

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daylette 0,02 mg/3 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

Hjälpämnen med känd effekt:

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

4 gröna filmdragerade placebotabletter (inaktiva):

Tabletterna innehåller inga aktiva substanser.

Hjälpämnen med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Den aktiva tabletten är en vit eller nästan vit, rund bikonvex filmdragerad tablett med en diameter på cirka 6 mm. Prägling på ena sidan: "G73", ingen prägling på andra sidan.

Placebotabletten är en grön, rund, bikonvex filmdragerad tablett med en diameter på cirka 6 mm utan prägling.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oral antikonception.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Oral användning

Hur Daylette ska tas

Tabletterna måste tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt, vid behov med lite vätska, i den ordning som visas på blisterförpackningen. Tablettintaget är kontinuerligt. En tablett måste tas dagligen i 28 på varandra följande dagar. Alla förpackningar därefter ska börja dagen efter den sista tabletten i den föregående förpackningen. Bortfallsblödningen börjar normalt 2–3 dagar efter att intaget av den sista gröna placebotabletten påbörjats (sista raden) och kanske inte är slut innan nästa förpackning påbörjas.

Så här påbörjas Daylette

- Ingen hormonell preventivmetod (under den senaste månaden):
Tablettintaget måste påbörjas dag 1 i kvinnans normala menstruationscykel (dvs. menstruationsblödningens första dag).
- Byte från ett kombinerat hormonellt preventivmedel (kombinerade p-piller, vaginalring eller depotplåster):
Kvinnan ska helst börja ta Daylette dagen efter den sista aktiva tabletten (den sista tabletten med aktiva substanser) med hennes tidigare kombinerade p-piller, men senast dagen efter det vanliga tablettfria uppehållet eller efter placebotabletterna av hennes tidigare kombinerade p-piller. Vid byte från vaginalring eller depotplåster, ska kvinnan helst börja med Daylette samma dag som ringen eller plåstret tas bort, men inte senare än vid tidpunkten för nästa applicering.
- Byte från en metod som enbart innehåller gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller från ett intrauterint inlägg (IUS) som frisätter gestagen:
Kvinnan kan byta från minipiller vilken dag som helst (från implantat eller IUS samma dag det tas bort, från injektion vid tidpunkten för nästa injektion), men ska i samtliga fall rådats att samtidigt använda en barriärmetod under tablettintagets första sju dagar.
- Efter abort i den första trimestern
Kvinnan kan börja omedelbart. Om hon gör det behöver hon inte använda någon ytterligare preventivmetod.
- Efter förlossning eller abort i den andra trimestern
Kvinnor bör rådats att starta dag 21 till 28 efter förlossning eller abort i den andra trimestern. Om kvinnan startar senare ska hon rådats att samtidigt använda en barriärmetod under de första sju dagarna. Om samlag redan ägt rum ska graviditet uteslutas innan kvinnan börjar använda kombinerade p-piller. I annat fall ska kvinnan vänta på sin första menstruationsperiod.

Ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Hantering av glömda tabletter

Placebotabletter (gröna tabletter) från den sista (4:e) raden på blisterförpackningen behöver inte tas. De ska dock kastas så att inte placebofasen av misstag förlängs. Följande råd avser bara **glömda aktiva tabletter**:

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

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

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

Således kan följande råd ges:

- Dag 1–7
Kvinnan ska ta den senast glömda tabletten så snart hon kommer ihåg det, även om det betyder att hon måste ta två tabletter samtidigt. Hon ska därefter fortsätta ta tabletterna vid vanlig tid. En barriärmetod ska samtidigt användas, t.ex. kondom, de följande sju dagarna. Om samlag ägt rum de föregående sju dagarna bör en eventuell graviditet övervägas. Ju fler tabletter kvinnan glömt och ju närmare placebotabletterna detta sker, desto större är risken för graviditet.

