

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Darcy 150 mikrog/30 mikrog tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 150 mikrogrammaa (0,15 mg) desogestreelia ja 30 mikrogrammaa (0,03 mg) etinyyliestradiolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 66,3 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, toisella puolella painatus ”DT” ja toisella puolella ”EE2”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Miten Darcy-tabletteja otetaan*

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kera. Tabletteja otetaan yksi päivässä 21 perättäisen päivän ajan. Ennen uuden pakkauksen aloittamista pidetään tablettien ottamisessa 7 päivän tauko, jonka aikana tulee tyhjennysvuoto. Vuoto alkaa yleensä 2–3 päivän kuluttua viimeisen tabletin ottamisesta ja saattaa kestää seuraavan pakkauksen aloittamiseen saakka.

*Darcy-tablettien käytön aloittaminen*

*Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä (kuluneen kuukauden aikana)*

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

*Vaihto yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytablettista, emätinrenkaasta tai ehkäisylaastarista)*

Darcy-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen viimeisen vaikuttavaa ainetta sisältävän tabletin ottoa seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen tavanomaista tablettitaukoa tai lumetablettijaksoa seuraavana

päivänä. Jos on käytetty emätinrengasta tai ehkäisyalaastaria, Darcy-tablettien käyttö tulee aloittaa mieluiten poistamispäivänä, mutta viimeistään silloin kun seuraava emätinrengas tai ehkäisyalaastari olisi otettu käyttöön.

*Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (progestiinipilleri, injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä (IUS)*

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

*Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*

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

*Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*

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

Imetys, ks. kohta 4.6.

### **Tabletin unohtaminen**

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 12 tuntia**, valmisteen ehkäisyteho ei ole heikentynyt.

Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **yli 12 tuntia**, valmisteen ehkäisyteho voi olla heikentynyt.

Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

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

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

### **Viikko 1**

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

### **Viikko 2**

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

### **Viikko 3**

Valmisteen ehkäisyteho on uhattuna, koska tablettitauko on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla annostusta. Alla olevien ohjeiden mukaan toimimalla lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos tabletteja ei ole otettu ohjeiden mukaan, käyttäjää on neuvottava toimimaan alla olevan ensimmäisen ohjeen mukaan ja käyttämään lisäksi jotain estemenetelmää seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan heti, kun käytössä olevan pakkauksen tabletit loppuvat, niin että tablettien ottamisen väliin ei jää taukoa. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Tablettien ottaminen käytössä olleesta pakkauksesta voidaan myös lopettaa. Tällöin tulee pitää 7 päivän tablettitauko, mukaan lukien ne päivät, jolloin tabletit on unohtettu ottaa, ja sen jälkeen aloitetaan tablettien ottaminen uudesta läpipainopakkauksesta.

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

### **Ohjeet ruuansulatuselimistön häiriöiden varalle**

Jos esiintyy vakavia ruuansulatuselimistön häiriöitä (oksentelua tai ripulia), imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja lisäehkäisyä tarvitaan.

Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta, uusi (korvaava) tabletti tulee ottaa mahdollisimman pian. Jos mahdollista, uusi tabletti tulee ottaa 12 tunnin sisällä normaalista ottoajankohdasta. Jos aikaa on kulunut jo yli 12 tuntia, noudatetaan ohjeita, jotka on annettu kohdassa 4.2 ”Tabletin unohtaminen”. Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikatauluaan, hänen on otettava tarvittavat ylimääräiset tabletit toisesta läpipainopakkauksesta.

### **Kuukautisten siirtäminen**

Kuukautisia voidaan siirtää aloittamalla uusi Darcy-läpipainopakkaus heti edellisen loputtua ilman taukoa. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, kuitenkin enintään toisen pakkauksen loppumiseen saakka. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Darcyn säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan tavanomaisen 7 päivän tablettitauon jälkeen.

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

### *Pediatriset potilaat*

Desogestreenin turvallisuutta ja tehoa alle 18 –vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Suun kautta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

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

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- 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 laskimotromboemبولian 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 haimatulehdus, jos siihen on liittynyt vaikea hypertriglyseridemia
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt vaikea maksasairaus, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi.
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain.
- Todetut tai epäillyt maligniteetit, joihin sukupuolihormonit vaikuttavat (esim. sukupuolielinten tai rintojen maligniteetit).
- Kohdun limakalvon hyperplasia.
- Vaginaverenvuoto, jonka syytä ei ole selvitetty.
- Todettu tai epäilty raskaus.

