähoitojen aloittamista. Daisynelle-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua näiden yhdistelmähoitojen päättymisestä.

Laboratoriokokeet

Steroidiehkäisyn käytöllä saattaa olla vaikutusta eräiden laboratoriokokeiden tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisen toimintakokeiden arvoihin, plasman (kantaja)proteiini-pitoisuuksiin, esimerkiksi transkortiinin (CBG) pitoisuuksiin ja lipidi/lipoproteiinifraktioihin, sekä hiilihidraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja koagulaatio- ja fibrinolyysiarvoihin. Muutokset pysyvät yleensä viitearvojen puitteissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Daisynelle-tabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana.

Mikäli käyttäjä tulee raskaaksi, tulee Daisynelle-tablettien käyttö keskeyttää välittömästi.

Laaajat epidemiologiset tutkimukset eivät ole kuitenkaan osoittaneet, että kehityshäiriöiden riski olisi suurentunut, jos lapsen äiti on käyttänyt yhdistelmäehkäisytabletteja ennen raskautta.

Yhdistelmäehkäisytablettien tahattoman käytön alkuraskauden aikana ei myöskään ole osoitettu aiheuttaneen teratogeenisuutta.

Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Tästä syystä yhdistelmäehkäisytabletteja ei yleisesti ottaen tulisi suositella ennen kuin imetys on lopetettu kokonaan. Pieniä määriä ehkäisytablettien steroideja ja/tai niiden metaboliitteja saattaa erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Nämä määrät saattavat vaikuttaa lapseen.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Daisynelle-tableteilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä esiintyneet vakavat haittatapahtumat, ks. kohta 4.4.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on havaittu valtimoiden ja laskimoiden tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näitä tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), laskimoveritulppa ja keuhkoembolia.

Tapahtumia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Daisynelle-tablettien tai yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä yleensäkin raportoidut, mahdollisesti käyttöön liittyvät haittavaikutukset, on lueteltu alla olevassa taulukossa. Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan; hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($< 1/1000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

MedDRAN yleisyysluokitus	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Elinjärjestelmä					
Infektiot				Hiivatulehdus	
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys	Perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireiden paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Nesteen kertyminen elimistöön		
Psyykkiset häiriöt		Masentunut mieliala Mielialan muutokset	Libidon heikkeneminen	Libidon voimistuminen	
Hermosto		Päänsärky Huimaus Hermostuneisuus	Migreeni		
Silmät				Huono piilolinssien sieto	
Kuulo ja tasapainoelin			Otoskleroosi		
Verisuonisto			Hypertensio	Laskimotromboembolia Valtimotromboembolia	
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, vatsakipu	Oksentelu		

MedDRAn yleisyysluokitus Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10))	Melko harvinainen (≥1/1,000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Iho ja ihonalainen kudos		Akne	Ihottuma Nokkosihottuma	Erythema nodosum Erythema multiforme Kutina Hiustenlähtö	
Sukupuolielimet ja rinnat	Epäsäännöllinen vuoto	Amenorrea Rintojen arkuus Rintojen kipu Metrorragia	Rintojen suureneminen	Emätinvuoto Eritevuoto rinnoista	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Painonnousu			

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

- tromboemoliset laskimotapahtumat;
- tromboemoliset valtimotapahtumat;
- hypertensio;
- maksakasvaimet;
- seuraavien tilojen kehittyminen tai paheneminen (yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole osoitettu): Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus, epilepsia, migreeni, endometrioosi, kohtumyoomat, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, kolestaattinen ikterus;
- kloasma.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen jälkeen ei ole ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia. Yliannostuksen mahdollisia oireita ovat: pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Yliannostukseen ei ole vasta-ainetta, ja hoidon tulisi olla oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Yhdistelmäehkäisytablettien ehkäisyteho perustuu useisiin eri tekijöihin, joista tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja muutokset kohdunkaulan limassa. Raskauden ehkäisyyn lisäksi yhdistelmäehkäisytableteilla on monia etuja, jotka on hyvä ottaa huomioon haittojen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8) ohella ehkäisy menetelmää valittaessa. Kierto on säännöllisempi ja kuukautiset ovat usein vähemmän kivuliaat ja vuoto on vähäisempää. Jälkimmäinen saattaa vähentää raudanpuutoksen esiintymistä. Suurimmassa monikeskustutkimuksessa (n = 23 258 kiertoa) korjaamattoman Pearl-luvun arvioitiin olevan 0,1 (95 % luottamusväli 0,0–0,3). Lisäksi 4,5 % naisista ilmoitti tyhjennysvuodon poisjäämistä ja 9,2 % epäsäännöllisiä vuotoja 6 hoitokierron jälkeen.

Daisynelle on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja desogestreeliä (progestiini). Etinyyliestradioli on synteettinen estrogeeni, jonka ominaisuudet tunnetaan hyvin. Desogestreeli on synteettinen progestiini. Suun kautta otettuna sillä on voimakas ovulaatiota estävä vaikutus.