- **Dag 8–14**
Kvinnan ska ta den senast glömda tabletten så snart hon kommer ihåg det, även om det betyder att hon måste ta två tabletter samtidigt. Hon ska därefter fortsätta ta tablettarna vid vanlig tid. Under förutsättning att kvinnan har tagit tablettarna på rätt sätt under de sju dagar som föregått den glömda tabletten, behöver hon inte använda någon annan preventivmetod. Om kvinnan har glömt mer än en tablett ska hon rådas att använda en annan preventivmetod i sju dagar.
- **Dag 15–24**
Risken för nedsatt skydd mot graviditet är stor på grund av de placebotabletter som följer. Genom att ändra tablettintaget kan emellertid nedsatt skydd mot graviditet fortfarande förhindras. Genom att följa ett av de två alternativen nedan behöver kvinnan inte använda någon annan preventivmetod, under förutsättning att kvinnan de sju dagar som föregått den glömda tabletten har tagit alla tabletter på rätt sätt. Om så inte är fallet ska hon följa det första av de två alternativen och använda en extra preventivmetod under de följande sju dagarna.
 1. Kvinnan ska ta den senast glömda tabletten så snart hon kommer ihåg det, även om det betyder att hon måste ta två tabletter samtidigt. Hon ska därefter fortsätta ta tablettarna vid vanlig tid tills hon har tagit alla aktiva tabletter. De fyra gröna placebotabletterna från den sista raden måste kastas. Hon måste omedelbart börja med nästa blisterförpackning. Kvinnan får troligen ingen bortfallsblödning förrän de aktiva tablettarna på den andra blisterförpackningen är avslutad, men kan få spotting eller genombrottsblödning de dagar hon tar tabletter.
 2. Kvinnan kan också rådas att sluta ta aktiva tabletter från den aktuella blisterförpackningen. Hon ska därefter ta de gröna placebotabletterna från den sista raden i upp till fyra dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter och därefter fortsätta med nästa blisterförpackning.

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

Råd vid gastrointestinala besvär

Vid svåra gastrointestinala besvär (t.ex. kräkningar eller diarré) kanske absorptionen blir ofullständig och ytterligare preventivmetoder bör användas.

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

Skjuta upp en menstruationsperiod

Om kvinnan vill skjuta upp en menstruationsperiod ska hon fortsätta med en annan blisterförpackning Daylette utan att ta placebotabletterna från den aktuella förpackningen. Förlängningen kan pågå så länge hon önskar, tills de aktiva tablettarna på den andra blisterförpackningen är slut. Under förlängningen kan kvinnan få genombrottsblödning eller spotting. Regelbundet intag av Daylette återupptas efter intaget av placebotabletterna.

Om kvinnan vill byta menstruationsdag till en annan veckodag än den aktuella, kan hon rådas att förkorta intaget av de kommande placebotabletterna med önskat antal dagar. Ju kortare intervallet är, desto större är risken att hon inte får någon bortfallsblödning utan får genombrottsblödning och spotting under intag från nästa blisterförpackning (på samma sätt som när en menstruation skjuts upp).

4.3. Kontraindikationer

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

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

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

4.4. Varningar och försiktighet

Varningar

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

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

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

- Cirkulationsrubbningar

Risk för venös tromboembolism (VTE)