Myös huomattavat tai useat laskimo- tai valtimotromboosien riskitekijät voivat olla ehkäisytablettien käytön kontraindikaatioita (ks. kohta 4.4.1).

Darcy-valmisteen samanaikainen käyttö ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Varoitukset

Darcy-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 Darcy-valmisteen käyttöä keskeyttää.

##### *1. Verenkiertohäiriöt*

Antikoagulanttihoidon (kumariinit) yhteydessä on aloitettava riittävä vaihtoehtoisen ehkäisyn käyttö antikoagulanttihoidon teratogeenisyyden vuoksi.

##### **Laskimotromboemبولian (VTE) riski**

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemبولian (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 Darcy-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienemmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Darcy-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden**

**aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.**

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

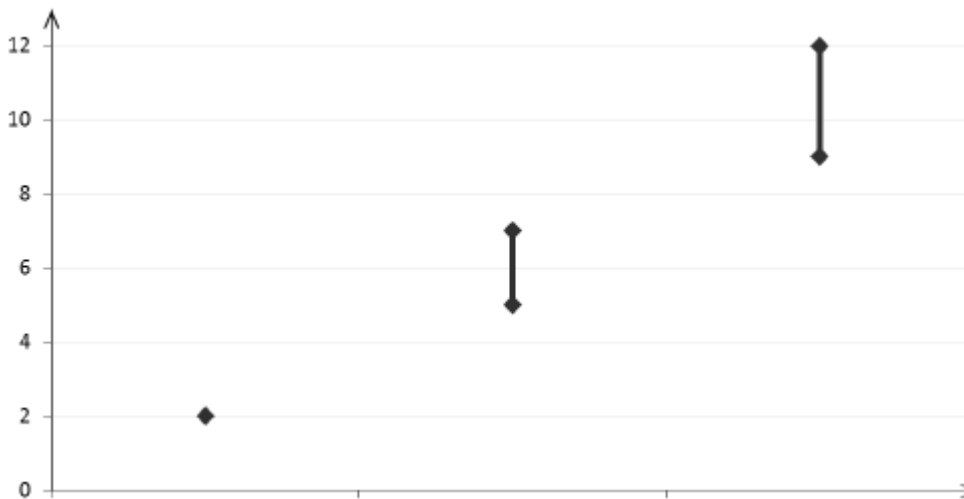
Arviolta<sup>1</sup> noin 9–12 naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät desogestreeliä sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreeliä sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6<sup>2</sup>.

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.

### VTE-tapausten määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana

VTE-tapausten määrä



Yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei käytetä (2 tapausta)

Levonorgestreeliä sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteen (5–7 tapausta)

Desogestreeliä sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteen (9–12 tapausta)

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

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

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

### **Laskimotromboemبولian riskitekijät**

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

Darcy-valmiste on vasta-aiheinen naisella, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava

huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

**Taulukko: Laskimotromboembolian (VTE) riskitekijät**

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <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  Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisy menetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi.  Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Darcy-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä

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

Laskimotromboembolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 "Raskaus ja imetys").

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

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

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

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

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea 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 yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön 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 yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Darcy-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, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

**Taulukko: Valtimotromboemboolian (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 ehkäisy menetelmää.
Korkea 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	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on

aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, alle 50-vuotiaana)	syitä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston häiritäytapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemiat, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

### **Valtimotromboemboolian (ATE) oireet**

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

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

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

Ohimenevät oireet viittaavat siihen, että tapahtuma on ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

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

### ***2. Kasvaimet***

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että pitkäaikainen yhdistelmäehkäisytablettien käyttö lisää kohdunkaulan syövän riskiä potilailla, joilla on ihmisen papilloomavirus (HPV) infektiota. Kuitenkin on vielä epäselvää, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät (esim. erot sukupuolikumppanien määrässä tai estemenetelmien käytössä).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien tämänhetkisten käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24) ja että tämä suurentunut riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön loputtua. Koska rintasyöpä on harvainen alle 40-vuotiailla naisilla, tällä hetkellä yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyövän kokonaisriskiin. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä kausaliteetista. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Käyttäjillä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömillä



diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu harvoin hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat aiheuttaneet hengenvaarallisia vatsaontelon sisäisiä verenvuotoja. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Endometriumsyövän ja munasarjasyövän riski on tavanomaista pienempi runsashormonisten yhdistelmäehkäisytablettien (50 µg etinyyliestradiolia) käyttäjillä. Ei ole vahvistettu, onko näin myös vähemmän hormoneja sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.

