

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dienorette 2 mg/0,03 mg kalvopäällysteinen tabletti.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

21 valkoista kalvopäällysteistä tablettia (vaikuttavat tabletit):

Vaikuttava aine: Etinyyliestradioli, dienogesti

Yksi päällystetty tabletti sisältää:

Etinyyliestradioli 30 mikrogrammaa

Dienogesti 2,0 mg

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti (60,90 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

7 vihreää kalvopäällysteistä tablettia (lumetabletit):

Tabletit eivät sisällä vaikuttavia aineita.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti (55,50 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Vaikuttavat tabletit: Valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti. Läpimitta noin 5,0 mm.

Lumetabletit: Vihreä, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti. Läpimitta noin 5,0 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Suun kautta otettava raskauden ehkäisy.

Keskivaikean aknen hoito naisilla, joille soveltuvasta paikallishoidosta tai suun kautta otettavasta antibiootihoidosta ei ole ollut apua, ja jotka valitsevat suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteeseen.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Yksi Dienorette-tabletti vuorokaudessa 28 perättäisen päivän ajan.

Tabletit otetaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa.

Ensimmäinen tabletti otetaan läpipainopakkauksen kohdasta, johon merkitty viikonpäivä vastaa lääkkeen käytön aloituspäivää (esim. Ma = maanantai).

Loput tabletit otetaan nuolten osoittamassa järjestyksessä, kunnes koko läpipainopakkaus on otettu.

Jokainen uusi pakkaus aloitetaan edellisen pakkauksen viimeisen tabletin jälkeisenä päivänä. Tyhjennysvuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivän kuluttua vihreiden lumetablettien (viimeisen rivin) käytön aloittamisesta, eikä se välttämättä pääty ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

Ehkäisyteho säilyy myös 7 päivän lumetablettijakson aikana.

Aknen näkyvä lieventyminen vie tavallisesti vähintään kolme kuukautta, ja paranemista on ilmoitettu vielä kuuden kuukauden jälkeen. Potilaiden hoidon jatkamistarve on arvioitava 3–6 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta ja säännöllisesti sen jälkeen.

Dienorette-valmisteen käytön aloittaminen

- Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä edeltäneen kuukauden aikana:

Tablettien käyttö on aloitettava kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (ensimmäinen vuotopäivä). Jos tabletit otetaan oikein, ehkäisyteho alkaa ensimmäisestä ottopäivästä.

Jos käyttö aloitetaan päivinä 2–5, ensimmäisten 7 päivän aikana on käytettävä lisäehkäisyä jotakin hormonitonta ehkäisymenetelmää (estemenetelmää).

- Vaihto toisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletit, ehkäisyrenas tai ehkäisy-laastari):

Aiemmasta yhdistelmäehkäisytablettivalmisteesta riippuen Dienorette-valmisteen käyttö aloitetaan joko aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen tavanomaisen tablettitauon jälkeisenä päivänä, viimeisen vaikuttavan tabletin ottamispäivän jälkeisenä päivänä tai viimeisen lumetabletin ottamispäivän jälkeisenä päivänä. Jos käytössä on ollut ehkäisyrenas tai ehkäisy-laastari, Dienorette-valmisteen käyttö on aloitettava renkaan tai laastarin käytön tavanomaisen taukojakson jälkeisenä päivänä.

- Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (pelkkää progestiinia sisältävä ehkäisytabletti, implantaatti, injektio) tai ehkäisykierukasta:

Pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisytablettista voidaan siirtyä käyttämään Dienorette-valmistetta koska tahansa. Vaihto implantaatista tai ehkäisykierukasta Dienorette-valmisteseen tapahtuu implantaatin tai kierukan poistopäivänä ja vaihto ehkäisyinjektioista Dienorette-valmisteseen taas seuraavana suunniteltuna injektio-päivänä. Joka tapauksessa naisen on käytettävä jotakin hormonitonta menetelmää (estemenetelmää) 7 ensimmäisen Dienorette-tablettipäivän ajan.

- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen Dienorette-valmisteen käytön voi aloittaa välittömästi. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita.

- Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen (käyttö imetyksen aikana, ks. kohta 4.6).

Tromboemبولisten tapahtumien riski on suurentunut heti synnytyksen jälkeen, joten ehkäisytablettien käyttöä ei pidä aloittaa ennen kuin on kulunut 21–28 päivää synnytyksestä (koskee äitejä, jotka eivät imetä) tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneesta raskauden keskeytymisestä. Ensimmäisten 7 käyttöpäivän aikana on käytettävä myös hormonitonta lisäehkäisyä (estemenetelmää). Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskaus on suljettava pois ennen lääkkeen käytön aloittamista tai naisen on odotettava spontaanien kuukautisten alkamista.