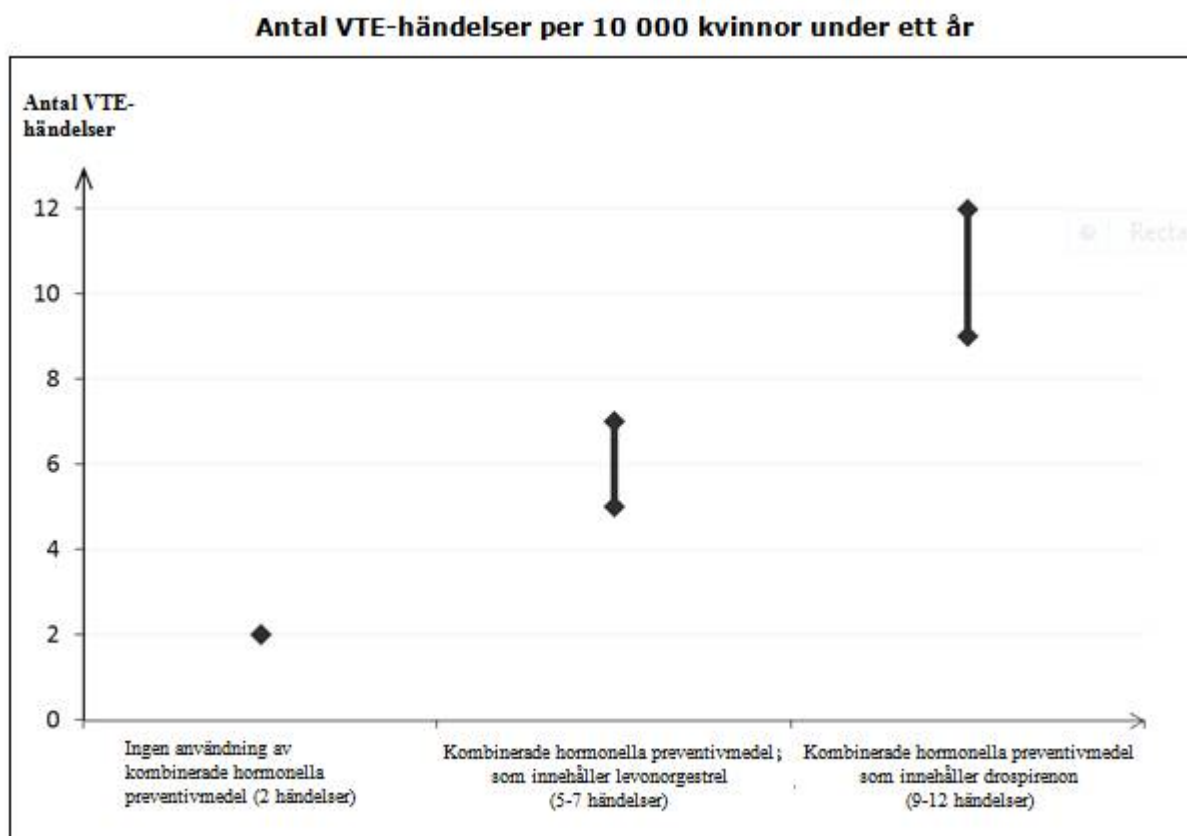
Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter som t.ex. Daylette kan ha en risk som är dubbelt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

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

Man uppskattar¹ att av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande drospirenon kommer mellan 9 och 12 kvinnor att utveckla en VTE under ett år; detta kan jämföras med cirka 6² kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

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

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



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

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

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

Riskfaktorer för VTE

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

Daylette är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa trombos (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada Obs: tillfällig immobilisering inklusive flygresor > 4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av plåster/p-piller/p-ring (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om Daylette inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos ett syskon eller en förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellsjukdom.
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

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

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

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

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

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

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

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

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

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

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

Om ocklusionen uppkommer i ögonen kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästan omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Risikfaktorer för ATE

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

Tabell: Riskfaktorer för ATE

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

Symtom på ATE

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

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

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

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

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

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

• Tumörer

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

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

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

Vid användning av kombinerade p-piller med hög dos (0,05 mg etinylestradiol) är risken för cancer i endometriet och äggstockarna lägre. Om detta även gäller kombinerade p-piller i låg dos är ännu inte fastställt.

• Andra tillstånd

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

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

Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller hereditet för detta, kan löpa ökad risk att drabbas av pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små öknings av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta öknings sällsynta. Endast i dessa sällsynta fall ska kombinerade p-piller sättas ut omedelbart. Om ett konstant förhöjt blodtryck eller en signifikant ökning av blodtrycket, vid användning av kombinerade p-piller och preexisterande hypertoni, inte svarar adekvat på blodtryckssänkande behandling, måste det kombinerade p-pillret sättas ut. Om det anses lämpligt kan det kombinerade p-pillret sättas in igen om normala blodtrycksvärden kan uppnås med blodtryckssänkande behandling.

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

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

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

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

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

Läkarundersökning/konsultation

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

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

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

Nedsatt effekt

Effekten av kombinerade p-piller kan vara nedsatt vid t.ex. glömda aktiva tabletter (se avsnitt 4.2), gastrointestinala besvär (se avsnitt 4.2) eller vid samtidig användning av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Nedsatt cykelkontroll

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

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår eller uppkommer efter tidigare regelbundna cyklar bör icke-hormonella orsaker övervägas och adekvata diagnostiska åtgärder vidtas för att utesluta malignitet eller graviditet. Detta kan inkludera kyrettag.