### *3. Muut tilat*

Hypertriglyseridemia tai sen esiintyminen suvussa voi suurentaa haimatulehduksen riskiä yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on tarpeen lopettaa vain näissä harvoissa tapauksissa. Jos aiempaan hypertension liittyy jatkuvasti kliinisesti merkittävästi kohonnut verenpaine yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana eikä verenpainelääkkeillä saavuteta riittävää vastetta, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä voidaan tarvittaessa jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole vakuuttavaa näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivimuodostus, porfyria, SLE, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhaminkorea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema, (perinnöllinen) angioedeema.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktiot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos raskausaikana ensi kertaa ilmennyt taiaiempiin sukupuolihormonien käyttöön liittynyt kolestaattinen keltaisuus ja/tai kutina uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin taigluukoosinsietoon, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävien naisten diabeteshoidonmuuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tuleekuitenkin seurata huolellisesti, erityisesti yhdistelmäehkäisytablettien käytön varhaisvaiheessa.

Endogeenisen masennuksen, epilepsian, Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen on raportoitu pahentuneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

Maksaläiskä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskäin taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen galaktoosi-intoleranssi, Lapp-laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

## **Lääkärintarkastus**

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

#### ALAT-arvon kohoaminen

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviriia sisältävillä lääkevalmisteilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvojen (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyliestradiolia sisältävää lääkevalmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

#### **Tehon heikkeneminen**

Esim. tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2), ruuansulatuselimistön häiriöt (ks. kohta 4.2) tai samanaikainen lääkitys (kohta 4.5.1) voivat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

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

#### **Syklikontrollin heikentyminen**

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

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

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

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

Huom. Samanaikaisesti käytettyjen lääkitysten lääketiedot on tarkistettava mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi.

##### *Muiden lääkkeiden vaikutukset Darcy-tabletteihin*

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkkeiden kanssa, mikä voi johtaa sukupuolihormonien puhdistuman suurenemiseen ja aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai johtaa ehkäisytehon heikentymiseen.

## Hoito

Entsyymi-induktio voidaan havaita jo muutaman hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio ilmenee yleensä muutaman viikon kuluessa. Lääkehoidon lopettamisen jälkeen entsyymi-induktio voi kestää noin 4 viikkoa.

### *Lyhytaikaishoito*

Jos potilas käyttää entsyymejä indusoivia lääkkeitä, yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi tulee käyttää tilapäisesti jotain estemenetelmää tai muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää on käytettävä samanaikaisen lääkehoidon koko keston ajan ja 28 päivän ajan hoidon loppumisen jälkeen.

Jos lääkehoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettipakkauksen tabletit, seuraava yhdistelmäehkäisytablettipakkaus on aloitettava heti edellisen pakkauksen jälkeen ilman tavanomaista tablettitaukoa.

### *Pitkäaikaishoito*

Pitkäaikaisesti maksaentsyymejä indusoivia lääkeaineita käyttäville naisille suositellaan jonkin muun luotettavan, ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä.

Seuraavia yhteisvaikutuksia on raportoitu kirjallisuudessa.

*Yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa suurettavat aineet (entsyymi-induktiosta johtuva yhdistelmäehkäisytablettien tehon heikentyminen), esim.*

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

*Lääkeaineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan*

Kun yhdistelmäehkäisytabletteja käytetään samanaikaisesti, monet HIV-proteasiinin estäjien ja ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät, myös HCV:n estäjiä sisältävät yhdistelmät, voivat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin pitoisuutta plasmassa. Joissain tapauksissa näiden muutosten nettovaikutus saattaa olla kliinisesti merkittävä.

Tästä syystä samanaikaisesti käytettävien HIV/HCV-lääkkeiden valmisteyhteenvedosta on varmistettava mahdolliset yhteisvaikutukset ja kaikki niihin liittyvät suositukset. Jos asian suhteen on epävarmuutta, proteasiinin estäjää tai ei-nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää käyttävien potilaiden on käytettävä lisäehkäisyä estemenetelmää.

