

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Daisynelle 150 mikrog/20 mikrog tabletti:

Yksi tabletti sisältää

0,15 milligrammaa desogestreeliä (= 150 mikrogrammaa)

0,02 milligrammaa etinyyliestradiolia (= 20 mikrogrammaa)

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Sisältää 68,55 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Daisynelle 150 mikrog/30 mikrog tabletti:

Yksi tabletti sisältää

0,15 milligrammaa desogestreeliä (= 150 mikrogrammaa)

0,03 milligrammaa etinyyliestradiolia (= 30 mikrogrammaa)

Sisältää 68,54 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, kaksoiskupera pyöreä tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Miten Daisynelle-tabletteja käytetään

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

Daisynelle-tablettien käytön aloittaminen

Ei edeltävää hormonaalisen ehkäisyn käyttöä (edeltävän kuukauden aikana)

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

Siirtyminen toisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari)

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

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

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

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

1. raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

Synnytyksen tai 2. raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Imettäville äideille – katso kappale 4.6.

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

Tablettien unohtuminen

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

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

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

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

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

Tästä syystä voidaan antaa seuraavat käytännön neuvot:

Viikko 1

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

Viikko 2

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

Viikko 3

Ehkäisyteho voi vaarantua seuraavan viikon tablettitauon vuoksi.

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

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

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

Varoimet oksentelun tai voimakkaan ripulin yhteydessä

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

Tyhjennysvuodon siirtäminen

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

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

Pediatriset potilaat:

Desogestreelin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole tutkittu. Kliinistä tietoa ei ole saatavilla.

4.3 Vasta-aiheet

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

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia).
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- valtimotromboembolia tai sen riski
 - valtimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. *angina pectoris*)
 - aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemiamia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
 - anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
 - monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia.
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt pankreatiitti, jos siihen on liittynyt vaikea hypertriglyseridemia
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt vaikea maksasairaus, jos maksan toiminta-arvot eivät ole vielä palautuneet normaaleiksi
- Nykyiset tai aiemmin ilmenneet maksakasvaimet (hyvän- tai pahanlaatuiset)
- Todetut tai epäillyt hormoniriippuvaiset syövät (esim. sukuelinten tai rintojen syövät)
- Diagnosoimaton emätinverenvuoto.
- Yliherkkyys Daisynelle -tablettien vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Daisynelle on vasta-aiheinen käytettäessä samanaikaisesti ombitasviiri/ paritapreviiri/ ritonaviiri-yhdistelmää ja dasabuviiria sisältäviä lääkkeitä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