Suuriannoksisten (50 µg etinyyliestradiolia) yhdistelmäehkäisytablettien käyttö pienentää kohtusyövän ja munasarjasyövän riskiä. On edelleen epäselvää, onko myös pieniannoksilla yhdistelmäehkäisytableteilla samanlainen vaikutus.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Desogestreeli

Imeytyminen

Kun Daisynelle-tabletit otetaan suun kautta, desogestreeli imeytyy nopeasti ja muuntuu 3-keto-desogestreeleiksi. Plasman huippupitoisuus saavutetaan 1,5 tunnissa. 3-keto-desogestreeleiden absoluuttinen hyötyosuus on 62–81 %.

Jakautuminen

3-keto-desogestreeli sitoutuu 95,5–99-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin ja sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Etinyyliestradiolin aiheuttama SHBG:n induktio vaikuttaa sekä 3-keto-desogestreeleiden sitoutumiseen että sen jakautumiseen plasmaproteiineissa. Tämän seurauksena 3-keto-desogestreeleiden pitoisuus nousee vähitellen hoidon aikana, kunnes saavutetaan vakaa tila 3–13 päivän kuluttua.

Biotransformaatio

Desogestreeleiden metabolian alussa tapahtuu CYP450-entsyymijärjestelmän katalysoima hydroksylaatio ja tämän jälkeen dehydrogenaatio kohdassa C3. Aktiivinen metaboliitti, 3-keto-desogestreeli, pelkistyy edelleen, ja hajoamistuotteet konjugoituvat sulfaateiksi ja glukuronideiksi. Eläinkokeet osoittavat, että enterohepaattisella kierrolla ei ole vaikutusta desogestreeleiden gestageeniseen tehoon.

Eliminaatio

3-keto-desogestreeleiden eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin noin 31 tuntia (24–38 tuntia) ja sen plasmapuhdistuma 5,0–9,5 l/h. Desogestreeli ja sen metaboliitit poistuvat virtsan ja ulosteen kautta joko vapaina steroideina tai konjugaatteina. Virtsaan ja ulosteeseen tapahtuvan eliminaation suhde on 1,5: 1.

Vakaa tila

Vakaassa tilassa seerumin 3-keto-desogestreeleiden pitoisuus kohoaa kaksin- tai kolminkertaiseksi.

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1,5 tunnissa. Presysteemisen konjugaation ja alkureitin metabolian vuoksi absoluuttinen hyötyosuus on 60 %. AUC ja C_{max} saattavat suurentua hieman ajan mittaan.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Etinyyliestradioli konjugoituu presysteemisesti sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradiolin suorat konjugaatit hydrolysoituvat suolistobakteerien vaikutuksesta etinyyliestradioliksi, joka voi imeytyä uudelleen, ja näin syntyy enterohepaattinen kierto. Etinyyliestradiolin ensisijainen metaboliareitti on CYP450-välitteinen hydroksylaatio, ja sen tärkeimmät metaboliitit ovat 2-OH-EE ja 2-metoksi-EE. 2-OH-EE metaboloituu edelleen kemiallisesti reaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

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

Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan 3–4 vuorokaudessa, ja seerumin lääkepitoisuus on tällöin noin 30–40 % korkeampi kuin kerta-annoksen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologisissa tutkimuksissa ei ole todettu muita kuin Daisynelle-tablettien hormonaalisen profiilin perusteella selittyviä vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Perunatärkkelys
Steariinihappo
All-*rac*-alfatokoferoli (E307)
Laktoosimonohydraatti
Povidoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Daisynelle 150 mikrog/20 mikrog tabletti: 30 kuukautta
Daisynelle 150 mikrog/30 mikrog tabletti: 3 vuotta

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

21 tabletin PVC/Al-läpipainopakkaus, saatavilla 1 x 21, 3 x 21 ja 6 x 21 tablettia sisältävissä pakkauksissa. Jokainen läpipainopakkaus on pakattu alumiini/polyetyleni pussiin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C,
3400 Hillerød
Tanska
Puh. +45 48 10 88 10
Sähköposti: info@stragen.dk

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

150 mikrog/20 mikrog: 27441
150 mikrog/30 mikrog: 27442

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.04.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.06.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daisynelle 150 mikrog/20 mikrog tabletter

Daisynelle 150 mikrog/30 mikrog tabletter

Desogestrel/etinylestradiol

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller

0,15 milligram desogestrel (= 150 mikrogram)

0,02 milligram etinylestradiol (= 20 mikrogram).

Varje tablett innehåller

0,15 milligram desogestrel (= 150 mikrogram)

0,03 milligram etinylestradiol (= 30 mikrogram).

Hjälpämne med känd effekt:

Innehåller 68,55 mg laktos (i form av laktosmonohydrat).

Innehåller 68,54 mg laktos (i form av laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vita, bikonvexa, runda tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oralt antikonceptionsmedel.