Käytön kesto

Jos terveysriskejä ei ilmene, Dienorette-valmistetta voidaan käyttää niin kauan kuin nainen haluaa käyttää hormonaalista ehkäisyä (säännölliset kontrollitutkimukset, ks. kohta 4.4).

Annoksen unohtaminen

Dienorette-valmisteen ehkäisyteho voi heikentyä, jos tabletteja ei oteta säännöllisesti.

Jos tabletti unohtuu kerran mutta asia muistetaan **12 tunnin kuluessa** tavanomaisesta ottoajankohdasta, valmisteen ehkäisyteho ei heikkene. Kaikki seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletti otetaan **yli 12 tuntia** tavanomaisen ottoajankohdan jälkeen, ehkäisytehoa ei enää voida taata. Raskauden riski on sitä suurempi, mitä lähempänä vihreitä lumetabletteja tabletti unohtuu.

Jos annoksen unohtumisen jälkeen ei tule tavanomaista tyhjennysvuotoa, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen uuden läpipainopakkauksen aloittamista.

Jos tabletti unohtuu, on otettava huomioon seuraavat kaksi perussääntöä:

1. Vaikuttavien tablettien ottamista ei saa keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin tehokas lamaaminen edellyttää vaikuttavien tablettien ottamista yhtäjaksoisesti vähintään 7 päivän ajan.

Jos tabletti unohtuu, toimitaan seuraavasti:

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan mahdollisimman pian, vaikka samana päivänä pitäisikin ottaa 2 tablettia. Tämän jälkeen seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Seuraavien 7 päivän ajan käytetään lisäehkäisyä hormonitonta ehkäisy menetelmää.

Jos tabletti unohtuu vain kerran toisella viikolla, lisäehkäisyä ei tarvita.

Jos useampi kuin yksi tabletti unohtuu, on käytettävä hormonitonta lisäehkäisyä seuraavaan tyhjennysvuotoon asti.

1. Jos unohtuneen tabletin ja käytössä olevan läpipainopakkauksen viimeisen tabletin välillä on alle 7 päivää, seuraava läpipainopakkaus aloitetaan heti. Vihreiden lumetablettien sijasta aloitetaan tablettien ottaminen seuraavasta läpipainopakkauksesta. On hyvin todennäköistä, että tyhjennysvuotoa ei tule ennen toisen läpipainopakkauksen loppumista. Tiputtelu- tai läpäisyvuotoa voi esiintyä.
2. Tablettien ottaminen käytössä olevasta läpipainopakkauksesta voidaan myös keskeyttää ja siirtyä vihreisiin lumetabletteihin jo tavanomaista aiemmin. Vihreitä lumetabletteja otetaan enintään

7 päivän ajan, mukaan lukien päivät, joina tablettien otto unohtui. Tämän jälkeen aloitetaan uusi läpipainopakkaus.

Ohjeet oksentamisen tai ripulin yhteydessä

Jos nainen oksentaa tai hänellä on vaikeaa ripulia 4 tunnin kuluessa Dienorette-tabletin ottamisesta, tabletin vaikuttavat aineet eivät välttämättä imeydy täysin ja naisen tulee käyttää lisäehkäisyä. Tällöin noudatetaan samoja ohjeita kuin jos tabletti olisi unohtunut kerran (ks. myös kohta Annoksen unohtaminen). Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia ottoaikataulua, hänen on otettava ylimääräisiä tabletteja toisesta läpipainopakkauksesta. Jos ruoansulatuskanavan häiriöt pitkittyvät tai toistuvat, naisen on käytettävä hormonitonta lisäehkäisyä ja ilmoitettava asiasta lääkärille.

Tyhjennysvuodon siirtäminen eteenpäin

Jos nainen haluaa siirtää tyhjennysvuotoa eteenpäin, hänen on jätettävä vihreät lumetabletit ottamatta ja siirryttävä suoraan uuteen Dienorette-läpipainopakkaukseen. Tyhjennysvuotoa voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, mutta vain toisen läpipainopakkauksen loppumiseen asti. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Kun toisen pakkauksen vihreät lumetabletit on otettu, Dienorette-tablettien käyttöä jatketaan tavanomaiseen tapaan.

4.3 Vasta-aiheet

Dienorette on vasta-aiheinen jos samanaikaisesti käytetään ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria sisältäviä lääkevalmisteita ja dasabuviiria, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältäviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5).

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä.

- Laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - Laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - Tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi (mukaan lukien faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - Suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - Useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- Valtimotromboembolia tai sen riski
 - Valtimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. *angina pectoris*)
 - Aivoverisuonisairaus – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - Tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemia 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:
 - o diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - o vaikea hypertensio
 - o vaikea dyslipoproteinemia
- Ajankohtainen tai aiemmin esiintynyt haimatulehdus, johon liittyy vaikea hypertriglyseridemia.

- Ajankohtainen tai aiemmin esiintynyt maksasairaus niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi (myös Dubin–Johnsonin oireyhtymä ja Rotorin oireyhtymä).
- Ajankohtainen tai aiemmin esiintynyt maksakasvain.
- Tiedossa oleva tai epäilty sukuelinten maligniteetti (esim. rinnan tai endometriumin maligniteetti)
- Emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä.
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Dienorette-valmisteen käyttö on lopetettava, jos naiselle kehittyy laskimo- tai valtimotromboembolia tai sellaista epäillään. Jos naiselle aloitetaan antikoagulaatiohoito, hänen on aloitettava asianmukaisen ehkäisy menetelmä vaihtoehdon käyttö antikoagulaatiohoidon (kumariinit) teratogeenisuuden vuoksi.

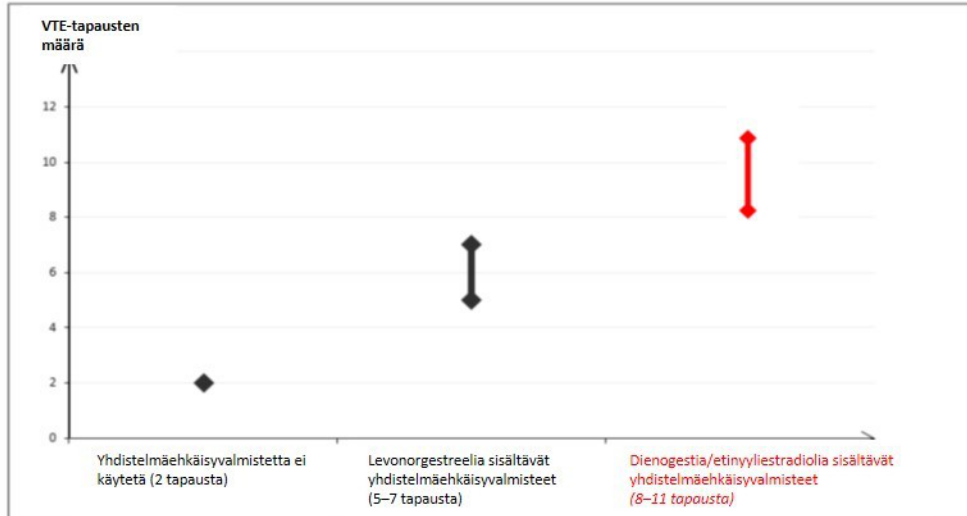
- Verenkiertohäiriöt
- **Laskimotromboemboolian (VTE) riski**
- Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pienin VTE:n riski. Muilla valmisteilla, kuten Dienorette-valmisteella, riski voi olla enimmillään 1,6-kertainen tähän verrattuna. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vasta sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Dienorette-valmisteseen liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.**
- Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä).
- Pieniannoksisia suun kautta otettavia yhdistelmäehkäisyvalmisteita (< 50 mikrog etinyyliestradiolia) käyttäville naisille tehdyissä epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että noin 6–12 naiselle 10 000:sta kehittyy VTE yhden vuoden aikana.
- Arviolta noin kuudelle¹ naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät levonorgestreelia sisältävää pieniannoksista yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana.
- Arviolta² 8–11 naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät dienogestia ja etinyyliestradiolia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana.

¹Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3–3,6.

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

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

VTE-tapausten määrä 10 000:ta naista kohti yhden vuoden aikana



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

Laskimotromboemboolian riskitekijät

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

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

Taulukko: Laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen

²Meta-analyysin tietojen perusteella on arvioitu, että Dienorette-valmisteen käyttäjillä VTE:n riski on lievästi suurempi kuin levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä (riskitiheyssuhde [HR] 1,57; riskin vaihteluväli 1,07–2,30).

leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma	kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisy menetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi.
Huomioitavaa: 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 Dienorette- valmisteeseen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis- ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä

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

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

Laskimotromboemolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

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 seisessa tai kävellessä;
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

Keuhkoemolian oireita voivat olla:

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

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

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

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

Valtimotromboemboolian (ATE) riski

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

Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

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

Taulukko: Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehotettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai 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.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston häirtäytymiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemia ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

Valtimotromboemboolian (ATE) oireet

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

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

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

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

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

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

Kasvaimet

Kohdunkaula

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulan syövän riskin suurentuneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön (> 5 v käytön) yhteydessä. Vielä ei kuitenkaan ole yksimielisyyttä siitä, missä määrin tämä löydös johtuu seksikäyttäytymisen ja muiden tekijöiden kuten papilloomaviruksen (HPV) sekoittavista vaikutuksista.