1. Verenkiertohäiriöt

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

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

Laskimotromboembolian (VTE) riski

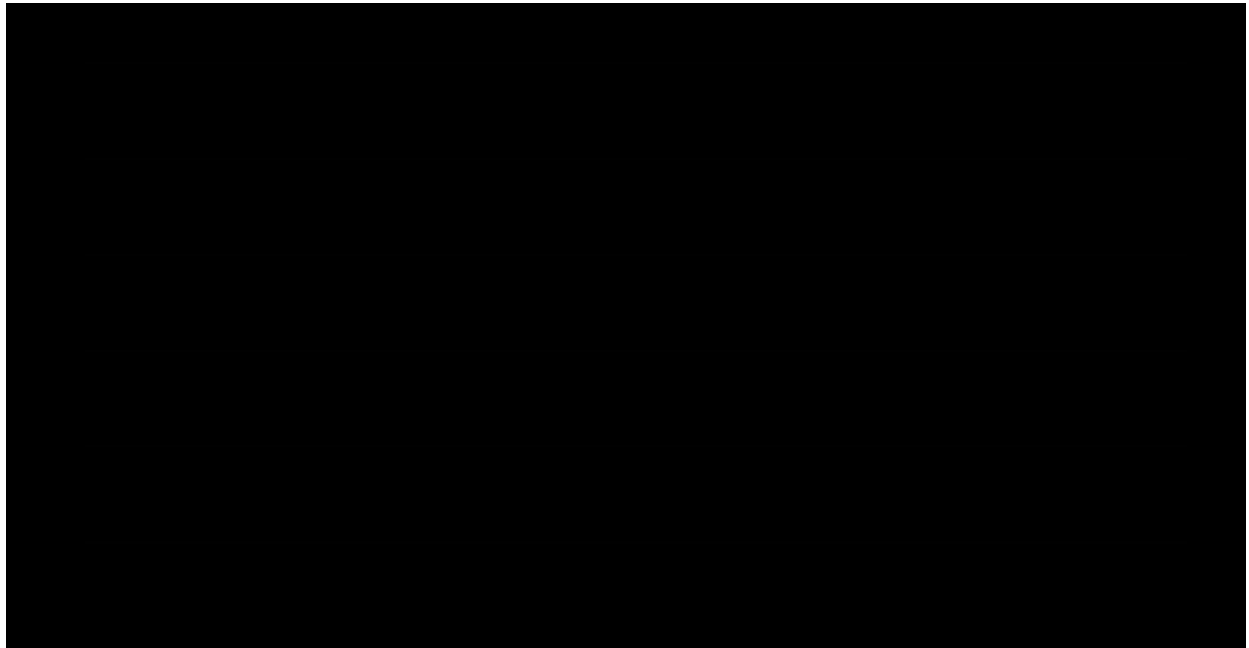
- Minkä tahansa hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboembolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pienin VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Daisynelle-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa**

on varmistettava, että hän ymmärtää Daisynelle-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.

- Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyi VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä).
- Arviolta noin 9–12 naiselle¹ 10 000:sta, jotka käyttävät desogestreelia sisältävää hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyi VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6².
- Molemmissa tapauksissa VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.
- VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 %:ssa tapauksista.

VTE-tapausten määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana

VTE-tapausten
määrä



Yhdistelmäehkäisyvalmistetta
ei käytetä (2 tapausta)

Levonorgestreelia sisältävät
yhdistelmäehkäisyvalmistet
(5–7 tapausta)

Desogestreelia sisältävät
yhdistelmäehkäisyvalmistet
(9–12 tapausta)

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

Laskimotromboemolian riskitekijät

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.

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

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

Taulukko: Laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin
	nousteissa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittynyt 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 raskaudenehkäisymenetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Daisynelle-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 hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-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.

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

Laskimotromboemboolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoemboolia)

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

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

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

Keuhkoemboolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea pyöräytys 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. hengitystieinfektioksi).

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

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

Valtimotromboemboolian (ATE) riski

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

Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboemboolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Daisynelle-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboembooliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä

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

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

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

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

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

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

2. Kasvaimet

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

Kohdun myoomien koko saattaa muuttua yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

3. ALAT-arvon kohoaminen

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

4. Muut tilat

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

ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroottinen kuulon heikkeneminen, (perinnöllinen) angioedeema.

- Maksan toiminnan akuutit tai krooniset häiriöt voivat vaatia yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamista, kunnes maksan toiminta-arvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee lopettaa, jos aiemman raskauden tai aiemman sukupuolihormonien käytön aikana ilmennyt kolestaattinen ikterus ja/tai kolestaasiin liittyvä kutina uusiutuu.
- Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon, ei ole viitteitä siitä, että yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävien diabeetikkojen hoitoa tulisi muuttaa. Diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata tarkkaan yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana on ilmoitettu endogeenisen masennuksen, epilepsian, Crohnin taudin sekä haavaisen paksusuolitulehduksen pahentumista.
- Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.
- Maksaläiskiä saattaa esiintyä satunnaisesti, erityisesti naisilla, joilla niitä on esiintynyt raskauden aikana. Naisten, joilla on taipumusta maksaläiskisiin, tulisi välttää altistusta auringonvalolle tai UV-säteilylle yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Daisynelle-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Lääkärintarkastus/konsultaatio

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

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

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

Tehon heikkeneminen

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

Vuotokontrollin heikkeneminen

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Daisynelle-tabletteihin

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

Hoito

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

Lyhytaikainen hoito

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

Pitkäaikainen hoito

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

Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia:

