

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dizminelle 0,02 mg/3 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*24 vaaleanpunaista kalvopäällysteistä tablettia (vaikuttavia aineita sisältävät tabletit):*

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,02 mg etinyyliestradiolia ja 3 mg drospirenonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Laktoosimonohydraatti 44 mg

*4 valkoista kalvopäällysteistä lumetablettia (plasebo):*

Tabletti ei sisällä vaikuttavia aineita.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Vedetön laktoosi 89,5 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaikuttavia aineita sisältävä tabletti on vaaleanpunainen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 5,7 mm.

Lumetabletti on valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 5,7 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa: suun kautta.

Annostus

#### **Miten Dizminelle-tabletteja käytetään**

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Tabletteja otetaan yksi päivässä 28 perättäisen päivän ajan, ilman taukoja. Uusi läpipainopakkaus aloitetaan heti seuraavana päivänä kun edellisen pakkauksen viimeinen tabletti on otettu. Tyhjennysvuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivän kuluttua lumetablettien

(läpipainopakkauksen viimeinen tablettirivi) käytön aloittamisesta eikä välttämättä ole päättynyt ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

### Miten Dizminelle-tablettien käyttö aloitetaan

- Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (= ensimmäinen vuotopäivä).

- Vaihto Dizminelle-tabletteihin hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari)

Dizminelle-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteeseen viimeisen vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamista seuraavana päivänä, mutta viimeistään seuraavana päivänä aiemman yhdistelmätablettivalmisteeseen tauon tai lumetablettijakson jälkeen. Jos käytössä on ollut ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari, voidaan Dizminelle-tablettien käyttö aloittaa samana päivänä kun valmiste poistetaan, mutta viimeistään silloin, kun uusi ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari olisi pitänyt laittaa.

- Vaihto Dizminelle-tabletteihin pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (ehkäisytabletti [minipilleri], injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä

Minipilleristä voidaan siirtyä käyttämään Dizminelle-tabletteja koska tahansa (implantaatista ja kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä). Kaikissa näissä tapauksissa tulee kuitenkin käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

- Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

Imetys, ks. kohta 4.6.

### Tabletin unohtaminen

Lumetabletit läpipainopakkauksen viimeisellä (neljännellä) rivillä voidaan jättää huomioimatta. Ne tulee kuitenkin hävittää, jotta lumetablettijakso ei pitkity vahingossa. Seuraavat ohjeet koskevat ainoastaan unohtettuja **vaikuttavia aineita sisältäviä tabletteja**:

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 24 tuntia**, tablettien raskautta ehkäisevä vaikutus ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

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

1. Lumetablettijakson suositeltu pituus on 4 päivää, mutta tablettien ottamista ei tule koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

- Päivät 1–7

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

- Päivät 8–14

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

- Päivät 15–24

Ehkäisyteho on uhattuna, koska lumetablettijakso on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla tablettien ottoaikataulua. Toimittaessa alla olevan ohjeen 1 tai ohjeen 2 mukaan lisäehkäisyä ei tarvita, jos kaikki tabletit on otettu oikein 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos tabletteja ei ole otettu oikein, tulee toimia ohjeen 1 mukaan ja käyttää lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan, kunnes vaikuttavia aineita sisältävät tabletit on käytetty loppuun. Viimeisen rivin neljä lumetablettia tulee hävittää. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan heti. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen vaikuttavia aineita sisältävien tablettien loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpisyvuotoa.
2. Vaikuttavia aineita sisältävien tablettien ottaminen käytössä olleesta läpipainopakkauksesta voidaan myös keskeyttää. Tällöin siirrytään viimeisen rivin lumetablettien käyttöön korkeintaan neljän päivän ajaksi; tähän aikaan lasketaan mukaan jokainen päivä, jolloin vaikuttavia aineita sisältävä tabletti unohdettiin ottaa. Lume-tablettien jälkeen tablettien ottamista jatketaan normaalisti uudesta läpipainopakkauksesta.

Jos useampi tabletti on jäänyt ottamatta eikä tyhjennysvuotoa tule lumetablettijakson aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

### **Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä**

Vaikeiden ruoansulatuskanavan häiriöiden (esim. oksentelun ja ripulin) yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin tulee käyttää lisäehkäisyä. Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin kuluessa vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamisesta, uusi (korvaava) tabletti

tulee ottaa mahdollisimman pian. Uusi tabletti tulee ottaa 24 tunnin kuluessa tavallisesta tabletin ottamisajasta, mikäli mahdollista. Jos aiemman tabletin ottamisesta on kulunut yli 24 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita kohdassa 4.2 ”Tabletin unohtaminen”. Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräinen tabletti (/ylimääräiset tabletit) toisesta läpipainopakkauksesta.

## **Tyhjennysvuodon siirtäminen**

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

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

## ***Lisätietoa erityispotilasryhmistä***

### *Pediatriset potilaat*

Dizminelle on tarkoitettu käytettäväksi vain kuukautisten alkamisen jälkeen.

### *Iäkkäät potilaat*

Dizminelle ei ole tarkoitettu käytettäväksi vaihdevuosien jälkeen.

### *Maksan vajaatoiminta*

Dizminelle on vasta-aiheinen naisilla, joilla on vaikea maksasairaus. Ks. myös kohdat 4.3 ja 5.2.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Dizminelle on vasta-aiheinen naisilla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai akuutti munuaisten vajaatoiminta. Ks. myös kohdat 4.3 ja 5.2.

## **4.3 Vasta-aiheet**

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

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
  - laskimotromboembolia – ajankohtainen 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, proteiini C:n puutos, proteiini S:n 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 – ajankohtainen tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. angina pectoris)
  - aivoverisuonisairaus – ajankohtainen tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
  - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemiamia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipiinivasta-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
- vaikea ajankohtainen tai aiempi maksasairaus, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- vaikea tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- tiedossa olevat sukupuolihormoniriippuvaiset maligniteetit tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviriin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö Dizminelle kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Varoitukset

Dizminelle-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 kehotettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Dizminelle-valmisteen käyttöä keskeyttää. Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö tulee keskeyttää laskimo- tai valtimotromboembolia löydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Antikoagulanttihoidon (kumariinit) teratogeenisuuden vuoksi on otettava käyttöön asianmukainen vaihtoehtoinen ehkäisy menetelmä ko. hoidon ajaksi.

- ***Verenkiertohäiriöt***

##### Laskimotromboemboolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pieni VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Dizminelle-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 nainen ymmärtää Dizminelle-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että VTE:n riski on suurimmillaan eliniän ensimmäisen yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttövuoden aikana. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uude lleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.**

Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä 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 naiselle<sup>1</sup> 10 000:sta, jotka käyttävät drospirenonia sisältävää yhdistelmä-ehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmä-ehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on noin 6<sup>2</sup>.

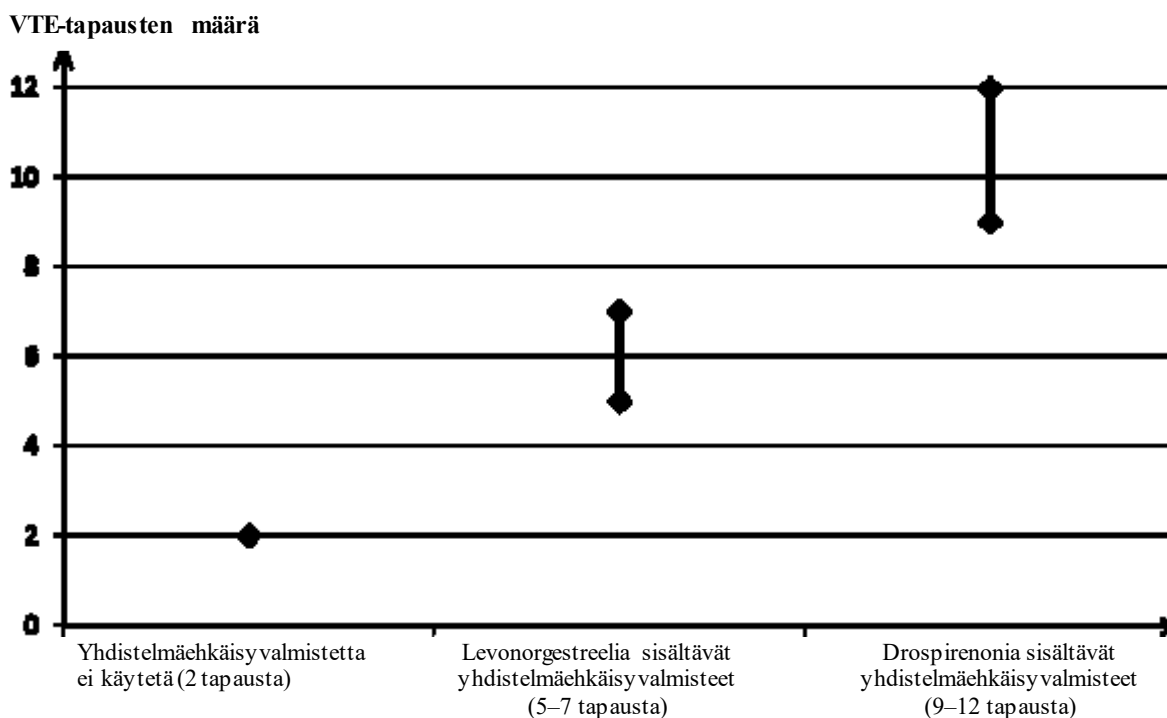
Molemmissa tapauksissa VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa raskauden aikana tai lapsivuodeaikana. VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 %:ssa tapauksista.

---

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

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

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



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

### Laskimotromboemolian riskitekijät

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

Dizminelle-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-riskisuhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

### Taulukko: Laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät

Ris kiteki jä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittynyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa tabletin 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.
Huom. Väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Dizminelle-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.

Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut sairaudet, joihin liittyy laskimotromboemboliaa	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).

### **Laskimotromboemboolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoemboolia)**

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

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. hengitystieinfektioiksi).