Vid beslut att förskriva Daisynelle ska den enskilda patientens befintliga riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), samt risken för VTE med Daisynelle jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Hur man tar Daisynelle

Tabletterna måste tas dagligen i rätt ordning enligt förpackningen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Kvinnan ska ta en tablett varje dag under 21 dagar. Nästa karta påbörjas sedan efter 7 tablettfria dagar. Under tablettuppehållet får kvinnan i allmänhet en menstruationsliknande bortfallsblödning. Den startar vanligtvis 2-3 dagar efter den sista tabletten och kan fortsätta även efter att nästa karta har påbörjats.

Hur man börjar med Daisynelle

Ingen hormonell metod har använts under föregående cykel (den senaste månaden)

Daisynelle bör sättas in på den första dagen av kvinnans menstruation (alltså på den första blödningsdagen). Det går även att börja dag 2-5, men i så fall rekommenderas användning av kompletterande skydd med en barriärmetod under de första 7 dagarna.

Byte från en annan kombinerad hormonell preventivmetod (kombinerade p-piller, vaginalring eller p-plåster)

Den första tabletten av Daisynelle bör tas dagen efter den sista aktiva tabletten av det kombinerade p-piller som kvinnan använt tidigare, dock aldrig senare än dagen efter det normala tablettuppehållet eller dagen efter den sista placebotabletten av det tidigare p-pillret.

Om vaginalring eller p-plåster har använts tidigare ska kvinnan helst börja använda Daisynelle samma dag som uttag/borttag sker, dock aldrig senare än den dag då användningen av en ny ring eller ett nytt plåster skulle ha påbörjats.

Byte från en gestagenmetod (tabletter, injektion, implantat eller hormonspiral)

Kvinnan kan byta från tabletter med enbart gestagen till Daisynelle vilken dag som helst. Vid byte från implantat eller hormonspiral ska Daisynelle påbörjas samma dag som implantatet/spiralen tas ut. Vid byte från ett injektionspreparat ska Daisynelle påbörjas på den dag då nästa injektion skulle ha getts. I samtliga fall ska kvinnan rekommenderas att använda kompletterande barriärmetod, t.ex. kondom, de första 7 dagarna.

Efter abort i första trimestern

Kvinnan kan börja med Daisynelle på samma dag som aborten. Om hon gör det behövs inget kompletterande skydd.

Efter förlossning eller abort i andra trimestern

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Kvinnan rekommenderas att börja med Daisynelle på dag 21 till 28 efter förlossning eller efter abort i andra trimestern. Vid senare start rekommenderas kvinnan att använda en kompletterande barriärmetod de första 7 dagarna av tablettintaget. Om kvinnan redan har haft samlag efter förlossning/abort i andra trimestern måste man utesluta graviditet innan hon börjar använda Daisynelle, eller invänta den första menstruationen.

Glömda tabletter

Om det har gått högst 12 timmar sedan tabletten skulle ha tagits är skyddet mot graviditet inte nedsatt. Tabletten bör tas omedelbart när kvinnan kommer på att hon glömt den, och nästa tablett tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

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

1. Inget tablettuppehåll får någonsin överskrida 7 dagar.
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarialaxeln

I enlighet med detta kan följande råd användas i allmän praxis:

Vecka 1

Den senast glömda tabletten ska tas så snart som kvinnan kommer ihåg, även om det innebär att hon får ta två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna på ordinarie tidpunkt. En barriärmetod, till exempel kondom, bör användas de närmaste 7 dagarna. Om kvinnan har haft samlag under de föregående 7 dagarna kan graviditet inte uteslutas. Ju fler tabletter som glömts och ju närmare före tablettuppehållet, desto större är risken för graviditet.

Vecka 2

Den senast glömda tabletten ska tas så snart som kvinnan kommer ihåg, även om det innebär att hon får ta två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna på ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att tabletterna tagits vid rätt tidpunkt de föregående 7 dagarna behövs inget ytterligare skydd. Om så inte är fallet eller om hon har glömt mer än 1 tablett bör kompletterande skydd användas under 7 dagar.

Vecka 3

Risken för minskat graviditetsskydd är överhängande eftersom det 7 dagar långa tablettuppehållet är så nära förestående.

Genom att justera schemat för tablettintaget går det dock att förhindra att skyddseffekten minskar. Om något av följande två alternativ används behövs därför inget extra skydd, förutsatt att alla tabletter har tagits på rätt tid under de 7 dagarna precis före den glömda tabletten. Om så inte är fallet bör kvinnan använda det första alternativet och extra skydd bör användas även under de kommande 7 dagarna.

1 Den senast glömda tabletten ska tas så snart som kvinnan kommer ihåg, även om det innebär att hon får ta två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna på ordinarie tidpunkt. Nästa tablettkarta måste sedan påbörjas så snart den pågående tablettkartan har tagit slut, dvs. inget tablettuppehåll görs mellan kartorna. Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän hela den andra tablettkartan har tagits, men oregelbundna blödningar i form av stänklödning eller genombrottsblödning kan uppträda under de dagar då hon tar tabletter.