*Desogestreeni/etinyyliestradiolin puhdistumaa pienentävät lääkeaineet (entsyymi-inhibiittorit)*

Entsyymi-inhibiittoreiden kanssa mahdollisesti esiintyvien yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ei vielä tunneta. Estrogeenin tai progestiinin (myös etonogestreenin) pitoisuudet seerumissa saattavat suurentua, jos samanaikaisesti käytetään vahvoja (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini) tai keskivahvoja (esim. flukonatsoli, diltiatseemi, erytromysiini) CYP3A4:n estäjiä.

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

*Darcy-tablettien vaikutukset muihin lääkkeisiin*

Ehkäisytabletit saattavat vaikuttaa muiden lääkkeiden metaboliaan. Siten lääkeainepitoisuudet plasmassa ja kudoksissa saattavat joko nousta (esim. siklosporiini) tai laskea (lamotrigiini).

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiriä ja dasabuviiriä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa ribaviriinin kanssa tai ilman saattaa suurentaa ALAT-arvon kohoamisen riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tästä syystä Darcy-valmistetta käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisymenetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisymenetelmään) ennen yhdistelmähoitoa

aloittamista kyseisillä lääkevalmisteilla. Darcy-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua yhdistelmähoiton päättymisestä.

#### Laboratoriokokeet

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

### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

#### Raskaus

Darcy-tabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana.

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

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

#### Imetys

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

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Darcy-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### 4.8 Haittavaikutukset

Kaikkien yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön voi liittyä emätinverenvuodon muutoksia etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Näitä voivat olla muutokset vuotofrekvenssissä (ei vuotoa, vuoto harvenee, tihenee tai on jatkuva), vuodon voimakkuudessa (vuoto vähenee tai lisääntyy) tai kestossa.

Desogestreeeli/etinyyliestradioli-valmisteiden tai yleensä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön mahdollisesti liittyvät haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa<sup>1</sup>.

Elinjärjestelmä	Yleinen ( $\geq 1/100$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, <1/100$ )	Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, <1/1\ 000$ )
<b>Infektiot</b>			emättimen kandidiaasi
<b>Immuunijärjestelmä</b>			yliherkkyysoireet
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		nesteretentio	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	masentunut mieliala, mielialanvaihteet	libidon heikkeneminen	libidon voimistuminen
<b>Hermosto</b>	päänsärky	heitehuimaus,	

		hermostuneisuus, migreeni	
<b>Silmät</b>			piilolinssien huono sieto
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			otoskleroosi
<b>Verisuonisto</b>		hypertensio	laskimo- tai valtimotromboembolia
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	pahoinvointi, vatsakipu	oksentelu, ripuli	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		ihottuma, urtikaria, akne	erythema nodosum, erythema multiforme, kutina, alopesia
<b>Sukupuolielimet ja Rinnat</b>	rintojen kipu ja aristus, epäsäännölliset vuodot	rintojen suureneminen, amenorrea, metrorragia	vuoto emättimestä ja rinnoista
<b>Tutkimukset</b>	painon nousu		painon lasku

<sup>1</sup> Taulukossa on käytetty soveltuvinta haittavaikutusta kuvaavaa MeDRA termiä (versio 8.0). Synonyymejä ja oireeseen liittyviä tiloja ei ole lueteltu mutta ne tulee myös ottaa huomioon.

#### *Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus*

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

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu esiintyneen seuraavia haittatapahtumia, joista on kerrottu enemmän kohdassa 4.4:

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

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

#### *Yhteisvaikutukset*

Muiden lääkkeiden (entsyymi-indusorien) yhteisvaikutukset ehkäisytablettien kanssa voivat aiheuttaa läpäsivuvuotoja ja/tai ehkäisytehon heikentymisen (ks. kohta 4.5).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Darcy-tablettien yliannostuksesta ei ole toistaiseksi kokemusta. Muiden yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvän kokemuksen perusteella mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidootia ei ole ja hoito on oireenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet

ATC-koodi: G03AA09

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja kohdunkaulan liman koostumuksen muuttuminen. Raskauden ehkäisyn lisäksi yhdistelmäehkäisytableteilla on useita myönteisiä vaikutuksia, joiden huomioon ottaminen negatiivisten vaikutusten (ks. 4.4 Varoitukset ja 4.8 Haittavaikutukset) ohella voi olla hyödyllistä ehkäisymenetelmää valittaessa. Kuukautiskierto on säännöllisempi, kuukautisten yhteydessä on vähemmän kipuja ja vuoto on vähäisempää. Vuodon niukentuminen voi vähentää raudanpuutoksen esiintymistä. Suurimmassa monikeskustutkimuksessa (n = 23 258 kiertoa) korjaamattoman Pearl-indeksin arvioitiin olevan 0,1 (95 % luottamusväli 0,0–0,3). Lisäksi 4,5 % naisista ilmoitti tyhjennysvuodon poisjäämistä ja 9,2 % epäsäännöllisiä vuotoja 6 hoitokierron jälkeen.