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

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

### **Valtimotromboemboolian (ATE) riski**

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

### **Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät**

Valtimotromboemboolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Dizminelle-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava ATE:n riskitekijä tai useampia ATE:n riskitekijöitä, jotka aiheuttavat 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-riskisuhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

### Taulukko: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Risiketekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Eryisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehoitettava käyttämään jotakin muuta ehkäisy menetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Eryisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttöä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen vaikeutuminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut sairaudet, joihin liittyy verisuoniston häirtä tapahtumia	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemia ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

### Valtimotromboembolian (ATE) oireet

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

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

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

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

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan alla
- 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.

- **Kasvaimet**

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulasyövän riskin kasvaneen yhdistelmäehkäisyvalmisteen pitkäaikaiskäytön (> 5 vuotta kestävä käytön) yhteydessä, mutta

yksimielisyyttä ei ole siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät, kuten sukupuoli-ikäyttyminen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinaisen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Tutkimukset eivät anna näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu suurentunut riski voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

Harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Korkeampiannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (50 mikrog etinyyliestradiolia) käytettäessä sekä kohdun limakalvon syövän että munasarjasyövän esiintymisen riski pienenee. Se, koskeeko tämä myös matala-annoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja, on vielä vahvistamatta.

- ***Muut sairaudet***

Dizminelle-valmisteen sisältämä progestiini on aldosteroniantagonisti, jolla on kaliumia säästäviä ominaisuuksia. Valtaosalla käyttäjistä kaliumtason nousua ei ole odotettavissa. Joillakin lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kliinisessä tutkimuksessa havaittu vähäistä, mutta ei merkitsevää, seerumin kaliumtason nousua kaliumia säästävien lääkkeiden ja drospirenonin samanaikaisen käytön yhteydessä. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkistaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden seerumin kaliumtaso ensimmäisen hoitosyklin aikana, jos potilaan seerumin kaliumpitoisuus on ennen hoitoa viitealueen ylärajalla ja varsinkin, jos potilas käyttää kaliumia säästäviä lääkkeitä. Ks. myös kohta 4.5.

Naisilla, joilla on hypertriglyceridemia tai sitä esiintyy suvussa, saattaa olla suurentunut haimatulehduksen riski yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Vain näissä harvinaisissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on aiheellista lopettaa välittömästi. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee keskeyttää, jos entuudestaan hypertensiota sairastavan potilaan jatkuvasti koholla olevat verenpainearvot tai verenpaineen merkittävä nousu eivät reagoi riittävästi verenpainelääkitykseen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu esiintyneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, SLE, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema.

Eksogeenisten estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen tai hankinnaisen angioedeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana tai aiemmin sukupuolihormonien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukosinsietoon, pieniannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (< 0,05 mg etinyylestradiolia) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti erityisesti ehkäisytablettien käytön alkuvaiheessa.

Epilepsian, Crohnin taudin ja colitis ulcerosan pahenemista on raportoitu ilmenneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

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

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

### **Dizminelle sisältää laktoosia ja natriumia**

Yksi vaaleanpunainen tabletti sisältää 44 mg laktoosimonohydraattia ja yksi valkoinen tabletti sisältää 89,5 mg vedetöntä laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **Lääkärintutkimus / ohjaus**

Ennen Dizminelle-tablettien käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista, potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi), ja raskaus on suljettava pois. Naisen verenpaine on mitattava, ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus ottaen huomioon vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Dizminelle-valmisteen käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa. Naista on myös neuvottava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Tarkastuskäyntien tiheyden ja luonteen pitää perustua vakiintuneisiin hoitosuosituksiin, ja niitä on muokattava kunkin naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

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

### **Tehon heikkeneminen**

Yhdistelmäehkäisytablettien tehoa voi heikentää esim. vaikuttavia aineita sisältävien tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2), ruoansulatuskanavan häiriöt vaikuttavia aineita sisältävien tablettien käytön aikana (ks. kohta 4.2) tai muu samanaikainen lääkitys (ks. kohta 4.5).

### **Syklikontrollin heikentyminen**

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

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

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

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

Huom. Mahdollisten yhteisvaikutusten varalta tulee tutustua kaikkien samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

##### *Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset*

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä ja dasabuviirilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvon (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla ALAT-arvojen kohoamista havaittiin etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta (kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta) käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3).

Tästä syystä Dizminelle käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisymenetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisymenetelmään) ennen kypseisten yhdistelmähoitojen aloittamista. Dizminelle käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua näiden yhdistelmähoitojen päättymisestä.

- Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Dizminelle-valmisteeseen

Lääkeaineinteraktioita voi esiintyä käytettäessä maksan mikrosomien entsyymejä indusoivia lääkkeitä, mikä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan ja voi aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai heikentää ehkäisyvalmisteen tehoa.

##### *Kuinka toimia*

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo parin hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio havaitaan yleensä muutaman viikon sisällä. Induktio voi jatkua vielä neljän viikon ajan lääkähoidon päätyttyä.

##### *Lyhytaikainen hoito*

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkkeitä, tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää lisäehkäisynä tilapäisesti jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää tulee käyttää koko lääkähoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen.

Jos lääkohoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettien pakkauksen vaikuttavia aineita sisältävät tabletit, lumetabletit on hävitettävä ja seuraava yhdistelmäehkäisytablettipakkaus on aloitettava heti.

##### *Pitkäaikainen hoito*

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

Kirjallisuudessa on raportoitu alla mainittuja yhteisvaikutuksia.

*Esimerkkejä aineista, jotka lisäävät yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisytablettien tehon heikkeneminen):*

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

*Aineet, joilla on vaihteleva vaikutus yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan*

Useat HIV-proteasainestäjien ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien yhdistelmähoitot, joissa on mukana HCV:n estäjä) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin plasmakonsentraatiota käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisytabletteja. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tämän vuoksi samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenveto pitää tarkastaa potentiaalisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen ohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteasainestäjää tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee lisäksi käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

*Aineet jotka vähentävät yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit):*

Entsyymi-inhibiittoreiden ja yhdistelmäehkäisytablettien välisten mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkittävyys on tuntematon.

Vahvojen CYP3A4-inhibiittoreiden ja yhdistelmäehkäisyvalmisteiden yhtäaikainen käyttö voi nostaa plasman estrogeenin ja/tai progestiinin pitoisuutta.

Drospirenoni (3 mg päivässä) / etinyyliestradioli (0,02 mg päivässä) -yhdistelmällä tehdyssä moniannostutkimuksessa yhtäaikainen vahvan CYP3A4-inhibiittorin, ketokonatsolin, annostelu 10 päivän ajan, nosti AUC-arvoa (0–24 h) drospirenonilla 2,7-kertaiseksi ja etinyyliestradiolilla 1,4-kertaiseksi.

Etorikoksibin 60–120 mg päiväännoksen on havaittu nostavan etinyyliestradiolin plasmapitoisuutta 1,4–1,6-kertaiseksi käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa, jotka sisältävät 0,035 mg etinyyliestradiolia.

- Dizminelle-valmisteiden vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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

Vapaaehtoisilla naisilla tehtyjen *in vivo* -interaktiotutkimusten (merkkiaineina omepratsoli, simvastatiini tai midatsolaami) perusteella 3 mg:n drospirenoniannoksen kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus muiden vaikuttavien aineiden metabolian kanssa on epätodennäköistä.

Kliinisen tutkimustiedon perusteella etinyyliestradioli estää CYP1A2-substraattien puhdistumaa, joka johtaa heikkoon (mm. teofylliini) tai kohtalaiseen (tisanidiini) nousuun näiden plasmapitoisuuksissa.

Potilailla, jotka eivät sairasta munuaisten vajaatoimintaa, drospirenonin ja ACE:n estäjien tai tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön ei havaittu vaikuttavan merkittävästi seerumin kaliumtasoon. Dizminelle-tablettien samanaikaista käyttöä aldosteroniantagonistien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa ei kuitenkaan ole tutkittu. Siksi tällaisissa tilanteissa seerumin kaliumtasoa on syytä seurata ensimmäisen hoitosyklin aikana. Ks. myös kohta 4.4.

- Muut yhteisvaikutukset
- Laboratoriotutkimukset

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräiden laboratoriotutkimusten tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin,

(kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin sekä veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset tapahtuvat yleensä viitealueen sisällä. Lievän anti-mineralokortikoidiaktiivisuuden johdosta drospirenoni aiheuttaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymistä ja indusoi plasman aldosteronia.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Dizminelle-tabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Dizminelle-tablettien käytön aikana, niiden käyttö tulee lopettaa heti. Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synynnäisten kehityshäiriöiden riski lapsella ei ole suurentunut raskautta edeltäneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, eikä yhdistelmäehkäisytablettien tahattomaan käyttöön raskauden varhaisvaiheessa ole todettu liittyvän teratogeenisuutta.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu tiineys- ja imetysaikana esiintyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Näiden eläinkokeiden perusteella vaikuttavien aineiden hormonivaikutusten mahdollisesti aiheuttamia haittavaikutuksia ei voida poissulkea. Yhdistelmäehkäisytablettien raskaudenaikaisesta käytöstä saadun yleisen kokemuksen mukaan ei kuitenkaan ole todettu, että niillä olisi varsinaisia ihmiseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Dizminelle-tablettien raskauden aikaisesta käytöstä on saatavilla niin vähän tietoja, että niiden perusteella ei voida tehdä päätelmiä raskauteen, sikiön tai vastasyntyneen terveyteen kohdistuvista negatiivisista vaikutuksista. Epidemiologisia tietoja ei vielä ole.

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

##### Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi yhdistelmäehkäisytabletteja suositellaan yleensä käytettäväksi vasta, kun lapsi on vieroitettu kokonaan rintamaidosta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, ja näillä määrillä voi olla vaikutusta lapseen.

##### Hedelmällisyys

Dizminelle-tabletit on tarkoitettu raskauden ehkäisyyn. Lisätietoja hedelmällisyyden palautumisesta, ks. kohta 5.1.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä ei ole todettu vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Vakavat haittavaikutukset yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla, ks. myös kohta 4.4.