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

Hjälpämnen

De aktiva filmdragerade tabletterna innehåller 48,53 mg laktosmonohydrat och de inaktiva tabletterna innehåller 37,26 mg laktos per filmdragerad tablett. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller 0,07 mg sojalecitin per tablett. Detta läkemedel ska inte administreras till patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja.

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

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera! Förskrivningsinformationen för samtidig användning av andra läkemedel ska kontrolleras för att identifiera eventuella interaktioner.

Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, sågs en alanintransaminasstegring (ALAT) som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiol innehållande läkemedel, såsom kombinerade preventivmedel (CHCs). ALAT-stegringar har också observerats hos patienter som behandlas med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt 4.3). Därför måste användare av Daylette byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. minipiller eller icke-hormonella metoder) innan inledning av behandling med dessa läkemedelskombinationer. Daylette kan återinsättas 2 veckor efter avslutande av behandling med dessa läkemedelskombinationer.

Farmakokinetiska interaktioner

- Effekter av andra läkemedel på Daylette

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

Behandling

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

Korttidsbehandling

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

Långtidsbehandling

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

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

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

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och HIV-läkemedlen ritonavir, nevirapin och efavirenz och möjligen också felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramid och produkter som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*).

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

Vid samtidig administrering med kombinerade p-piller kan många kombinationer av HIV/HCV-proteashämmare och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare öka eller minska plasmakoncentrationer av östrogen eller progestin. Den totala effekten av dessa förändringar kan i vissa fall vara kliniskt relevant.

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

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

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd.

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

En multipel dosstudie med drospirenon (3 mg/dag) och etinylestradiol (0,02 mg/dag) visar att samtidig administration av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol i 10 dagar ökar AUC_(0–24 h) av drospirenon och etinylestradiol 2,7 gånger respektive 1,4 gånger.

När doser med etoricoxib 60–120 mg/dag tas samtidigt med ett kombinationspreparat som innehåller 35 mikrogram etinylestradiol ökar plasmakoncentrationen av etinylestradiol 1,4–1,6 gånger.

- Effekten av Daylette på andra läkemedel

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

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

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

- Andra typer av interaktion:

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

- **Laboratorieprover**

Användningen av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laboratorieanalyser, däribland biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåerna av (transport)proteiner, t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid-/lipoproteinfraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger i allmänhet inom normala laborativvärden. Drospirenon leder till en ökad aktivitet hos plasmarenin och plasmaaldosteron, inducerad av dess lätta antimineralkortikoida aktivitet.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Daylette är inte indicerat under graviditet.

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

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

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

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

Amning

Amning kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom de kan minska mängden bröstmjolk och ändra dess sammansättning. Användning av kombinerade p-piller ska generellt inte rekommenderas förrän mamman har slutat amma barnet. Små mängder av könshormonerna och/eller deras metaboliter kan utsöndras till bröstmjolk vid användning av kombinerade p-piller. Dessa mängder kan påverka barnet.

Fertilitet

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

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Inga effekter på förmågan att köra bil och använda maskiner har observerats hos användare av kombinerade p-piller.

4.8. Biverkningar

För allvarliga biverkningar vid användning av kombinerade p-piller, se avsnitt 4.4.

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av etinylestradiol/drospirenon.

I tabellen nedan rapporteras biverkningar enligt MedDRA-organsystemklass.

Frekvenserna är baserade på data från kliniska studier. Den mest lämpliga MedDRA-termen används för att beskriva en viss reaktion och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Klassificering av organsystem (MedDRA)	Biverkningsfrekvenser			
	Vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1,000$, $<1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Candidia	
Blodet och lymfsystemet			Anemi, Trombocytemi	
Immunsystemet			Allergisk reaktion	Överkänslighet, Förvärrade symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem
Endokrina systemet			Endokrina störningar	
Metabolism och nutrition			Ökad aptit, Anorexi, Hyperkalemi, Hyponatremi	
Psykiska störningar	Emotionell labilitet	Depression, Nervositet, Somnolens,	Anorgasmi, Sömnlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, Parestesi,	Vertigo, Skakningar	
Ögon			Konjunktivit, Torra ögon, Ögonbesvär	
Hjärtat			Takykardi	
Blodkärll		Migrän, Varicer, Hypertoni	Venös tromboembolism, Arteriell tromboembolism, Flebit, Vaskulära besvär, Näsblödning, Synkope	
Magtarmkanalen	Illamående	Buksmärta, Kräkningar, Dyspepsi, Flatulens, Gastrit, Diarré	Förstorad buk, Gastrointestinala besvär, Gastrointestinal fullhet, Hiatusbräck,	