2. Kvinnan kan också rådas att avbryta tablettintaget från den aktuella tablettkartan. I sådana fall gör hon ett tablettuppehåll på högst 7 dagar (inklusive de dagar hon glömt tabletter) och fortsätter därefter med nästa tablettkarta.

Om kvinnan har glömt att ta tabletter och sedan inte får någon bortfallsblödning under det första normala tablettuppehållet, kan graviditet inte uteslutas.

Försiktighetsåtgärder vid kräkningar eller svår diarré

Om kräkningar eller svår diarré uppstår inom 3-4 timmar efter tablettintag kan absorptionen av hormonerna i tabletten försämrats. Därför ska försiktighetsåtgärderna vid glömda tabletter i avsnitt 4.2 tillämpas. Om kvinnan inte vill ändra sitt tablettschema så måste hon ta en eller flera extratabletter från en annan karta.

Hur man skjuter upp bortfallsblödningen

För att skjuta upp en bortfallsblödning (menstruation) ska kvinnan fortsätta direkt med en ny blisterförpackning (tablettkarta) av Daisynelle, utan tablettuppehåll. Förskjutningen kan göras så länge kvinnan önskar fram till slutet av den andra tablettkartan. Under förskjutningsperioden kan kvinnan få genombrottsblödning eller stänklödning. Det ordinarie intaget av Daisynelle ska sedan återupptas efter det vanliga tablettuppehållet på 7 dagar.

Om kvinnan vill byta startdag för bortfallsblödningen kan hon instrueras att förkorta nästkommande tablettuppehåll med så många dagar som hon önskar. Ju kortare tablettuppehåll, desto större är risken att kvinnan inte får någon bortfallsblödning och att hon får genombrottsblödning eller stänklödning under nästa tablettkarta (på samma sätt som vid uppskjuten bortfallsblödning).

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt av desogestrel hos ungdomar under 18 år har inte studerats. Det finns inga tillgängliga kliniska uppgifter.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd skulle uppträda för första gången vid användning av kombinerade p-piller, ska behandlingen avbrytas:

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - Venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på VTE (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
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi
- Förekomst av pankreatit eller anamnes på pankreatit om den varit associerad med svår hypertriglyceridemi
- Förekomst av eller anamnes på allvarlig leversjukdom så länge levervärderna inte har normaliserats
- Förekomst av eller anamnes på levertumör (benign eller malign)
- Känd eller misstänkt könshormonberoende malignitet (t.ex. i genitalorganen eller bröstet)
- Odiagnostiserad vaginalblödning
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Daisynelle är kontraindicerad vid samtidig behandling med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

1. Cirkulatoriska rubbningar

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan bör lämpligheten i att använda Daisynelle diskuteras med kvinnan.

Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången ska kvinnan rådås att ta kontakt med sin läkare, som då beslutar om användningen behöver avbrytas.

Risk för venös tromboembolism (VTE)

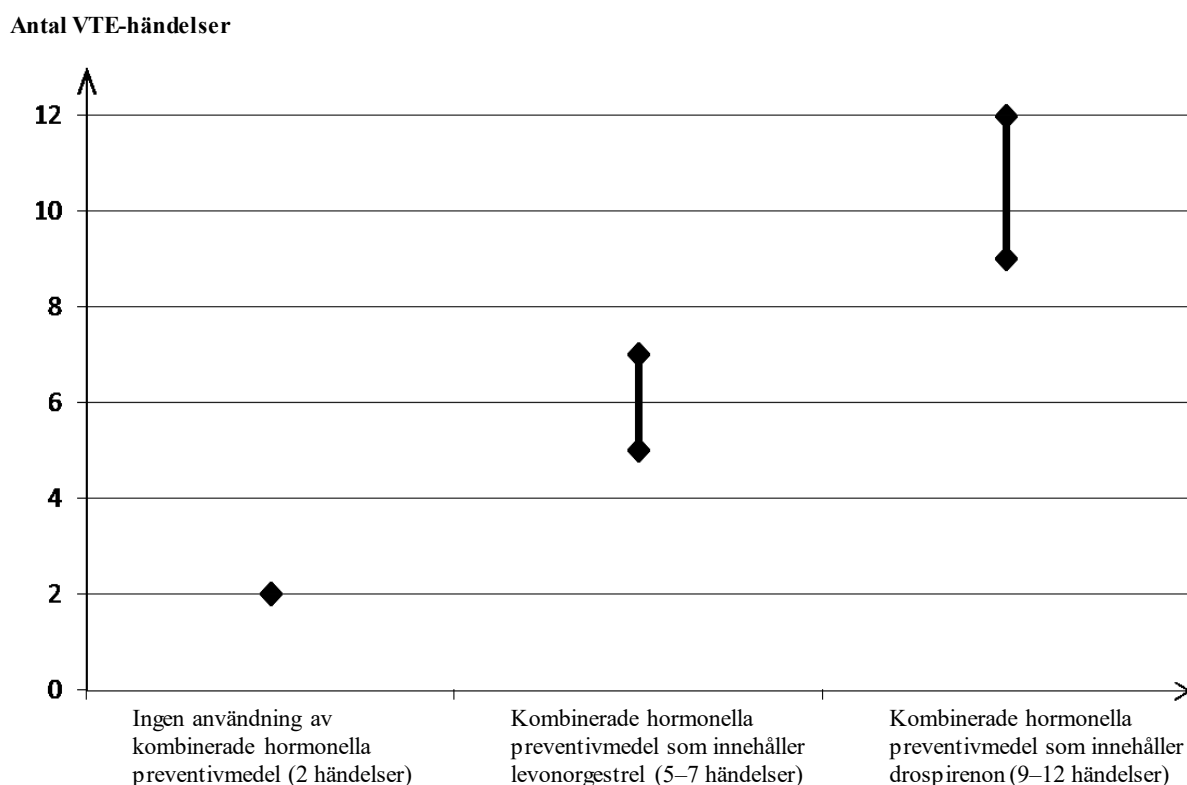
- Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimant eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. För andra produkter som t.ex. Daisynelle kan risken vara dubbelt så stor. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska endast tas efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon är medveten om risken för VTE med Daisynelle, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken och att VTE-risken är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belegg för att risken ökar när ett kombinerat hormonellt preventivmedel börjar användas på nytt efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**
- Bland kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en ettårsperiod. Hos den enskilda kvinnan kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).
- Man uppskattar³ att bland 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande desogestrel kommer mellan 9 och 12 kvinnor att utveckla en VTE under en ettårsperiod. Detta kan jämföras med cirka 6⁴ kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