Dizminelle-tablettien käytön aikana on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset esitetään oheisessa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Esiintyvyyksiluvut perustuvat kliinisiin tutkimuksiin. Sopivinta MedDRA-termiä käytetään kuvaamaan tiettyä reaktiota ja sen synonyymejä sekä siihen liittyviä oireita.

**Haittavaikutukset, jotka on esiintynyt käytettäessä Dizminelle-tabletteja käyttöön raskauden ehkäisyyn tai keskivaikean aknen hoitoon, MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja MedDRA-käsitteiden mukaan**

<b>Elinjärjestelmä</b> (MedDRA versio 9.1)	<b>Yleinen</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Melko harvinainen</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Harvinainen</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Tunteeton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<b>Infektiot</b>			Kandidiaasi	
<b>Veri ja imukudos</b>			Anemia Trombosytomia	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Allerginen reaktio	Yliherkkyys Perinnöllisen tai hankinnaisen angioedeeman oireiden paheneminen
<b>Umpieritys</b>			Umpierityshäiriö	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			Lisääntynyt ruokahalu Anoreksia Hyperkalemia Hyponatremia	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Mielialan ailahtelu	Masennus Hermostuneisuus Uneliaisuus	Anorgasmia Unettomuus	
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Huimaus Parestesia	Kiertohuimaus Vapina	
<b>Silmät</b>			Konjunktiviitti Silmien kuivuus Silmien häiriöt	
<b>Sydän</b>			Takykardia	
<b>Verisuonisto</b>		Migreeni Suonikohjut Hypertensio	Laskimotromboembolia Valtimotromboembolia Flebiitti Verisuoniin liittyvät häiriöt Nenäverenvuoto Synkopee	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi	Vatsakipu Oksentelu Dyspepsia Ilmavaivat Gastriitti Ripuli	Suurentunut vatsa Ruoansulatuskanavan häiriöt Ruoansulatuskanavan kylläisyydentunne Hiatustyrä Suun kandidiaasi Ummetus Suun kuivuus	
<b>Maksa ja sappi</b>			Sappikipu Kolekystiitti	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Akne Kutina Ihottuma	Kloasma Ekseema Alopesia	Erythema multiforme

<b>Elinjärjestelmä</b> (MedDRA versio 9.1)	<b>Yleinen</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Melko harvinainen</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Harvinainen</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
			Aknetyyppinen ihottuma Ihon kuivuus Erythema nodosum Hypertrikoosi Ihohäiriö Ihojuovat Kosketusdermatiitti Valoihottuma Ihokyhmyt	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Selkäkipu Raajakipu Lihaskrampit		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Rintojen kipu Metrorragia* Amenorrea	Emättimen kandidiaasi Lantiokipu Rintojen suureneminen Fibrokystiset rinnat Verenvuoto kohdusta/emättimestä* Eritevuoto emättimestä Kuumat aallot Emätintulehdus Kuukautishäiriöt Dysmenorrea Hypomenorrea Menorragia Emättimen kuivuus Epäilyttävä papakoetulos Libidon väheneminen	Dyspareunia Vulvovaginiitti Verenvuoto yhdynnän jälkeen Tyhjennysvuoto Rintakysta Rintojen liikakasvu Rintakasvain Kohdunkaulan polyyppi Kohdun limakalvon atrofia Munasarjakysta Kohdun laajeneminen	
<b>Yleis oireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Astenia Lisääntynyt hikoilu Edeema (yleistynyt edeema, perifeerinen edeema, kasvojen edeema)	Huonovointisuus	
<b>Tutkimukset</b>		Painon nousu	Painon lasku	

\* Epäsäännöllinen vuoto häviää yleensä hoidon jatkuessa

### **Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus**

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

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



- laskimotromboemboliset tapahtumat
- valtimotromboemboliset tapahtumat
- korkea verenpaine
- maksakasvaimet
- seuraavat sairaustilat tai niiden paheneminen, ilman pitävää näyttöä yhteydestä yhdistelmä-ehkäisytablettien käyttöön: Crohnin tauti, colitis ulcerosa, epilepsia, kohdun lihaskasvain, porfyria, SLE, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, kolestaasiin liittyvä keltaisuus
- kloasma.
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet.

Rintasyöpädiagnoosien esiintyvyys on hyvin vähän suurentunut ehkäisytablettien käyttäjillä. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Varmaa näyttöä riskin yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole. Lisätietoja, ks. kohdat 4.3 ja 4.4.

#### Yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden (entsyymi-induktorien) ja ehkäisytablettien väliset yhteisvaikutukset voivat aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisyn pettämistä (ks. kohta 4.5).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Dizminelle-tablettien yliannostuksesta ei ole toistaiseksi kokemusta. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvän yleisen kokemuksen perusteella mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja tyhjennysvuoto. Tyhjennysvuotoa voi esiintyä tytöillä myös ennen kuukautisten alkamista, jos he vahingossa ottavat tätä lääkevalmistettä. Antidootia ei ole ja jatkohoito on oireenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemisesti käytettävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet; progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet; ATC-koodi: G03AA12

Menetelmän pettämisen Pearl-luku: 0,41 (ylempi kaksisuuntainen 95 % luottamusraja: 0,85). Pearl-kokonaisluku (menetelmän pettäminen + käyttäjän virheet): 0,80 (ylempi kaksisuuntainen 95 % luottamusraja: 1,30).

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

Kun kolmen hoitosyklin ovulaationestotutkimuksessa verrattiin drospirenonin 3 mg / etinyyli-estradiolin 0,02 mg 24 päivän annostelua ja 21 päivän annostelua, 24 päivän annostelu esti tehokkaammin munarakkuloiden kehittymistä. Kun kolmannen hoitosyklin aikana tarkoituksellisesti aiheutettiin annosteluvirheitä, suuremmalla osuudella naisista 21 päivän annostelun ryhmässä oli munasarjojen toimintaa, esimerkiksi ei-toivottuja ovulaatioita, verrattuna naisiin, jotka olivat 24 päivän annostelun ryhmässä. Munasarjojen toiminta palasi käyttöä edeltäneelle tasolle hoitoa seuranneen kierron aikana 91,8 %:lla naisista, jotka olivat 24 päivän annostelun ryhmässä.

Dizminelle on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja drospirenonia (progestiini). Raskauden ehkäisyyn käytettävällä drospirenoniannoksella on myös antiandrogeeninen ja lievä antimineralokortikoidinen vaikutus. Sillä ei ole estrogeenista, glukokortikoidista eikä anti-glukokortikoidista vaikutusta. Drospirenonin farmakologinen profiili muistuttaakin hyvin paljon luonnon keltarauhashormonia progesteronia.

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

Kaksi kaksoissokkoutettua, satunnaistettua, lumelääkekontrolloitua monikeskustutkimusta tehtiin Dizminelle- tablettien tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi keskivaikean *acne vulgariksen* hoidossa naisilla.

Lumetabletteihin verrattuna Dizminelle-tabletit vähensivät kuuden kuukauden hoidon aikana leesioita tilastollisesti merkittävästi paremmin: Dizminelle vähensi tulehduksellisia leesioita 15,6 % paremmin (49,3 % vs. 33,7 %), ei-tulehduksellisia leesioita 18,5 % paremmin (40,6 % vs. 22,1 %) ja kaikkia leesioita yhteensä 16,5 % paremmin (44,6 % vs. 28,1 %). Lisäksi Dizminelle-valmisteen käyttäjistä 11,8 % (18,6 % vs. 6,8 %) enemmän kuin lumelääkeryhmässä arvioitiin ”oireeton”- tai ”lähes oireeton” -luokkiin Investigator’s Static Global Assessment (ISGA) -asteikolla.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Drospirenoni

#### Imeytyminen

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

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

Suun kautta otettu drospirenoni metaboloituu täydellisesti. Sen päämetaboliitit plasmassa ovat drospirenonihappo, jota muodostuu laktonirenkaan avautumisen jälkeen, ja 4,5-dihydro-drospirenoni-3-sulfaatti, jota muodostuu pelkistymistä seuraavan sulfaation seurauksena. Drospirenoniin kohdistuu myös CYP3A4:n katalysoima oksidatiivinen metabolia.

*In vitro* drospirenoni estää heikosti tai kohtalaisesti sytokromi P450 -entsyymejä CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4.

### Eliminaatio

Drospirenonin metabolinen puhdistuma seerumista on  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Muuttumatonta lääkettä erittyy vain erittäin pieniä määriä. Drospirenonin metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan noin suhteessa 1,2:1,4. Virtsaan ja ulosteeseen erittyvien metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 40 h.

### Vakaa tila

Drospirenonin vakaan tilan huippupitoisuus seerumissa, noin 70 ng/ml, saavutetaan noin 8 päivän hoidon jälkeen. Drospirenonin terminaalista puoliintumisajasta ja valmisteen antovälistä johtuen drospirenonin pitoisuus seerumissa kumuloituu ensimmäisen hoitosyklin aikana noin kolminkertaiseksi.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminnan vaikutus*

Vakaan tilan drospirenonipitoisuus seerumissa naisilla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CLcr] 50–80 ml/min), oli verrattavissa pitoisuuksiin naisilla, joilla oli normaali munuaistoiminta. Drospirenonipitoisuus seerumissa oli keskimäärin 37 % korkeampi naisilla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CLcr 30–50 ml/min), verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin naisiin. Myös naiset, jotka sairastivat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, sietivät drospirenonihoitoa hyvin. Drospirenonihoidolla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia seerumin kaliumtasoon.

#### *Maksan vajaatoiminnan vaikutus*

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla havaittiin kerta-annostutkimuksessa noin 50 %:n lasku oraalissa puhdistumassa (CL/F) verrattuna normaalin maksan toiminnan omaaviin vapaaehtoisiin. Havaitun drospirenonipuhdistuman pienenemisen keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei todettu johtavan mihinkään olennaiseen eroon seerumin kaliumpitoisuuksissa. Kaliumpitoisuuden suurenemista seerumissa yli normaalin ylärajan ei myöskään havaittu diabeteksen ja samanaikaisen spironolaktonihoidon yhteydessä (kaksi tekijää, jotka voivat altistaa potilaan hyperkalemialle). Voidaan päätellä, että drospirenoni on hyvin siedetty potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B).