Klassificering av organsystem (MedDRA)	Biverkningsfrekvenser			
	Vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1,000$, $<1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			Oral candida, Förstoppning, Muntorrhet	
Lever och gallvägar			Gallsmärta, Kolecystit	
Hud och subkutan vävnad		Akne, Pruritus, Utslag	Kloasma, Eksem, Alopeci, Dermatitis acneiform, Torr hud, Erythema nodosum, Hypertrikos, Hudbesvär, Hudstriae, Kontaktdermatit, Fotosensitiv, Dermatit, Hudnodulus	Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta, Smärta i extremiteter, Muskelkramper		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstsmärta, Metroragi*, Amenorré	Vaginal candida, Bäckensmärta, Bröstförstoring, Fibrocystiska bröst, Blödning från livmoder/slida*, Flytning från slidan, Blodvallningar, Vaginit, Menstruationsstörningar, Dysmenorré, Hypomenorré, Menorragi, Torr slida, Misstänkt, Papanicolaou-smear, Nedsatt libido	Dyspareuni, Vulvovaginit, Postkoital blödning, Bortfallsblödning, Bröstkysta, Brösthypertrofi, Bröstneoplasm, Livmoderhalspolyp, Endometriell atrofi, Ovariecysta, Livmoderförstoring	
Allmänna symtom och/eller symtom		Asteni, Ökad svettning,	Sjukdomskänsla	

Klassificering av organsystem (MedDRA)	Biverkningsfrekvenser			
	Vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1,000$, $<1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
vid administreringsstället		Ödem (Generaliserat ödem, Perifert ödem, Ansiktsödem)		
Undersökningar		Viktökning	Viktninskning	

* Oregelbundna blödningar avtar vanligtvis vid fortsatt behandling

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats hos kvinnor som tar kombinerade p-piller, och dessa diskuteras i avsnitt 4.4, Varningar och försiktighetsmått:

- Venösa tromboemboliska sjukdomar
- Arteriella tromboemboliska sjukdomar
- Hypertoni
- Levertumörer
- Uppkomst eller försämring av besvär för vilka ett samband med kombinerade p-piller inte kan uteslutas: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, uterusmyom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams korea, hemolytiskt uremiskt syndrom, kolestatisk ikterus
- Kloasma
- Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut kombinerade p-piller tills leverfunktionen åter är normal
- Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.

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

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller nedsatt preventiv effekt kan uppstå på grund av interaktioner med andra läkemedel (enzyminducerare) (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket,
Box 26,
751 03 Uppsala,
www.lakemedelsverket.se.

4.9. Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och substanser som påverkar könsorganssystemet; Gestagener och östrogener, fasta kombinationer
ATC-kod: G03AA12

Pearl Index för metodfel: 0.41 (övre tvåsidig 95 % konfidensgräns: 0.85). Totalt Pearl Index (metodfel + patientfel): 0.80 (övre tvåsidig 95 % konfidensgräns: 1.30)

Verkningsmekanism

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

- Drospirenon

Absorption

Oralt administrerat drospirenon absorberas snabbt och nästan fullständigt. Efter en engångsdos uppnås maximala serumkoncentrationer av den aktiva substansen på cirka 38 ng/ml cirka 1–2 timmar efter ett

intag. Biotillgängligheten ligger mellan 76 och 85 %. Samtidigt intag av mat har ingen påverkan på biotillgängligheten för drospirenon.

Distribution

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

Metabolism

Drospirenon metaboliseras i hög grad efter oral administrering. Huvudmetaboliterna i plasma är syraformen av drospirenon, skapad genom öppning av laktonringen, och 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, bildad genom reduktion och efterföljande sulfatisering. Drospirenon kan även genomgå oxidativ metabolism katalyserad av CYP3A4.

