

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daylette 0,02 mg / 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Suun kautta

Annostus

Miten Daylette-tabletteja otetaan

Tabletit otetaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kera, läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä. Tabletteja otetaan yksi päivässä 28 peräkkäisen päivän ajan, ilman taukoja. Uusi läpipainopakkaus aloitetaan heti edellisen pakkauksen viimeisen tabletin ottoa seuraavana päivänä. Tyhjennysvuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivän kuluttua vihreiden

lumetablettien (läpipainopakkauksen viimeisen tablettirivin) käyttämisen aloittamisesta eikä välttämättä ole päättynyt ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

Daylette-tablettien käyttämisen aloittaminen

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

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

- *Vaihto toisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (ehkäisytabletit, -rengas tai -laastari)*

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

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

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

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

- *Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*

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

Imetys, ks. kohta 4.6.

Tablettien unohtaminen

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

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

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

1. Suosittelemme hormonittomien tablettien ottoväliksi 4 päivää; tablettien ottamista ei pidä koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aiivolisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Tämän perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

- Päivät 1–7

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Lisäksi seuraavien 7

päivän ajan tulee käyttää estemenetelmää, kuten kondomia. Jos nainen on ollut yhdynnässä edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä lumetablettijaksoa tabletit ovat unohtuneet.

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

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

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä

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

Kuukautisten siirtäminen

Kuukautisia voidaan siirtää aloittamalla uusi Daylette-läpipainopakkaus ilman käytössä olleen pakkauksen lumetablettien ottamista. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, aina toisen pakkauksen vaikuttavien aineita sisältävien tablettien loppumiseen asti. Kuukautisten siirron aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Daylette-tablettien säännöllinen käyttäminen aloitetaan uudestaan lumetablettijakson jälkeen.

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

4.3 Vasta-aiheet

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

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yliherkkyys maapähkinälle tai soijalle
- Laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilaalla antikoagulanttilääkitys) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankinnainen laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- Valtimotromboembolia tai sen riski
 - valtimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. angina pectoris)
 - aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankinnainen valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardiolipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
 - anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
 - monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia
- Nykyinen tai aiemmin sairastettu vaikea maksasairaus, mikäli maksan toimintakoearvot eivät ole normalisoituneet.
- Vaikea tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- Nykyiset tai aiemmat maksakasvaimet (hyvän- tai pahanlaatuiset)
- Todetut tai epäillyt sukupuolihormoniriippuvaiset maligniteetit (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- Diagnosoimaton verenvuoto emättimestä

Daylette on vasta-aiheinen, jos samanaikaisesti käytetään ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviriä ja dasabuviiria tai glekapreviiria/pibrentasviiria sisältäviä lääkevalmisteita (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

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

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Daylette-tablettien käyttö keskeyttää.

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

- Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemboolian (VTE) riski

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

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

Arviolta¹ noin 9–12 naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät drospirenonia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on noin 6².

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

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

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

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

VTE-tapausten määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana

VTE-tapausten määrä

Yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei käytetä (2 tapausta)

Levonorgestreelia sisältävä yhdistelmäehkäisyvalmiste (5–7 tapausta)

Drospirenonia sisältävä yhdistelmäehkäisyvalmiste (9–12 tapausta)

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

Laskimotromboemboolian riskitekijät

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

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

Taulukko: Laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät

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/tablettien/renkaiden käyttäminen (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi tulee käyttää jotakin muuta raskaudenehkäisymenetelmää. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Daylette-tablettien käyttämistä ole lopetettu etukäteen.
Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla	

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

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

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

Laskimotromboemboolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

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

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

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

Keuhkoemboolian oireita voivat olla:

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

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

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

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

Valtimotromboemboolian (ATE) riski

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

Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboemboolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Daylette-valmistetta ei tule käyttää, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboembooliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa

suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

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

Valtimotromboembolian (ATE) oireet

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

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

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

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

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

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

- Kasvaimet

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

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

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

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

- Muut tilat

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

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

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

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

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

Hereditaarista angioedeemaa sairastavilla naisilla estrogeenivalmisteiden käyttäminen saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita.

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

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

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

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

Lääkärintarkastus/neuvonta

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

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

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

Tehon heikkeneminen

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

Syklikontrollin heikentyminen

Kaikki yhdistelmäehkäisyvalmisteet voivat aiheuttaa epäsäännöllistä vuotoa (tiputtelu- ja läpäisyvuotoa), etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia vasta noin kolme kiertoa kestävän sopeutusvaiheen jälkeen.

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

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

ALAT-arvon kohoaminen

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria sisältävillä lääkevalmisteilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvojen (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkitsevästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Lisäksi glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää saaneista potilaista ALAT-arvojen kohoamista havaittiin niillä naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Apuaineet

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomautus: Samanaikaisen lääkityksen valmisteyhtenveto on tarkistettava mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa ribaviriinin kanssa tai ilman tai glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa ALAT-arvon kohoamisen riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Tästä syystä Daylette-valmistetta käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisymenetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisymenetelmään) ennen kyseisen yhdistelmähoidon aloittamista. Daylette-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua yhdistelmähoidon päättymisestä.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

- Muiden lääkkeiden vaikutus Daylette-tabletteihin

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

Hoito

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

Lyhytaikaishoito

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

Pitkäaikaishoito

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

Kirjallisuudessa on raportoitu alla mainittuja yhteisvaikutuksia.