#### *Etniset ryhmät*

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

### Etinyyliestradioli

#### Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa, noin 33 pg/ml, saavutetaan suun kautta otetun kerta-annon jälkeen 1–2 tunnissa. Presysteemisen konjugaation ja maksan ensikierron metabolian johdosta etinyyliestradiolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60 %. Noin 25 %:lla koehenkilöistä samanaikainen ruoan nauttiminen vähensi etinyyliestradiolin hyötyosuutta, mutta lopuilla koehenkilöistä muutosta ei havaittu.

#### Jakautuminen

Etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa laskee kahdessa vaiheessa. Terminaalinen jakautumisvaiheen puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Etinyyliestradioli sitoutuu runsaasti, mutta ei spesifisesti plasman albumiiniin (noin 98,5 %) ja indusoi SHBG:n sekä kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) pitoisuuden nousua seerumissa. Jakautumistilavuus on noin 5 l/kg.

### Biotransformaatio

Etinyyliestradioli altistuu merkittävälle suolessa ja maksassa tapahtuvalle ensikierron metabolielle. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta, mutta reaktiossa muodostuu laajasti erilaisia hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät vapaina metaboliitteina ja konjugoituneina glukuronidien ja sulfaattien kanssa. Etinyyliestradiolin metaboliiteitse tapahtuva puhdistuma on noin 5 ml/min/kg.

*In vitro*, etinyyliestradioli on CYP2C19, CYP1A1 ja CYP1A2-entsyymien palautuva inhibiittori sekä CYP3A4/5, CYP2C8 ja CYP2J2-entsyymien mekanismiin perustuva inhibiittori.

### Eliminaatio

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

### Vakaa tila

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Laboratorioeläimillä drospirenonin ja etinyyliestradiolin vaikutukset rajoittuivat niihin, jotka liittyvät tunnettuun farmakologiseen vaikutukseen. Erityisesti lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin lajispesifisenä pidettäviä alkio- ja sikiötoksisia vaikutuksia. Kun eläimille annettiin suurempia annoksia kuin ihmisille annettavat Dizminelle-annokset ovat, sen havaittiin vaikuttavan sukupuolen erilaistumiseen rottien sikiöissä, mutta ei apinoissa. Ympäristöön kohdistuvia riskejä arvioivissa tutkimuksissa on havaittu, että etinyyliestradioli ja drospirenoni voivat mahdollisesti aiheuttaa haittaa vesistölle (ks. kohta 6.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

**Vaikuttavia aineita sisältävät kalvopäällysteiset tabletit (vaaleanpunainen):**

- **Tabletin ydin:**
  - Laktoosimonohydraatti
  - Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)
  - Povidoni K-30 (E1201)
  - Kroskarmelloosinatrium
  - Polysorbaatti 80 (E433)
  - Magnesiumstearaatti (E470b)
- **Tabletin kalvopäällyste:**
  - Poly(vinyylialkoholi)
  - Titaanidioksidi (E171)
  - Makrogoli 3350
  - Talkki (E553b)
  - Keltainen rautaoksidi (E172)

- Punainen rautaoksidi (E172)
- Musta rautaoksidi (E172)

#### **Kalvopäällysteiset lume-tabletit (valkoinen):**

- **Tabletin ydin:**
  - Vedetön laktoosi
  - Povidoni K-30 (E1201)
  - Magnesiumstearaatti (E470b)
- **Tabletin kalvopäällyste:**
  - Poly(vinyylialkoholi)
  - Titaanidioksidi (E171)
  - Makrogoli 3350
  - Talkki (E553b)

#### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

#### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Kirkas tai hieman opalisoiva, läpinäkyvä PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

1 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (24 vaikuttavia aineita sisältävää tablettia ja 4 lumetablettia)

3 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (24 vaikuttavia aineita sisältävää tablettia ja 4 lumetablettia)

6 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (24 vaikuttavia aineita sisältävää tablettia ja 4 lumetablettia)

13 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (24 vaikuttavia aineita sisältävää tablettia ja 4 lumetablettia)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Tällä lääkevalmisteella voi olla haitallisia vaikutuksia ympäristölle (ks. kohta 5.3). Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Exeltis Healthcare S.L.  
Av.Miralcampo 7-Poligono Ind.Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
Espanja

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

34801

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.08.2017

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.09.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dizminelle 0,02 mg/3 mg, filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*24 rosa filmdragerade tabletter (tabletter som innehåller aktiva substanser):*

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

Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat 44 mg

*4 vita filmdragerade placebotabletter:*

Tabletten innehåller inga aktiva substanser.

Hjälpämne med känd effekt: Vattenfri laktos 89,5 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Tabletten som innehåller aktiva substanser (den aktiva tabletten) är en rosa, rund filmdragerad tablett med en diameter på 5,7 mm.

Placebotabletten är en vit, rund filmdragerad tablett med en diameter på 5,7 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception.

Vid beslutet om förskrivning av Dizminelle ska den enskilda användarens nuvarande riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), liksom risken för VTE med Dizminelle jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitten 4.3 och 4.4).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt: oral användning.

Dosering

#### **Hur man tar Dizminelle**

Tabletterna ska tas vid ungefär samma tid varje dag, om nödvändigt tillsammans med lite vätska, och fortlöpande i den ordning som visas på blistret. En tablett tas dagligen 28 dagar i följd. Tabletterna ska tas kontinuerligt. Ett nytt blister påbörjas genast dagen efter att den sista tabletten i föregående blister tagits. Bortfallsblödningsperioden börjar vanligen 2–3 dagar efter att intaget av placebotabletterna (sista raden på blistret) börjat, och den har nödvändigtvis inte upphört innan nästa blister påbörjas.

## Hur man börjar ta Dizminelle

- Om inget hormonellt preventivmedel använts (under den senaste månaden):

Tablettintaget ska börja på dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (d.v.s. den första blödningsdagen).

- Vid byte till Dizminelle från ett kombinerat hormonellt preventivmedel (kombinerade p-piller, p-ring eller p-plåster):

Kvinnan bör helst börja intaget av Dizminelle dagen efter intaget av den sista aktiva tabletten av hennes tidigare p-piller, men senast dagen efter den vanliga tablettfria perioden eller placebotablettperioden med det tidigare kombinerade orala preventivmedlet. Om kvinnan har använt p-ring eller p-plåster kan hon påbörja intaget av Dizminelle samma dag som ringen eller plåstret tas bort, men allra senast när nästa ring eller plåster skulle ha satts in/applicerats.

- Vid byte till Dizminelle från ett preventivmedel innehållande enbart gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller ett gestagenutsöndrande intrauterint inlägg:

Det går att byta när som helst från minipiller till Dizminelle (från ett implantat eller intrauterint inlägg på dagen för dess avlägsnande, från ett injicerbart preventivmedel vid tidpunkten för nästa planerade injektion). I samtliga dessa fall ska kvinnan dock också använda en barriärmetod de första 7 dagarna av tablettintag.

- Efter en abort i första trimestern:

Tablettintaget kan påbörjas omedelbart. I detta fall behövs inga andra preventivmetoder.

- Efter en förlossning eller en abort i andra trimestern:

Kvinnan ska börja ta tabletterna 21–28 dagar efter förlossningen eller aborten i andra trimestern. Om hon börjar senare ska hon rådas att dessutom använda en barriärmetod under de första 7 dagarna av tablettintag. Om samlag redan har ägt rum ska graviditet uteslutas innan kvinnan börjar ta p-pillren, eller så måste hon invänta sin följande menstruation.

Amning, se avsnitt 4.6.

## Glömda tabletter

Placebotabletterna på den sista (fjärde) raden i blistret kan ignoreras. De bör dock kastas bort för att undvika att perioden med placebotabletter förlängs oavsiktligt. Följande råd gäller endast för **glömda aktiva tabletter**:

Om det har gått **högst 24 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits är den preventiva effekten inte nedsatt. Den glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, och nästa tablett tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

Om det har gått **mer än 24 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits kan den preventiva effekten vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. Rekommenderad period med placebotabletter är 4 dagar, och tablettuppehållet får aldrig överskrida 7 dagar.
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarieaxeln.



I enlighet med ovanstående kan följande praktiska råd ges:

- Dagarna 1–7

Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att 2 tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt. Dessutom bör en barriärmetod, såsom kondom, användas de följande 7 dagarna. Om samlag har ägt rum under de 7 dagar som föregick den glömda tabletten ska möjligheten av en graviditet övervägas. Ju fler glömda tabletter och ju närmare de är placebotablettfasen, desto större är risken för graviditet.

- Dagarna 8–14

Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att 2 tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att tabletterna tagits regelbundet enligt anvisningarna under de 7 dagar som föregick den första glömda tabletten behövs inget ytterligare skydd. Om kvinnan har glömt fler än 1 tablett ska hon rådask att använda kompletterande skydd under de följande 7 dagarna.

- Dagarna 15–24

Risken för minskad preventiv effekt är överhängande med tanke på den nära förestående placebotablettfasen.

Genom att justera schemat för tablettintaget går det emellertid att förhindra att den preventiva effekten minskar. Om kvinnan följer något av nedanstående två alternativ behövs inget extra skydd, under förutsättning att hon under de 7 dagar som föregick den första glömda tabletten tagit alla tabletter i rätt tid. Om så inte är fallet ska hon välja det första alternativet och använda extra skydd under de kommande 7 dagarna.

1. Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna vid ordinarie tidpunkt tills de aktiva tabletterna är slut. De fyra placebotabletterna på den sista raden ska kasseras. Nästa blister ska påbörjas omedelbart. Kvinnan kommer troligtvis inte att få någon bortfallsblödning förrän alla aktiva tabletter i den andra förpackningen är slut, men stänksblödning eller genombrottsblödning kan uppträda under de dagar då tabletterna tas.
2. Kvinnan kan också avbryta intaget av aktiva tabletter från det aktuella blistret. Då ska hon övergå till att ta placebotabletter från den sista raden i högst fyra dagar, inräknat alla de dagar då hon glömt att ta en aktiv tablett. Efter att ha tagit placebotabletterna ska kvinnan fortsätta tablettintaget som normalt med ett nytt blister.