³ Dessa förekomster uppskattades från samtliga epidemiologiska studiedata med hjälp av relativa risker för de olika produkterna jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

⁴ Genomsnittsintervallet är på 5-7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med icke-användning på cirka 2,3 till 3,6.

- 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.

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år



I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats i andra blodkärl hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel, 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).

Daisyntelle 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 nytta-riskförhållandet 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 ²)	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

Anm: tillfällig immobilisering, inklusive flygresor >4 timmar, kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer.	remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om Daisynelle inte har satts ut i förväg.
Förekomst i familjen (venös tromboembolism hos syskon eller förälder speciellt i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en arvetä 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 över 35 år

Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer eller ytlig tromboflebit 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 rådask att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- ensidig 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 andfäddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemoptyx
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. andfäddhet 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 blåmissfärgning av en extremitet.

Om ocklusion 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 också 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.

Riskfaktorer 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). Daisynelle 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 nytta-riskförhållandet anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Risikfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt över 35 år
Rökning	Kvinnor bör rekommenderas att inte röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka bör starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar avsevärt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Förekomst i familjen (arteriell tromboembolism hos syskon eller förälder speciellt 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, hyperhomocysteine mi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen 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 anfall.

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 kvävningkänsla
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfäddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

2. Tumörer

- Vissa epidemiologiska studier tyder på att långtidsanvändning av kombinerade p-piller utgör en riskfaktor för att utveckla cervixcancer, men det råder fortfarande oenighet om i vilken utsträckning dessa fynd beror på sexuella beteenden och andra faktorer, som humant papillomvirus (HPV).
- I en metaanalys från 54 epidemiologiska studier rapporterades en något ökad relativ risk (RR=1,24) för att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under 10 år efter avslutad behandling. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 år, är det ökade antalet fall av diagnostiserad bröstcancer hos

dem som använder eller nyligen har använt p-piller litet jämfört med den totala risken för att få bröstcancer. Dessa studier ger inget bevis om orsakerna. Det observerade mönstret av ökad risk kan bero på en tidigare diagnos hos p-pilleranvändare, en biologisk effekt av p-pillren eller en kombination av båda. Bröstcancer som diagnostiserats hos dem som någon gång använt p-piller tenderade att vara mindre avancerade än hos dem som aldrig använt p-piller.

- I sällsynta fall har benigna levertumörer, och i ännu mer sällsynta fall maligna levertumörer, rapporterats hos kvinnor som använder p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande inre blödningar. Därför ska levertumör övervägas som differentialdiagnos vid kraftig abdominell smärta, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

Eventuella myom i livmodern kan bli större eller mindre efter administrering av kombinerade p-piller.