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

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

Aineet, joiden vaikutus yhdistelmäehkäisyvalmisteen puhdistumaan vaihtelee:

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

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

Yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa pienentävät lääkeaineet (entsyymi-inhibiittorit):

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

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

Moniannostutkimuksessa, jossa käytettiin drospirenonin (3 mg/vrk) ja etinyyliestradiolin (0,02 mg/vrk) yhdistelmää, voimakkaan CYP3A4-estäjän ketokonatsolin samanaikainen anto 10 vrk ajan suurensi drospirenonin $AUC_{(0-24\text{ h})}$ -arvon 2,7-kertaiseksi ja etinyyliestradiolin $AUC_{(0-24\text{ h})}$ -arvon 1,4-kertaiseksi.

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

- Daylette-tablettien vaikutus muihin lääkkeisiin

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

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

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

- Muut yhteisvaikutusmuodot

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

- Laboratoriotutkimukset

Steroidiehkäisyyn käyttäminen voi vaikuttaa eräisiin laboratoriokoetuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim.

kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihidraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä viitealueella. Lievän antimineralokortikoidiaktiivisuutensa johdosta drospirenoni aiheuttaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymistä ja indusoi plasman aldosteronimuodostusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Daylette-tabletteja ei saa käyttää raskauden aikana.

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

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Katso vakavat haittavaikutukset yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä kohdasta 4.4.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu drospirenonin ja etinyyliestradiolin yhdistelmäkäytön aikana:

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

	Haittavaikutusten esiintymistiheys			
Elinjärjestelmä (MedDRA-versio 18.1)	Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot			Kandidiaasi	
Veri ja imukudos			Anemia, trombosytemia	
Immuunijärjestelmä			Allerginen reaktio	Yliherkkyys
Umpieritys			Umpierityshäiriö	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Lisääntynyt ruokahalu, anoreksia, hyperkalemia, hyponatremia	
Psyykkiset häiriöt	Affektilabiilius	Masennus, hermostuneisuus, uneliaisuus	Anorgasmia, unettomuus	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus, parestesia	Kiertohuimaus, vapina	
Silmät			Konjunktiviitti, silmien kuivuus, silmän häiriötila	
Sydän			Takykardia	
Verisuonisto		Migreeni, suonikohjut, hypertensio	Laskimo- tromboembolia (VTE), valtimo- tromboembolia (ATE), flebiitti, verisuonihäiriöt, nenäverenvuoto, pyörtyminen	
Ruoansulatus- elimistö	Pahoinvointi	Vatsakipu, oksentelu, dyspepsia, ilmavaivat, gastritti, ripuli	Vatsan turvotus, ruoansulatus- kanavan häiriöt, kylläisyyden- tunne, hiatushernia, suun kandidiaasi, ummetus, suun kuivuus	
Maksa ja sappi			Sappikipu, kolekystiitti	
Iho ja ihonalainen kudos		Akne, kutina, ihottuma	Maksaläiskät, ekseema, hiustenlähtö, dermatitis acneiformis,	Monimuotoinen punaihoittuma

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

* Epäsäännölliset vuodot lakkaavat yleensä hoidon jatkuessa.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

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

- Laskimotromboemboliset sairaudet
- Valtimotromboemboliset sairaudet
- Hypertensio
- Maksakasvaimet

- Seuraavien tilojen ilmenemisen tai pahenemisen yhteyttä yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttämiseen ei ole osoitettu varmasti: Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus, epilepsia, kohdun myooma, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, kolestaattinen ikterus
- Maksaläiskät
- Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksa-arvot ovat normalisoituneet.
- Perinnöllisestä angioödeemasta sairastavilla naisilla estrogeenivalmisteen käyttäminen saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioödeeman oireita.

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

Yhteisvaikutukset

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

Vaikutusmekanismi

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

• Drospirenoni

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Vakaa tila

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

Erityisryhmät

- *Munuaisten vajaatoiminta*

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

- *Maksan vajaatoiminta*

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

- *Etniset ryhmät*

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

• *Etinyyliestradioli*

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Etinyyliestradioli läpikäy merkittävän ensikierron metabolian suolessa ja maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta, minkä seurauksena syntyy runsaasti hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät sekä vapaina että glukuron- ja sulfaattikonjugaatteina. Etinyyliestradiolin metabolin puhdistuma on 5 ml/min/kg. *In vitro* etinyyliestradioli on CYP2C19-, CYP1A1- ja CYP1A2-entsyymien reversiibeli estäjä sekä CYP3A4/5-, CYP2C8- ja CYP2J2-entsyymien mekanismiin perustuva estäjä.

Eliminaatio

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

Vakaa tila

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin (vaikuttavia aineita sisältävät tabletit):

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Maissitärkkelys, esigelatinoitu
Makrogolipoly(vinyylialkoholi)oksaskopolymeeri
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste (vaikuttavia aineita sisältävät tabletit):

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

Tabletin ydin (lumetabletit):

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

Kalvopäällyste (lumetabletit):

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Pakkauskoot:

1 × (24+4) kalvopäällysteistä tablettia

3 × (24+4) kalvopäällysteistä tablettia

6 × (24+4) kalvopäällysteistä tablettia

13 × (24+4) kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest

Unkari

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35525

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.04.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.03.2022