Om kvinnan glömt flera tabletter och bortfallsblödningen uteblir under placebotablettfasen ska möjligheten av graviditet beaktas.

### **Anvisningar vid gastrointestinala rubbningar**

Vid svåra gastrointestinala rubbningar (t.ex. kräkningar och diarré) kan absorptionen av de aktiva substanserna vara ofullständig, och då ska en kompletterande preventivmetod användas. Vid kräkningar inom 3–4 timmar efter intag av en aktiv tablett ska en ny (ersättande) tablett tas så snart som möjligt. Den nya tabletten ska om möjligt tas inom 24 timmar från den vanliga tidpunkten för tablettintag. Om det har gått mer än 24 timmar efter det senaste tablettintaget ska anvisningarna beträffande glömda tabletter följas, se avsnitt 4.2 "Glömda tabletter". Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för tablettintaget måste hon ta den extra tabletten (/de extra tabletterna) från ett annat blister.

## Att förskjuta bortfallsblödningen

Kvinnan kan förskjuta en menstruation genom att fortsätta med ett nytt blister med Dizminelle utan att ta placebotabletterna på det föregående blistret. Förskjutningen kan fortsätta så länge kvinnan önskar, tills de aktiva tablettorna på det andra blistret är slut. Under den här perioden kan genombrottsblödning eller stänklödning förekomma. Det normala intaget av Dizminelle återupptas sedan efter placebo-tablettfasen.

Om kvinnan vill flytta den första blödningsdagen till en annan veckodag än den nuvarande kan hon rådask att förkorta den kommande placebotablettfasen med önskat antal dagar. Ju kortare uppehåll, desto större är risken att bortfallsblödningen uteblir och att genombrottsblödning och stänklödning förekommer under intaget av tabletter från efterföljande blister (på samma sätt som vid förskjutning av menstruationen).

### *Ytterligare information om särskilda patientgrupper*

#### *Pediatrik population*

Dizminelle är endast indicerat efter menarke.

#### *Äldre patienter*

Dizminelle är inte indicerat efter menopaus.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Dizminelle är kontraindicerat hos kvinnor med svår leversjukdom. Se även avsnitten 4.3 och 5.2.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Dizminelle är kontraindicerat hos kvinnor med svår njurfunktionsnedsättning eller akut njursvikt. Se även avsnitten 4.3 och 5.2.

## 4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid nedanstående tillstånd. Om något av dessa tillstånd uppkommer för första gången under användning av kombinerade hormonella preventivmedel ska användningen upphöra omedelbart:

- förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
  - venös tromboembolism – pågående VTE (patienten använder antikoagulantia) eller VTE i anamnesen (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli)
  - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för VTE, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist
  - stor operation som medför långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
  - hög risk för VTE på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4).
- förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
  - arteriell tromboembolism – pågående ATE eller ATE i anamnesen (t.ex. hjärtinfarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
  - cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, stroke i anamnesen eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
  - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för ATE, t.ex. hyperhomocysteinemi och fosfolipidantikroppar (kardiolipinantikroppar, lupusantikoagulant)
  - migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
  - hög risk för ATE på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller förekomst av en allvarlig riskfaktor, såsom:
    - diabetes med vaskulära symtom
    - svår hypertoni
    - svår dyslipoproteinemi

- pågående eller tidigare svår leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till de normala
- svår njurfunktionsnedsättning eller akut njursvikt
- nuvarande eller tidigare förekomst av benign eller malign levertumör
- kända eller misstänkta könshormonberoende maligniteter (t.ex. i genitalier eller bröst)
- vaginalblödning av okänd orsak
- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Dizminelle är kontraindicerat vid behandling med läkemedelspreparat som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedelspreparat som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Varningar

Om kvinnan uppvisar något av de tillstånd eller någon av de riskfaktorer som anges nedan ska lämpligheten av Dizminelle diskuteras med henne. Om något av tillstånden eller någon av riskfaktorerna förvärras eller uppträder för första gången ska kvinnan rådaskontaktas av läkare, som då beslutar huruvida användningen av Dizminelle måste avbrytas. Vid misstanke om eller bekräftad VTE eller ATE ska användningen av kombinerade hormonella preventivmedel avbrytas. Med tanke på teratogeniciteten hos antikoagulantia (kumariner) ska en adekvat alternativ preventivmetod användas under den tid som behandling med antikoagulantia pågår.

- *Cirkulationsrubbingar*

##### Risk för venös tromboembolism (VTE)

Användning av vilket kombinerat hormonellt preventivmedel som helst ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Preparat som innehåller levonorgestrel, norgesimat eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Denna risk kan vara upp till dubbelt så stor med andra preparat såsom t.ex. Dizminelle. Beslutet att använda ett annat preparat än det med den lägsta risken för VTE får fattas först efter en diskussion med kvinnan som överväger användningen. Detta för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Dizminelle, hur hennes nuvarande riskfaktorer påverkar den här risken, och att risken för VTE är störst under det första året som en person använder kombinerade hormonella preventivmedel. Det finns också vissa belegg för att risken är större när användningen av ett kombinerat hormonellt preventivmedel återupptas efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

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

Uppskattningsvis cirka 9–12<sup>3</sup> av 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel innehållande drospirenon kommer att utveckla VTE under en period om ett år. Bland de kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel är motsvarande siffra cirka 6<sup>4</sup>.

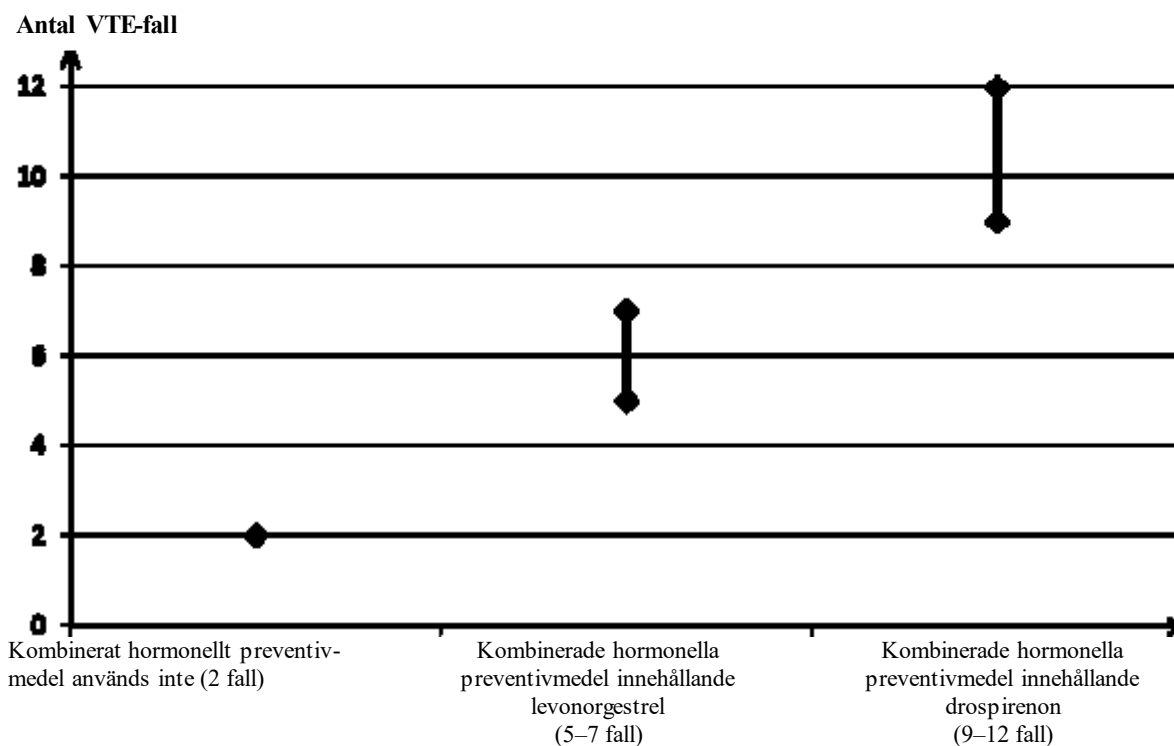
I båda fallen är antalet VTE-fall per år färre än det antal fall som förväntas under graviditet eller puerperium.

VTE kan leda till dödsfall i 1–2 % av fallen.

<sup>3</sup> Incidensen uppskattades från samtliga epidemiologiska studiedata genom att jämföra relativa risker för de olika preparaten jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

<sup>4</sup> Mittpunkten i intervallet 5–7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk med användning av kombinerade hormonella preventivmedel innehållande levonorgestrel jämfört med icke-användning (cirka 2,3–3,6).

## Antal VTE-fall per 10 000 kvinnor under ett år



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

### Risikfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt om kvinnan har andra riskfaktorer, framför allt om riskfaktorerna är flera (se tabell).

Dizminelle är kontraindicerat hos kvinnor som har flera riskfaktorer som medför en hög risk för VTE (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har fler än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om nytta-riskförhållandet anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

**Tabell: Riskfaktorer för VTE**

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, stor operation, alla operationer i ben eller bäckenområde, neurokirurgi eller omfattande trauma  Anm.: Tillfällig immobilisering, även flygresor > 4 timmar, kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor som också har andra riskfaktorer	I dessa situationer är det tillrådligt att göra ett uppehåll i användningen av p-pillren (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän kvinnan haft full rörelseförmåga i två veckor. En annan preventivmetod ska användas för att undvika oönskad graviditet. Antitrombotisk behandling ska övervägas om Dizinelle inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (nuvarande eller tidigare förekomst av VTE hos syskon eller förälder, särskilt i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om hereditär predisposition misstänks ska kvinnan remitteras till en specialist för undersökningar innan beslut fattas om användning av någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra sjukdomar som förknippas med VTE	Cancer, systemisk <i>lupus erythematosus</i> , hemolytiskt-uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellanemi
Stigande ålder	Framför allt en ålder över 35 år.