3. Övriga tillstånd

- Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller hereditet för detta, kan löpa en ökad risk att få pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.
- Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevant höjning ovanligt. Endast i dessa sällsynta fall är det motiverat att omedelbart avbryta behandlingen med kombinerade p-piller. Något samband mellan användning av kombinerade p-piller och klinisk hypertoni har inte kunnat fastställas. Om kombinerade p-piller används av en patient med befintlig hypertoni och blodtrycksvärdena är konstant förhöjda, eller om en signifikant blodtrycksökning inte svarar tillräckligt på blodtryckssänkande behandling, måste det kombinerade p-pillret sättas ut. När det bedöms lämpligt kan behandlingen med p-piller återupptas om blodtrycket normaliserats med blodtrycksmedicinering.
- Följande tillstånd har rapporterats kunna uppstå eller förvärras såväl under graviditet som under användning av kombinerade p-piller, men bevisen för samband med p-pilleranvändning är ofullständiga: gulsot och/eller klåda i samband med kolestas, bildning av gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otoskleros-relaterad hörselnedsättning.
- Exogena estrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.
- Akuta eller kroniska rubbningar i leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta behandlingen med p-piller tills levervärdena har normaliserats. Recidiv av kolestatisk gulsot och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare uppträtt under graviditet eller under tidigare användning av könshormoner innebär att behandlingen med p-piller ska avbrytas.
- Även om kombinerade p-piller har en effekt på den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, finns inga bevis för att man behöver ändra den terapeutiska regimen hos diabetiker som använder kombinerade p-piller. Kvinnor med diabetes ska emellertid observeras noggrant när de använder kombinerade p-piller.
- Försämring av endogen depression, epilepsi, Crohns sjukdom och ulcerös kolit har associerats med användning av kombinerade p-piller.
- Kloasma kan ibland uppträda, framför allt hos kvinnor som har haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med en tendens till kloasma ska undvika solbestrålning och ultraviolett strålning när de använder kombinerade p-piller.
- 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 rådats att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Daisynelle innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Läkarundersökning/konsultation

Innan användning av Daisynelle påbörjas eller återupptas ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska mätas 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 trombosor, inklusive risken med Daisynelle 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 kombinerade p-piller inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Minskad effekt

Effekten av p-piller kan minska i samband med t.ex. glömda tabletter (se avsnitt 4.2), vid gastrointestinala besvär (se avsnitt 4.2) eller vid samtidigt intag av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Försämrad cykelkontroll

Alla kombinerade p-piller kan ge oregelbundna blödningar (stänklödning eller genombrottsblödning), speciellt under de första månaderna av behandlingen. Därför är en utvärdering av oregelbundna blödningar meningsfull först när kvinnan använt p-piller under cirka 3 månader.

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår eller om de debuterar efter tidigare regelbundna cykler, bör man överväga icke-hormonella orsaker och vidta lämpliga diagnostiska åtgärder för att utesluta malignitet eller graviditet. Det kan innebära provtagning från livmodern.

Hos en del kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under tablettuppehållet. Om kvinnan tagit p-pillren enligt instruktionerna i avsnitt 4.2, är det inte troligt att hon är gravid. Om kvinnan inte använt p-pillren enligt instruktionerna innan den första uteblivna bortfallsblödningen eller om två bortfallsblödningar uteblir efter varandra, måste man utesluta graviditet innan behandlingen kan fortsätta.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: produktresuméerna för andra läkemedel som används samtidigt som oralt antikonceptionsmedel ska kontrolleras för att identifiera potentiella interaktioner.

Effekter av andra läkemedel på Daisynelle

Interaktioner kan inträffa med läkemedel och (traditionella) växtbaserade läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, speciellt cytokrom P450 enzymer (CYP), vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner, som kan leda till genombrottsblödningar och/eller graviditet.

Behandlingsstrategi

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses generellt inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktion kvarstå under ca 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel eller (traditionella) växtbaserade läkemedel ska temporärt använda sig av en barriärmetod eller en annan form av preventivmedel som komplement till Daisynelle. Barriärmetod måste användas under hela den tid då läkemedlet intas samt under 28 dagar efter avslutad behandling.

Långtidsbehandling

Hos kvinnor på långtidsbehandling med enzyminducerande aktiva substanser, rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod som inte påverkas av enzyminducerande läkemedel.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

Substanser som ökar clearance av Daisynelle (enzyminduktion) (minskad effekt av kombinerade p-piller på grund av enzyminduktion) t.ex. fenytoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin, vissa HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (t.ex. efavirenz och nevirapin) och möjligen också oxkarbazepin, topiramat, rifabutin, felbamat, griseofulvin samt läkemedel som innehåller johannesört.

Substanser med varierande effekter på clearance av kombinerade p-piller:

Vid samtidig administrering med hormonella preventivmedel, kan många kombinationer av HIV-proteashämmare (t.ex. nelfinavir) och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (t.ex. nevirapin), öka eller minska plasmakoncentrationerna av gestagener, inklusive etonogestrel, den aktiva metaboliten av desogestrel, eller östrogen. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevanta i vissa fall.

Därför ska produktresuméerna för samtidigt administrerade HIV/HCV läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. I tveksamma fall ska tillägg av barriärmetod användas av kvinnor som behandlas med proteashämmare eller ickenukleosida omvänt transkriptashämmare.

Substanser som minskar clearance av Daisynelle (enzymhämmare)

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är fortfarande okänd.

Samtidig administrering av starka (t.ex. ketokonazol, itraconazol) eller måttliga (t.ex. flukonazol). CYP3A4-hämmare kan öka serumkoncentrationer av gestagener, inklusive etonogestrel, den aktiva metaboliten av desogestrel.