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

Aineet joilla on vaihtelevia vaikutuksia yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan:

Yhtäaikaisesti hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa käytettynä monet HIV-proteasiin estäjiä (esim. nelfinaviiria) ja ei-nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (esim. nevirapiinia) sisältävät lääkeyhdistelmät voivat suurentaa tai pienentää progestiinin, mukaan lukien desogestreenin aktiivisen metaboliitin etonogestreenin, tai estrogeenin pitoisuutta plasmassa. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tämän vuoksi samanaikaisesti käytettyjen HIV/HCV-lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin on perehdyttävä mahdollisten yhteisvaikutusten ja niitä koskevien lisäohjeiden osalta. Jos epäillä

yhteisvaikutuksen mahdollisuutta, proteaasin estäjää tai ei-nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää käyttävän naisen pitää käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää.

Aineet, jotka vähentävät Daisynelle-valmisteen puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit) Entsyymi-inhibiittoreiden mahdollisen yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Voimakkaiden CYP3A4-entsyymi-inhibiittoreiden (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli) tai kohtalaisten CYP3A4-entsyymi-inhibiittoreiden (esim. flukonatsoli) yhtäaikaista käyttöä voi nostaa progestiinien, mukaan lukien desogestreelin aktiivisen metaboliitin etonogestreelin, pitoisuutta plasmassa. Etorikoksibin 60–120 mg päiväannoksen on havaittu nostavan etinyyliestradiolin pitoisuutta plasmassa 1,4–1,6-kertaiseksi käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteen kanssa, joka sisältää 0,035 mg etinyyliestradiolia.

Troleandomysiinin käyttö samanaikaisesti yhdistelmäehkäisytablettien kanssa voi suurentaa intrahepaattisen kolestaasin riskiä.

Daisynelle-tablettien vaikutus muihin lääkkeisiin

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

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

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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

Laboratoriokokeet

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Daisynelle-tabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana.

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

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

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

Imetys

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä esiintyneet vakavat haittatapahtumat, ks. kohta 4.4.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Tapahtumia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

MedDRAn yleisyysluokitus	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/100)	Melko harvinainen (≥ 1/1,000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Elinjärjestelmä				
Infektiot				Hiivatulehdus
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Nesteen kertyminen elimistöön	
Psyykkiset häiriöt		Masentunut mieliala Mielialan muutokset	Libidon heikkeneminen	Libidon voimistuminen
Hermosto		Päänsärky Huimaus Hermostuneisuus	Migreeni	
Silmät				Huono piilolinssien sieto
Kuulo ja tasapainoelin			Otoskleroosi	
Verisuonisto			Hypertensio	Laskimotromboembolia Valtimotromboembolia
Ruoansulatus-elimistö		Pahoinvointi, vatsakipu	Oksentelu	
Iho ja ihonalainen kudokset		Akne	Ihottuma Nokkosihottuma	Erythema nodosum Erythema multiforme Kutina Hiustenlähtö
Sukupuolielimet ja rinnat	Epäsäännöllinen vuoto	Amenorrea Rintojen arkuus Rintojen kipu Metrorragia	Rintojen suureneminen	Emätinvuoto Eritevuoto rinnoista
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Painonnousu		

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Daisy-nelle on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja desogestreeliä (progestiini). Etinyyliestradioli on synteettinen estrogeeni, jonka ominaisuudet tunnetaan hyvin.

Desogestreeli on synteettinen progestiini. Suun kautta otettuna sillä on voimakas ovulaatiota estävä vaikutus.

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Desogestreeli

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Vakaa tila

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

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Etinyyliestradioli sitoutuu 98,8-prosenttisesti plasman proteiineihin, lähes yksinomaisesti 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 CYP450-välitteinen hydroksylaatio, ja sen tärkeimmät metaboliitit ovat 2-OH-EE ja 2-metoksi-EE. 2-OH-EE metaboloituu edelleen kemiallisesti reaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

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

Vakaa tila

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

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

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.04.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.06.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.09.2020