Det råder inte enighet om det eventuella sambandet mellan varicer samt ytlig tromboflebit och uppkomst eller progression av ventrombos.

Den ökade risken för VTE under graviditet och framför allt under de första cirka 6 veckorna efter förlossningen måste beaktas (se mer information i avsnitt 4.6).

### Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

Om symtom uppkommer ska kvinnorna rådas att omedelbart söka läkare och berätta att de använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel.

Symtomen på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- ensidig svullnad av ben och/eller fot eller svullnad längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet, vilket kanske endast känns vid stående eller gående
- ökad värmekänsla i det drabbade benet, med rodnad eller missfärgning av huden på benet.

Symtomen på lungemboli kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig dyspné eller snabb andning
- plötslig hosta som kan vara förknippad med hemoptys
- stickande bröstsmärta
- svår svimningskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. dyspné, hosta) är ospecifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre svåra händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på trombos kan vara bl.a. plötslig smärta, svullnad och en blåskiftande missfärgning av en extremitet.

Om en trombos uppkommer i ögat kan symtomet vara t.ex. 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 ATE (hjärtinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan leda till dödsfall.

### Risikfaktorer för ATE

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

**Tabell: Riskfaktorer för ATE**

Risikfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt en ålder över 35 år.
Rökning	Kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel ska rådas att inte röka. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt när det gäller kvinnor som också har andra riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (nuvarande eller tidigare förekomst av ATE hos syskon eller förälder, särskilt i relativt unga år, före 50 års ålder).	Om hereditär predisposition misstänks ska kvinnan remitteras till en specialist för undersökningar innan beslut fattas om användning av någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökning av migränens frekvens eller svårighetsgrad (vilket kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) under användning av kombinerade hormonella preventivmedel kan vara ett skäl för omedelbart utsättande av preventivmedlet.
Andra sjukdomar som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

### Symtom på ATE

Om symtom uppkommer ska kvinnorna rådas att omedelbart söka läkare och berätta att de använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel.

Symtomen på cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben (särskilt endast på en sida av kroppen)
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötslig synnedbrettning i ena ögat eller i båda ögonen
- plötslig, kraftig eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan krampanfall.

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

Symtomen på hjärtinfarkt kan omfatta:

- smärta, obehagskänsla, tryckkänsla, tyngdkänsla, känsla av sammanpressning eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehagskänsla som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen och/eller buken
- mättnadskänsla, känsla av matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettningar, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghetskänsla, ångest, eller dyspné
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

### • **Tumörer**

En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt kombinerade hormonella preventivmedel under lång tid (> 5 år) har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men fortsatt oenighet råder om i vilken omfattning denna observation påverkas av vilseläda faktorer, t.ex. sexuellt beteende och andra faktorer såsom humant papillomvirus (HPV).

En metaanalys från 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk (RR = 1,24) för bröstcancer hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av 10 år efter avslutad användning av p-pillren. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos kvinnor som använder eller nyligen använt kombinerade p-piller liten i jämförelse med den generella risken för bröstcancer. Dessa studier visar inte på något orsakssamband. Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, på de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller på en kombination av dessa. Bröstcancer som diagnostiseras hos dem som någon gång använt p-piller tenderar dessutom att vara kliniskt mindre avancerade än bröstcancerfallen bland dem som aldrig använt p-piller.

I sällsynta fall har benigna levertumörer, och ännu mer sällan maligna levertumörer, konstaterats hos användare av kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intra-abdominella blödningar. Levertumör bör övervägas som differentialdiagnos när svår smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning uppträder hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

Risken för både endometrie- och ovarialcancer minskar vid användning av kombinerade p-piller i högre doser (50 mikrog etinylestradiol). Om detta även gäller för lågdoserade kombinerade p-piller är ännu inte bekräftat.

### • **Övriga sjukdomar**

Den gestagena komponenten i Dizminelle är en aldosteronantagonist med kaliumsparande egenskaper. Hos majoriteten av användarna förväntas ingen ökning av kaliumnivåerna. I en klinisk studie observerades dock en liten, men inte signifikant, ökning av serumkalium hos en del patienter med lindrig till medelsvår njurfunktionsnedsättning vid samtidigt intag av kaliumsparande läkemedel och drospirenon. Det är därför rekommenderat att kontrollera kaliumnivån i serum under den första behandlingscykeln hos patienter med njurfunktionsnedsättning, om serumkalium låg i det övre referensområdet före behandling, och i synnerhet om patienten använder kaliumsparande läkemedel. Se även avsnitt 4.5.

Kvinnor med hypertriglyceridemi eller sådan i familjeanamnesen kan ha en förhöjd risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små förhöjningar av blodtrycket har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller är kliniskt betydelsefulla blodtryckshöjningar sällsynta. Endast i dessa sällsynta fall finns skäl för att omedelbart avbryta användningen av kombinerade p-piller. Det kombinerade p-pillret måste sättas ut om konstant förhöjda blodtrycksvärden eller en signifikant blodtrycksökning hos en kvinna med befintlig hypertoni inte svarar tillräckligt på antihypertensiv läkemedelsbehandling under

användningen av kombinerade p-piller. Användningen av kombinerade p-piller kan återupptas om normala blodtrycksvärden uppnås med antihypertensiva läkemedel.

Följande sjukdomstillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både i samband med graviditet och användning av kombinerade p-piller, men det finns inte övertygande bevis för ett samband mellan dem och användning av kombinerade p-piller: kolestatisk ikterus och/eller pruritus relaterad till kolestas, gallsten, porfyri, SLE, hemolytiskt-uremiskt syndrom, Sydenhams korea, *herpes gestationis*, otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

Användning av exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtomen av hereditärt eller förvärvat angioödem.

Akut eller kronisk hepatisk dysfunktion kan göra det nödvändigt att göra ett uppehåll i användningen av kombinerade p-piller tills leverfunktionsvärdena återgått till det normala. Recidiv av kolestatisk ikterus och/eller kolestasrelaterad pruritus som uppträtt tidigare under en graviditet eller under tidigare användning av könshormoner gör det nödvändigt att avbryta användningen av kombinerade p-piller.

Även om kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistensen eller glukostoleransen finns det inga bevis för att det är nödvändigt att justera dosen för diabetiker som använder kombinerade p-piller i låg dos (< 0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor som har diabetes ska dock stå under noggrann läkarkontroll, speciellt under den första tiden med kombinerade p-piller.

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

Kloasma kan ibland förekomma, särskilt hos kvinnor som haft kloasma under en graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma ska undvika solexponering och exponering för ultraviolett strålning under användningen av kombinerade p-piller.

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depression kan vara allvarligt och är en välkänd riskfaktor för självd destruktivt beteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta sin läkare om de upplever humörförändringar och depressiva symtom, också kort efter inledd behandling.

### **Dizminelle innehåller laktos och natrium**

En rosa tablett innehåller 44 mg laktosmonohydrat, och en vit tablett innehåller 89,5 mg vattenfri laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **Läkarundersökning/konsultation**

Innan användning av Dizminelle påbörjas eller återupptas ska en fullständig anamnes (inklusive familjeanamnes) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska mätas och en läkarundersökning utföras, med beaktande av kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningarna (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombos, inklusive risken med Dizminelle jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på venösa och arteriella trombos, de kända riskfaktorerna samt vad hon ska göra om hon misstänker en trombos. Kvinnan ska också uppmanas att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna i den. Frekvensen och typen av uppföljningsbesök ska baseras på vedertagna behandlingsriktlinjer och anpassas individuellt efter kvinnans kliniska behov.

Kvinnan ska informeras om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hivinfektioner (AIDS) eller andra sexuellt överförbara sjukdomar.



### **Minskad effekt**

Effekten av kombinerade p-piller kan försvagas t.ex. om kvinnan glömmer att ta aktiva tabletter (se avsnitt 4.2), drabbas av gastrointestinala störningar under användningen av aktiva tabletter (se avsnitt 4.2) eller samtidigt använder andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

### **Försämrad cykelkontroll**

Alla kombinerade p-piller kan orsaka oregelbundna vaginala blödningar (stänklödning eller genombrottsblödning), särskilt under de första månaderna av användning. Därför är utredning av eventuella oregelbundna blödningar meningsfullt först efter en anpassningsperiod på cirka tre cykler.

Om blödningsrubbningsarna kvarstår eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler ska icke-hormonella orsaker övervägas. Adekvata diagnostiska åtgärder, eventuellt också abrasion, är motiverade för att utesluta malignitet eller graviditet.

I vissa fall kan bortfallsblödningen utebli under placebotablettfasen. Om de kombinerade p-pillren har tagits enligt anvisningarna i avsnitt 4.2 är kvinnan sannolikt inte gravid. Har p-pillren däremot inte tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen, eller om två bortfallsblödningar uteblivit, måste graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda p-pillren.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Observera: Produktresuméerna för andra samtidigt använda läkemedel bör konsulteras för att identifiera potentiella 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 Dizminelle byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. preventivmedel med enbart gestagen eller icke-hormonella metoder) innan behandling med dessa läkemedelskombinationer påbörjas. Användning av Dizminelle kan återupptas 2 veckor efter att behandlingen med dessa läkemedelskombinationer avslutats.

- Andra läkemedels inverkan på Dizminelle

Läkemedelsinteraktioner kan förekomma vid användning av läkemedel som inducerar hepatiska mikrosomala enzymer, vilket kan resultera i ökat clearance av könshormoner och leda till genombrottsblödningar och/eller försvagad preventiv effekt.

### *Hantering*

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion observeras vanligtvis inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen kvarstå i fyra veckor.

### *Korttidsbehandling*

Kvinnor som får behandling med enzyminducerande läkemedel ska temporärt använda en barriärmetod eller annan preventivmetod utöver det kombinerade p-pillret. Barriärmetoden ska användas under hela den pågående läkemedelsbehandlingen och i ytterligare 28 dagar efter avslutad behandling.