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

Troleandomycin kan öka risken för intrahepatisk kolestas vid samtidigt intag av kombinerade p-piller.

Effekter av Daisynelle på andra läkemedel

Orala antikonceptionsmedel kan interagera med metabolismen av andra aktiva substanser.

Således kan plasma- och vävnadskoncentrationen av andra aktiva substanser antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

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

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 patienter som behandlas med desogestrel/etinylestradiol byta till ett alternativt preventivmedel (t.ex. endast gestagen-innehållande preventivmedel eller icke hormonella metoder) innan dessa behandlingar påbörjas. Behandling med etinylestradiol/desogestrel kan påbörjas igen 2 veckor efter att dessa kombinationsbehandlingar avslutats.

Laboratorie tester

Användning av steroidhormoner som ingår i preventivmedel kan påverka vissa laboratorieparametrar, inklusive biokemiska parametrar för lever-, tyreoida-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av bärarproteiner, t ex kortikosteroidbindande globulin och lipid/lipoproteinfractioner, parametrar för kolhydratmetabolismen och parametrar för koagulation och fibrinolys. Dessa förändringar ligger vanligtvis inom normalområdet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Daisynelle ska inte användas under graviditet.

Om kvinnan blir gravid under användning av Daisynelle ska behandlingen snarast avbrytas.

Omfattande epidemiologiska studier har dock inte visat några negativa effekter eller skador på foster när kvinnor använt kombinerade p-piller innan de blivit gravida. Inte heller har man sett några teratogena effekter när kvinnor av misstag behandlats med kombinerade p-piller i tidig graviditet.

Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller, eftersom de kan reducera mängden bröstmjök och även påverka dess sammansättning. Därför ska kombinerade p-piller i allmänhet inte användas förrän den ammande kvinnan helt har avvant barnet. Små mängder av hormoner och/eller metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken vid användning av kombinerade p-piller. Dessa mängder kan påverka barnet.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden bör beaktas när behandlingen med Daisynelle återupptas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Daisynelle har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och att använda maskiner

4.8 Biverkningar

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och tromboemboliska händelser, t.ex. myokardieinfarkt, 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.

Möjliga relaterade biverkningar som har rapporterats hos användare av Daisynelle eller kombinerade hormonella preventivmedel i allmänhet anges i tabellen nedan. Alla biverkningar listas enligt organklass och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$) vanliga ($\geq 1/100$ till $> 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($< 1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem \ MedDRA-frekvens	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)>	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer				Vaginal kandidos	
Immunsystemet				Överkänslighet	Förvärring av symtom på ärftligt eller förvärvat angioödem
Metabolism och nutrition			Vätskeretention		
Psykiska störningar		Nedstämdhet Humörförändring	Minskad libido	Ökad libido	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel Nervositet	Migrän		
Ögon				Svårighet att använda kontaktlinser	
Öron och balansorgan			Otoskleros		
Blodkärl			Hypertoni	Venös tromboembolism, Arteriell tromboembolism	
Magtarmkanalen		Illamående, buksmärta	Kräkningar		
Hud och subkutan vävnad		Akne	Hudutslag Urtikaria	Erythema nodosum Erythema multiforme Klåda Alopeci	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Oregelbunden blödning	Utebliven bortfallsblödning Ömhet i bröstet Smärta i bröstet Mellanblödning	Bröstförstoring	Vaginal flytning Sekretion från bröstet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Viktökning			

Följande allvarliga biverkningar som har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller diskuteras i avsnitt 4.4:

- Venösa tromboemboliska händelser
- Arteriella tromboemboliska händelser
- Hypertoni
- Levertumörer
- Uppkomst eller försämring av tillstånd där samband med kombinerade p-piller inte har kunnat fastställas: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, migrän, endometrios, uterint myom, porfyri, generaliserad lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams korea, hemolytiskt uremiskt syndrom, kolestatisk gulsot
- Kloasma.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporter om allvarliga, skadliga effekter vid överdos. Symtomen som kan uppträda är: illamående, kräkningar samt lätt vaginalblödning hos unga flickor. Det finns ingen antidot och behandlingen är symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hormonella antikonceptionella medel för systemisk användning, gestagener och estrogener, ATC-kod G03AA09

Den preventiva effekten av kombinerade p-piller baseras på olika mekanismer varav den viktigaste är ovulationshämning och förändring av cervixsekretet. Utöver skyddet mot graviditet har kombinerade p-piller flera andra positiva egenskaper, vilka tillsammans med de negativa egenskaperna (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet samt 4.8 Biverkningar) ska beaktas vid val av preventivmetod. Menstruationscyklerna blir mer regelbundna och menstruationerna blir ofta mindre smärtsamma och blödningsmängden minskar. Det senare kan resultera i minskad förekomst av järnbristanemi. I den största multicenterstudien (n=23 258 cykler) uppskattades okorrigerat Pearl Index till 0,1 (95 %-konfidensintervall 0,0-0,3). Dessutom rapporterade 4,5 % av kvinnorna utebliven bortfallsblödning och 9,2 % rapporterade förekomst av oregelbundna blödningar efter 6 behandlingscykler.