Drospirenon är *in vitro* kapabel att hämma cytokrom P450-enzymerna CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 svagt till måttligt.

Eliminering

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

Steady state-tillstånd

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

Speciella populationer

- *Effekt vid nedsatt njurfunktion*

Steady state-serumnivåer av drospirenon hos kvinnor med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance CLcr, 58–80 ml/min) var jämförbar med den hos kvinnor med normal njurfunktion. Serumnivåerna av drospirenon var i genomsnitt 37 % högre hos kvinnor med måttligt nedsatt njurfunktion (CLcr 30–50 ml/min) jämfört med den hos kvinnor med normal njurfunktion. Drospirenon tolererades också väl av kvinnor med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion. Drospirenon visade ingen signifikant effekt på kaliumkoncentrationen i serum.

- *Effekt vid nedsatt leverfunktion*

I en singeldosstudie minskade oral clearance (CL/F) med cirka 50 % hos frivilliga med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med hos personer med normal leverfunktion. Den observerade minskningen av drospirenonclearance hos frivilliga med måttligt nedsatt leverfunktion kunde inte tolkas som någon tydlig skillnad när det gäller kaliumkoncentrationer i serum. Inte heller vid diabetes och samtidig behandling med spironolakton (två faktorer som kan predisponera en patient för hyperkalemi) observerades en ökning av kaliumkoncentrationer i serum över den övre normalgränsen. Slutsatsen är således att drospirenon tolereras väl av patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B).

- *Etniska grupper*

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för etinylestradiol eller drospirenon mellan japanska och kaukasiska kvinnor har observerats.

- Etinylestradiol

Absorption

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

Distribution

Serumnivåerna av etinylestradiol minskar i två faser. Den terminala dispositionsfasen karakteriseras av en halveringstid på cirka 24 timmar. Etinylestradiol binder i hög men icke-specifik grad till serumalbumin (cirka 98,5 %) och inducerar en ökning av serumkoncentrationerna av SHBG och CGB. En märkbar distributionsvolym på cirka 5 l/kg fastställdes.

Metabolism

Etinylestradiol är föremål för signifikant första passage-metabolism i tarm och lever. Etinylestradiol metaboliseras primärt via aromatisk hydroxylering, men ett stort antal hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas och dessa finns som fria metaboliter och som konjugat med glukuronider och sulfat. Metabol clearance för etinylestradiol är cirka 5 ml/min/kg.

Etinylestradiol är *in vitro* en reversibel hämmare av CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2 samt även en mekanismbaserad hämmare av CYP3A4/5, CYP2C8 och CYP2J2.

Eliminering

Etinylestradiol utsöndras i oförändrad form i stor omfattning. Metaboliterna för etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet till 4:6. Halveringstiden för metabolitutsöndringen är cirka 1 dag.

Steady state-förhållanden

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

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna (aktiv):

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Majsstärkelse, pregelatiniserad
Makrogol poly(vinylalkohol) ymppolymer
Magnesiumstearat

Filmdragering (aktiv):

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Talk
Makrogol 3350

Lecitin (soja)

Tablettkärna (placebo):

Mikrokristallin cellulosa

Laktos

Majsstärkelse, pregelatiniserad

Magnesiumstearat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Filmdragering (placebo):

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk

Indigokarmin (E132)

Kinolingult (E104)

Svart järnoxid (E172)

Para-orange FCF (E110)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Daylette 0,02 mg/3 mg filmdragerade tabletter (24 aktiva och 4 placebotabletter) är förpackade i PVC/PE/PVDC-Al-blisterförpackningar (färglösa, genomskinliga). Blisterförpackningarna är förpackade i pappkartonger tillsammans med en bipacksedel, ett fodral för blisterkartor samt klistermärken för veckodagarna.

Förpackningsstorlek:

1×(24+4) filmdragerade tabletter

3×(24+4) filmdragerade tabletter

6×(24+4) filmdragerade tabletter

13×(24+4) filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest

Ungern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

44016

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-11-24/2016-04-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-02-21