Om läkemedelsbehandlingen fortsätter efter det att de aktiva tabletterna på blistret med p-piller tagit slut måste placebotabletterna kasseras och följande blister med p-piller påbörjas omedelbart.

### *Långtidsbehandling*

För kvinnor som står på långtidsbehandling med leverenzyminducerande läkemedel rekommenderas en annan tillförlitlig, icke-hormonell preventivmetod.

Nedanstående interaktioner har rapporterats i litteraturen.

### *Exempel på ämnen som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskar effekten av kombinerade p-piller genom enzyminduktion):*

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och hivläkemedlen ritonavir, nevirapin och efavirenz samt eventuellt även felbammat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramot och naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

### *Ämnen med varierande effekt på clearance av kombinerade p-piller:*

Flera kombinationer av hivproteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas (inklusive kombinationsbehandlingar där en HCV-hämmare ingår) kan öka eller minska plasmakoncentrationen av östrogen eller gestagener vid samtidig användning av kombinerade p-piller. Den totala effekten av dessa förändringar kan vara kliniskt betydelsefull i vissa fall.

Därför bör produktresumén för samtidigt administrerade hiv-/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. Om en interaktion misstänks kunna uppkomma ska en kvinna som får behandling med en proteashämmare eller icke-nukleosid hämmare av omvänt transkriptas använda en barriärmetod som tillägg.

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

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner mellan enzymhämmare och kombinerade p-piller är okänd.

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare och kombinerade hormonella preventivmedel kan öka plasmakoncentrationen av östrogen och/eller progesterin.

I en multipeldosstudie med kombinationen drospirenon (3 mg/dag) och etinylestradiol (0,02 mg/dag) ledde samtidig administrering av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol i 10 dagar till en 2,7-faldig respektive 1,4-faldig ökning av AUC (0–24 h) för drospirenon respektive etinylestradiol. En daglig dos etoricoxib på 60–120 mg som tas samtidigt med ett kombinerat hormonellt preventivmedel innehållande 0,035 mg etinylestradiol har observerats öka plasmakoncentrationen av etinylestradiol 1,4–1,6-faldigt.

- Dizminelles inverkan på andra läkemedel

Kombinerade p-piller kan påverka metabolismen av vissa andra aktiva substanser, vars koncentration i plasma och vävnad därmed antingen kan öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Baserat på interaktionsstudier *in vivo* på frivilliga kvinnor (där omeprazol, simvastatin eller midazolam användes som markörer) är en kliniskt betydelsefull interaktion mellan drospirenon i en dos om 3 mg och metabolismen av andra aktiva substanser osannolik.

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

Hos patienter som inte har nedsatt njurfunktion sågs samtidig användning av drospirenon och ACE-hämmare eller NSAID-preparat inte ha någon signifikant inverkan på serumkalium. Samtidig användning av Dizminelle och aldosteronantagonister eller kaliumsparande diuretika har dock inte studerats. I sådana fall bör serumkalium därför kontrolleras under den första behandlingscykeln. Se även avsnitt 4.4.

- Övriga interaktioner
- Laboratorieundersökningar

Användning av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laboratorieprover, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasma-koncentrationer av (bärrar)proteiner (t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid-/lipoproteinfraktioner), parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom referensintervallet. Genom sin svaga antimineralkortikoida aktivitet medför drospirenon en ökad aktivitet hos plasmarenin och plasmaaldosteron.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Dizminelle är inte indicerat under graviditet.

Om kvinnan blir gravid under användningen av Dizminelle ska läkemedlet omedelbart sättas ut. Omfattande epidemiologiska studier har inte visat på en förhöjd risk för medfödda missbildningar hos barn födda av kvinnor som använde kombinerade p-piller före graviditeten och inte heller på teratogenicitet när kombinerade p-piller oavsiktligt använts i ett tidigt skede av graviditeten.

Djurstudier har visat biverkningar under dräktighet och laktation (se avsnitt 5.3). Baserat på data från dessa djurstudier kan biverkningar på grund av hormonell verkan av de aktiva substanserna inte uteslutas. Allmän erfarenhet av användning av kombinerade p-piller under graviditet har dock inte gett belägg för att de skulle medföra egentliga biverkningar för människa.

Tillgängliga data från användning av Dizminelle under graviditet är för begränsade för att några slutsatser ska kunna dras när det gäller eventuella negativa effekter på graviditet eller på fostrets eller den nyföddas hälsa. Epidemiologiska data saknas hittills.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Dizminelle (se avsnitten 4.2 och 4.4).

##### Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom dessa kan minska mängden bröstmjolk och ändra dess sammansättning. Därför rekommenderas användning av kombinerade p-piller vanligtvis inte förrän den ammande kvinnan helt har avvant barnet. Små mängder kontraceptiva steroider och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjolk under användning av kombinerade p-piller, och dessa mängder kan påverka barnet.

##### Fertilitet

Dizminelle är indicerat för antikonception. För information om återställd fertilitet, se avsnitt 5.1.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts avseende läkemedlets inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Inga effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har konstaterats hos användare av kombinerade p-piller.

#### **4.8 Biverkningar**

För allvarliga biverkningar hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, se även avsnitt 4.4.

Nedanstående biverkningar har rapporterats under användning av Dizminelle.

I tabellen nedan presenteras biverkningar i enlighet med MedDRA:s klassificering av organsystem. Frekvenserna är baserade på data från kliniska studier. Den lämpligaste MedDRA-termen används för att beskriva en viss biverkning och dess synonymer och relaterade tillstånd.

**Biverkningar som har förekommit i samband med användning av Dizminelle för antikonception eller behandling av medelsvår akne, med beaktande av MedDRA:s klassificering av organsystem och MedDRA-termer**

Organsystem (MedDRA version 9.1)	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)
<b>Infektioner och infestationer</b>			<i>Candidiasis</i>	
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Anemi Trombocytemi	
<b>Immunsystemet</b>			Allergisk reaktion	Överkänslighet Förvärrade symtom på hereditärt eller förvärvat angioödem
<b>Endokrina systemet</b>			Endokrina rubbningar	
<b>Metabolism och nutrition</b>			Ökad aptit Aptitlöshet Hyperkalemi Hyponatremi	
<b>Psykiska störningar</b>	Emotionell instabilitet	Depression Nervositet Somnolens	Anorgasmi Insomni	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk	Yrsel Parestesi	Rotatorisk yrsel Tremor	
<b>Ögon</b>			Konjunktivit Ögontorrhet Synrubbningar	
<b>Hjärtat</b>			Takykardi	
<b>Blodkärl</b>		Migrän Varicer Hypertoni	Venös tromboembolism Arteriell tromboembolism Flebit Kärlrubbningar Näsblod Synkope	
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående	Buksmärta Kräkningar Dyspepsi Flatulens Gastrit Diarré	Förstorad buk Gastrointestinala störningar Gastrointestinal mättnadskänsla Hiatusbräck Oral <i>candidiasis</i> Förstoppning Muntorrhet	
<b>Lever och gallvägar</b>			Gallsmärta	

Organsystem (MedDRA version 9.1)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			Kolecystit	
Hud och subkutan vävnad		Akne Pruritus Utslag	Kloasma Eksem Alopeci Akneliknande utslag Torr hud <i>Erythema nodosum</i> Hypertrikos Hudrubbing Hudbristningar Kontaktdermatit Fotodermatit Hudknölar	<i>Erythema multiforme</i>
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta Smärta i extremiteter Muskelkramper		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mastodyni Metrorragi* Amenorré	Vaginal <i>candidiasis</i> Bäckensmärta Brösförstoring Fibrocystiska bröst Uterin/vaginal blödning* Vaginala flytningar Vallningar Vaginit Menstruations-rubbingar Dysmenorré Hypomenorré Menorragi Vaginal torrhet Misstänkt resultat i cellprov från livmoderhalsen Minskad libido	Dyspareuni Vulvovaginit Postkoital blödning Bortfallsblödning Bröscysta Brösthypertrofi Brösttumör Cervixpolyp Endometrieatrofi Ovarialcysta Förstorad uterus	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni Ökad svettning Ödem (generaliserat ödem, perifert ödem, ansiktsödem)	Allmän sjukdomskänsla	
Undersökningar		Viktökning	Viktminskning	

\*Oregelbundna blödningar avtar vanligen vid fortsatt behandling

### Beskrivning av valda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och tromboemboliska händelser, bl.a. hjärtinfarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker (TIA), venös trombos och lungemboli, har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel. Händelserna beskrivs mer i detalj i avsnitt 4.4.

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

- venösa tromboemboliska händelser
- arteriella tromboemboliska händelser
- hypertoni
- levertumörer
- förekomst eller försämring av tillstånd där ett samband med användning av kombinerade p-piller inte är säkerställt: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, uterint myom, porfyri, SLE, *herpes gestationis*, Sydenhams korea, hemolytiskt-uremiskt syndrom, kolestatisk ikterus
- kloasma.
- Akut eller kronisk hepatisk dysfunktion kan göra det nödvändigt att göra ett uppehåll i användningen av kombinerade p-piller tills leverfunktionsvärdena återgått till det normala.

Förhöjningen av frekvensen av bröstcancerdiagnoser bland användare av kombinerade p-piller är mycket liten. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är denna ökning av antalet diagnoser liten i jämförelse med den totala risken att drabbas av bröstcancer. Det finns inga säkra belägg för ett samband mellan risken och användning av kombinerade p-piller. För ytterligare information, se avsnitten 4.3 och 4.4.