Daisynelle är ett kombinerat p-piller med etinylestradiol och gestagenet desogestrel.

Etinylestradiol är ett välkänt syntetiskt östrogen.

Desogestrel är ett syntetiskt gestagen. Efter oral administrering har det en kraftfull ägglossningshämmande effekt.

Användning av kombinerade högdoserade p-piller (50 µg etinylestradiol) har visats minska risken för endometrie-cancer och ovarialcancer. Om detta även gäller för kombinerade lågdos p-piller är ännu inte bekräftat.

Pediatrik population

Effekt och säkerhet har inte studerats hos ungdomar under 18 år.

11552/11553

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Desogestrel

Absorption

Efter oral administration av Daisynelle absorberas desogestrel snabbt och omvandlas till 3-keto-desogestrel. Maximal serumkoncentration uppnås efter cirka 1,5 timme. Biotillgängligheten av 3-keto-desogestrel är 62-81 %.

Distribution

3-keto-desogestrel binds till 95,5-99 % till serumalbumin och sexualhormonbindande globulin (SHBG). Den SHBG-ökning som induceras av etinylestradiol påverkar både mängden bindningar och distributionen av 3-keto-desogestrel i plasmaproteinerna. Till följd av detta ökar koncentrationen av 3-keto-desogestrel långsamt under behandlingen tills steady-state uppnås inom 3-13 dagar.

Metabolism Fas-I-metabolismen av desogestrel innefattar cytokrom P-450-katalyserad hydroxylering och efterföljande dehydrogenering vid C3. Den aktiva metaboliten av 3-keto-desogestrel minskar ytterligare och degraderingsprodukterna konjugeras till sulfat och glukuronider. Djurstudier tyder på att den enterohepatiska cirkulationen inte har någon relevans för den gestagena effekten hos desogestrel.

Eliminering

3-keto-desogestrel elimineras med en genomsnittlig halveringstid på cirka 31 timmar (24-38 timmar), och plasmaclearance varierar mellan 5,0-9,5 l/timme. Desogestrel och dess metaboliter elimineras via urin och avföring, i form av antingen fria steroider eller konjugat. Förhållandet mellan eliminering i urin och avföring är 1:5. 1.

Steady-state-förhållanden

Vid steady-state-nivå har serumnivåerna av 3-keto-desogestrel ökat två- till trefaldigt.

Etinylestradiol

Absorption

Etinylestradiol absorberas snabbt och högsta serumkoncentration uppnås efter 1,5 timme. Den absoluta biotillgängligheten är 60 % vilket är ett resultat av presystemisk konjugering och första passage-metabolism. Ytan under kurvan (AUC) och Cmax kan förväntas öka något med tiden.

Distribution

Etinylestradiol är till 98,8 % bundet till plasmaproteiner, nästan enbart albumin.

Metabolism

För etinylestradiol sker presystemisk konjugering i såväl slemhinnan i tunntarmen som i levern. Hydrolys av direktkonjugaten av etinylestradiol med hjälp av tarmfloran ger etinylestradiol som kan återabsorberas, och därmed upprättas en enterohepatisk cirkulation. Den primära metaboliseringsvägen för etinylestradiol är cytokrom P-450-medierad hydroxylering där de primära metaboliterna är 2-OH-EE och 2-metoxi-EE.

2-OH-EE metaboliseras ytterligare till kemiskt reaktiva metaboliter.

Eliminering

Etinylestradiol elimineras ur plasma med en halveringstid på cirka 29 timmar (26-33 timmar), och plasmaclearance varierar mellan 10-30 l/timme. Konjugaterna av etinylestradiol och dess metaboliter utsöndras via urin och avföring (i förhållandet 1:1).

Steady-state-förhållanden

Steady-state-nivå uppnås efter 3-4 dagar, då serumnivåerna är 30-40 % högre än efter administrering av en singeldos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier har inte visat några andra effekter än de som kan förklaras av hormonprofilen för Daisynelle.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

potatisstärkelse
stearinsyra
all-rac - α -tokoferol (E 307)
laktosmonohydrat
providon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

Daisynelle 150 mikrog/20 mikrog tabletter: 30 månader
Daisynelle 150 mikrog/30 mikrog tabletter: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Det här läkemedlet kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning PVC/aluminiumfolie med 21 tabletter i förpackningar om 1 x 21, 3 x 21 respektive 6 x 21 tabletter. Varje karta är förpackad i en påse av aluminium/polyeten.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använd produkt och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
DK-3400 Hillerød
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

150 mikrog/20 mikrog: 27441
150 mikrog/30 mikrog: 27442

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.04.2011

11552/11553

Datum för förnyat godkännande: 30.06.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.10.2022