Darcy on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja desogestreliekeltarauhashormonia. Etinyyliestradioli on tunnettu synteettinen estrogeeni. Desogestreeeli on synteettinen keltarauhashormoni. Oraalisen annon jälkeen sillä on voimakas ovulaatiota estävä vaikutus. Suuriannoksia yhdistelmäehkäisytabletteja (50 mikrog etinyyliestradiolia) käytettäessä kohdun limakalvosyövän ja munasarjasyövän riski pienenee. Pieniannoksisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden osalta tämä on vielä vahvistamatta.

#### Pediatriset potilaat

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

### **5.2 Farmakokineetiikka**

#### *Desogestreeeli*

##### Imeytyminen

Darcy-valmisteen oraalisen annon jälkeen desogestreeeli imeytyy nopeasti ja muuttuu 3-keto-desogestreeeliksi. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5 tunnin jälkeen. 3-keto-desogestreeelin absoluuttinen biologinen 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 pitoisuuden suureneminen vaikuttaa sekä 3-keto-desogestreelin sitoutumismäärään että sen jakautumiseen plasman proteiineissa. Tämän seurauksena 3-keto-desogestreelin pitoisuus kohoaa hitaasti hoidon aikana, kunnes vakaa tila saavutetaan 3 –13 päivässä.

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

### Vakaa tila

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

### *Etinyyliestradioli*

#### Imeytyminen

Etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1,5 tunnin jälkeen. Presysteemisen konjugaation ja alkureitin metabolian vuoksi absoluuttinen hyötyosuus on 60 %. Pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) ja C<sub>max</sub>-arvon voidaan odottaa suurenevan 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 uudestaan, ja näin syntyy enterohepaattinen kierto. Etinyyliestradiolin ensisijainen metaboliareitti on sytokromi-P450-välitteinen hydroksylaatio, ja sen tärkeimmät metaboliitit ovat 2-OH-EE ja 2-metoksi-EE. 2-OH-EE metaboloituu edelleen kemiallisesti reaktiivisiksi metaboliiteiksi.

### Eliminaatio

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

Prekliinisissä tutkimuksissa ei ole tullut esille riskiä ihmisille, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteita käytetään suositusten mukaisesti. Tämä perustuu tavanmukaisiin tutkimuksiin toistuvien annosten toksisuudesta, genotoksisuudesta, karsinogeenisyydestä ja lisääntymistoksisuudesta. Sukupuolisteroidit voivat kuitenkin kiihdyttää eräiden hormoniriippuvaisten kudosten ja kasvainten kasvua.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin:

Laktoosimonohydraatti  
All-rac- $\alpha$ -tokoferoli (E 307)  
Povidoni K30  
Kolloidinen, vedetön piidioksidi  
Talkki (E 553b)  
Maissitärkkelys  
Steariinihappo  
Magnesiumstearaatti (E 470b).

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E 464)  
Titaanidioksidi (E 171)  
Makrogoli/PEG 400.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC-läpipainopakkaus kirkkaasta läpinäkyvästä PVC:stä ja kuvioimattomasta alumiinisesta päällyysfoliosta, pakattuna alumiiniseen pussiin.  
PVC/Aclar/Al-läpipainopakkaus kirkkaasta PVC/Aclar-kalvosta ja kuvioimattomasta alumiinisesta päällyysfoliosta, pakattuna alumiiniseen pussiin  
PVC-läpipainopakkaus kirkkaasta läpinäkyvästä PVC:stä ja alumiinisesta päällyysfoliosta, jossa molemmilla puolilla painatus, pakattuna alumiiniseen pussiin.  
PVC/Aclar-läpipainopakkaus kirkkaasta PVC/Aclar-kalvosta ja alumiinisesta päällyysfoliosta, jossa molemmilla puolilla painatus, pakattuna alumiiniseen pussiin.

#### Pakkauskoot

1x21, 3x21, 6x21 ja 13x21 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14



2300 Kööpenhamina S  
Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

30981

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.09.2014

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.02.2019