### Interaktioner

Interaktioner mellan andra läkemedel (enzyminducerare) och p-piller kan orsaka genombrottsblödningar och/eller utebliven preventiv effekt (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 till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Det finns hittills inga erfarenheter av överdosering av Dizminelle. Baserat på allmänna erfarenheter av kombinerade p-piller är de potentiella symtomen på överdosering illamående, kräkningar och bortfallsblödning. Bortfallsblödning kan även ske hos flickor före menarke, om de av misstag tar detta läkemedel. Det finns inget antidot, och den fortsatta behandlingen ska vara symptomatisk.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: hormonella antikonceptionella medel för systemiskt bruk; gestagener och östrogener; ATC-kod: G03AA12

Pearl-index för metodfel: 0,41 (övre tvåsidigt 95 % konfidensintervall: 0,85).

Totalt Pearl-index (metodfel + användarfel): 0,80 (övre tvåsidigt 95 % konfidensintervall: 1,30).

Den preventiva effekten av Dizminelle baserar sig på ett samspel mellan flera olika faktorer, av vilka de viktigaste är ovulationshämmning och förändringar i endometriet.

I en 3 behandlingscykler lång ovulationshämningsstudie där man jämförde drospirenon 3 mg/etinyloestradiol 0,02 mg i en 24-dagarsregim med en 21-dagarsregim var 24-dagarsregimen förknippad med

effektivare hämning av follikelutveckling. Efter avsiktliga doseringsfel under den 3:e behandlingscykeln visade en större andel av kvinnorna i gruppen med 21-dagarsregim ovarieaktivitet, t.ex. oönskad ovulation, jämfört med kvinnorna i gruppen med 24-dagarsregim. Under cykeln efter avslutad behandling återgick ovarieaktiviteten till nivån före behandlingsstart hos 91,8 % av kvinnorna i gruppen med 24-dagarsregim.

Dizminelle är ett oralt kombinerat p-piller innehållande etinylestradiol och drospirenon (gestagen). Vid den dos som används för antikonception har drospirenon också en antiandrogen och svagt antimineral-kortikoid effekt men ingen östrogen, glukokortikoid eller antiglukokortikoid effekt. Detta ger drospirenon en farmakologisk profil som påminner mycket om det naturliga gulkroppshormonet progesteron.

Resultat från kliniska studier tyder på att de svagt antimineral-kortikoida egenskaperna hos drospirenon resulterar i att Dizminelle har en svagt antimineral-kortikoid effekt.

Två dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade multicenterstudier har utförts för att utvärdera effekt och säkerhet av Dizminelle vid behandling av medelsvår *acne vulgaris* hos kvinnor.

Under 6 månaders behandling gav Dizminelle en statistiskt sett signifikant större minskning av lesioner jämfört med placebo: Dizminelle minskade inflammatoriska lesioner 15,6 % bättre (49,3 % jämfört med 33,7 %), icke-inflammatoriska lesioner 18,5 % bättre (40,6 % jämfört med 22,1 %) och det totala antalet lesioner 16,5 % bättre (44,6 % jämfört med 28,1 %). Dessutom gav en högre procentandel, 11,8 % (18,6 % jämfört med 6,8 %), av Dizminelle-användarna betyget ”symtomfri” eller “nästan symtomfri” på bedömningskalan Investigator’s Static Global Assessment (ISGA).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Drospirenon

#### Absorption

Oralt administrerat drospirenon absorberas snabbt och nästan fullständigt. Efter intag av en engångsdos uppnås maximal serumkoncentration, cirka 38 ng/ml, på 1–2 timmar. Drospirenon's biotillgänglighet är 76–85 %. Biotillgängligheten påverkas inte av samtidigt födointag.

#### Distribution

Efter oral tillförelse minskar drospirenonkoncentrationerna i serum med en terminal halveringstid på 31 timmar. Drospirenon binder till serumalbumin. Det binder varken till könshormonbindande globulin (SHBG) eller kortikosteroidbindande globulin (CBG). Endast 3–5 % av den totala mängden drospirenon i serum förekommer som en fri steroid. Den etinylestradiolinducerade ökningen av SHBG-koncentrationen påverkar inte bindningen av drospirenon till serumproteiner. Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen för drospirenon är  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

#### Metabolism

Efter oral tillförelse metaboliseras drospirenon fullständigt. De huvudsakliga metaboliterna i plasma är syraformen av drospirenon, som bildas genom öppning av laktoringen samt 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, som bildas genom reduktion och efterföljande sulfatkonjugering. Drospirenon genomgår även oxidativ metabolism katalyserad av CYP3A4.

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

## Eliminering

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

## Steady state

Den maximala serumkoncentrationen för drospirenon vid *steady state*, cirka 70 ng/ml, uppnås efter cirka 8 dagars behandling. Serumkoncentrationen av drospirenon ackumuleras med en faktor på cirka 3 under den första behandlingscykeln till följd av förhållandet mellan terminal halveringstid och doseringsintervall.

## Särskilda patientgrupper

### *Effekter av nedsatt njurfunktion*

Hos kvinnor med lindrig njurfunktionsnedsättning (kreatin clearance [CL<sub>Cr</sub>] 50–80 ml/min) var serumkoncentrationen av drospirenon vid *steady state* jämförbar med den hos kvinnor med normal njurfunktion. Serumkoncentrationen av drospirenon var i genomsnitt 37 % högre hos kvinnor med medelsvår njurfunktionsnedsättning (CL<sub>Cr</sub> 30–50 ml/min) jämfört med den hos kvinnor med normal njurfunktion. Behandling med drospirenon tolererades väl också av kvinnor med lindrig eller medelsvår njurfunktionsnedsättning. Drospirenonbehandlingen hade ingen kliniskt betydelsefull inverkan på kaliumkoncentrationen i serum.

### *Effekter av nedsatt leverfunktion*

I en engångsdosstudie minskade oralt clearance (CL/F) med ungefär 50 % hos frivilliga studie-deltagare med medelsvår leverfunktionsnedsättning jämfört med frivilliga med normal leverfunktion. Den observerade minskningen av drospirenonclearance hos personer med medelsvår leverfunktionsnedsättning konstaterades inte medföra någon väsentlig skillnad i kaliumkoncentrationen i serum. Inte heller vid diabetes och samtidig behandling med spironolakton (två faktorer som kan predisponera för hyperkalemi hos patienter) kunde någon ökning av kaliumkoncentrationen i serum över den övre normalgränsen observeras. Det kan konkluderas att drospirenon tolereras väl hos patienter med lindrig till medelsvår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B).

### *Etniska grupper*

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken av drospirenon och etinylestradiol har observerats mellan japanska och ljushyade kvinnor.

## Etinylestradiol

### Absorption

Oralt administrerat etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt. Efter intag av en peroral engångsdos uppnås maximal serumkoncentration, cirka 33 pg/ml, inom 1–2 timmar. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 60 %, på grund av presystemisk konjugering och förstapassagemetabolism. Samtidigt intag av föda reducerade biotillgängligheten av etinylestradiol hos omkring 25 % av de undersökta personerna, medan denna förändring inte kunde ses hos resten av de undersökta personerna.

### Distribution

Koncentrationen av serumetinylestradiol minskar i två faser. Den terminala halveringstiden i distributionsfasen är cirka 24 timmar. Etinylestradiol är i hög grad, men inte specifikt, bundet till



plasmaalbumin (cirka 98,5 %) och inducerar en ökning av serumkoncentrationerna av SHBG och kortikosteroidbindande globulin (CBG). Distributionsvolymen är cirka 5 l/kg.

### Metabolism

Etinylestradiol genomgår betydande förstapassagemetabolism i tarmen och levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt genom aromatisk hydroxylering, men i reaktionen bildas ett stort antal olika hydroxylerade och metylerade metaboliter, som återfinns som fria metaboliter och som konjugat med glukuronider och sulfater. Den metaboliska clearancehastigheten för etinylestradiol är cirka 5 ml/min/kg.

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

### Eliminering

Etinylestradiol utsöndras inte i oförändrad form i någon signifikant utsträckning. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6, och deras eliminationshalveringstid är cirka 1 dag.

### Steady state

Jämvikt uppnås under andra hälften av en behandlingscykel, och etinylestradiolkoncentrationerna i serum ackumuleras med en faktor på 2,0–2,3.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Effekterna av drospirenon och etinylestradiol hos laboratoriedjur begränsade sig till dem som har samband med känd farmakologisk verkan. I synnerhet i reproduktionstoxikologiska studier observerades embryo- och fetotoxiska effekter. Dessa anses vara artspecifika. När djuren gavs doser som överstiger de Dizminelledoser som ges till människa observerades effekter på differentieringen av fortplantningsorganen hos råttfoster, men inte hos apa. Miljöriskbedömningsstudier har visat att etinylestradiol och drospirenon potentiellt kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### **Aktiva filmdragerade tabletter (rosa):**

- **Tablettkärna:**
  - Laktosmonohydrat
  - Pregelatiniserad stärkelse (majs)
  - Povidon K-30 (E1201)
  - Kroskarmellosnatrium
  - Polysorbat 80 (E433)
  - Magnesiumstearat (E470b)
- **Tablettens filmdragering:**
  - Poly(vinylalkohol)
  - Titanidioxid (E171)
  - Makrogol 3350
  - Talk (E553b)
  - Gul järnoxid (E172)
  - Röd järnoxid (E172)
  - Svart järnoxid (E172)

### **Filmdragerade placebotabletter (vita):**

- **Tablettkärna:**
  - Vattenfri laktos
  - Povidon K-30 (E1201)
  - Magnesiumstearat (E470b)
  
- **Tablettens filmdragering:**
  - Poly(vinylalkohol)
  - Titanidioxid (E171)
  - Makrogol 3350
  - Talk (E553b)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Klart till lätt opaliserande, genomskinligt PVC/PVDC-blister.

Förpackningsstorlekar:

- 1 x 28 filmdragerade tabletter (24 aktiva tabletter och 4 placebotabletter)
- 3 x 28 filmdragerade tabletter (24 aktiva tabletter och 4 placebotabletter)
- 6 x 28 filmdragerade tabletter (24 aktiva tabletter och 4 placebotabletter)
- 13 x 28 filmdragerade tabletter (24 aktiva tabletter och 4 placebotabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3). Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Exeltis Healthcare S.L.  
Av.Miralcampo 7-Poligono Ind.Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
Spanien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

34801

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24.08.2017

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

20.09.2022