Rinta

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että rintasyöpädiagnoosin suhteellinen riski on hieman suurentunut (RR = 1,24) yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Suurentunut riski häviää vähitellen 10 vuoden sisällä yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, joten rintasyöpädiagnoosien lisääntyminen yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä ja niitä äskettäin käyttäneillä naisilla on vähäistä suhteessa rintasyövän elinikäiseen riskiin.

Tutkimuksissa ei saatu näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta toteutumisesta yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai näiden tekijöiden yhdistelmästä. Yhdistelmäehkäisytabletteja joskus käyttäneillä naisilla rintasyövät todetaan yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin naisilla, jotka eivät ole koskaan käyttäneet yhdistelmäehkäisytabletteja.

Maksa

Harvinaisissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on ilmoitettu hyvänlaatuisia maksakasvaimia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Maksakasvaimen mahdollisuus on otettava huomioon erotusdiagnoosissa, jos yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on vaikeaa ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä verenvuodosta vatsaonteloon.

Suurempiannoksisten yhdistelmäehkäisytablettien (50 mikrogrammaa etinyyliestradiolia) käytön yhteydessä endometrium- ja munasarjasyöpien riski pienenee. On toistaiseksi epäselvää, tapahtuuko näin myös pienempiannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja käytettäessä.

Muut tilat

Hypertensio

Monilla yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla on ilmoitettu vähäistä verenpaineen kohoamista. Kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Yhdistelmäehkäisytablettien käytön välitön lopettaminen on aiheellista vain näissä harvinaisissa tapauksissa. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos naisella on entuudestaan hypertensio ja jatkuvasti koholla olevat verenpaine-arvot tai verenpaineen merkittävä nousu eivät reagoi riittävästi verenpainelääkitykseen niiden käytön aikana. Tablettien käyttöä voidaan tarvittaessa jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

Maksaläiskät

Maksaläiskiä voi esiintyä silloin tällöin etenkin naisilla, joille kehittyi niitä raskausaikana. Jos naisella on taipumusta saada maksaläiskiä, hänen tulee välttää altistumista auringonvalolle tai ultraviolettisäteilylle yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Angioedeema

Estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita. Naisilla, joilla on anamneesissa tai sukuanamneesissa hypertriglyseridemiaa, voi olla tavallista suurempi riski saada haimatulehdus yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Seuraavia tiloja tai niiden pahenemista on raportoitu esiintyneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä ikterus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis ja otoskleroosiin liittyvä kuulon heikentyminen.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen voi olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksan toimintakoearvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana tai aiemman sukupuolisteroidien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä ikterus ja/tai kutina uusiutuu.

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon. Ei kuitenkaan ole saatu näyttöä siitä, että pieniannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (< 0,05 mg etinyyliestradiolia) käyttävien diabeetikkojen lääkitystä tarvitsisi muuttaa. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja on kuitenkin seurattava tarkoin erityisesti tablettien käytön alkuvaiheissa.

Endogeenisen depression, epilepsian, Crohnin taudin ja haavaisen koliitin pahenemista on raportoitu 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.

Tehon heikkeneminen

Yhdistelmäehkäisytablettien teho voi heikentyä esim. tablettien unohtumisen (ks. kohta 4.2), ruoansulatuskanavan häiriöiden (ks. kohta 4.2) tai samanaikaisen lääkityksen yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Epäsäännölliset vuodot

Kaikkien yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä voi esiintyä epäsäännöllistä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa etenkin ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Siksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia vasta noin kolme kiertoa kestävän sopeutumisvaiheen jälkeen.

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, on otettava huomioon ei-hormonaaliset syyt ja ryhdyttävä riittäviin diagnostisiin toimiin mahdollisen maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi. Näihin voi sisältyä myös kaavinta.

Joillakin naisilla ei välttämättä esiinny tyhjennysvuotoa lumetablettijakson aikana. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2 kuvattujen ohjeiden mukaisesti, raskaus on epätodennäköinen. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaisesti ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä tai jos kaksi tyhjennysvuotoa jää tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, galaktoosi-intoleranssi, laktaasinpuutos, sakkaroosi-isomaltasiin vajaatoimintaa tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää Dienorette-valmistetta.

Lääkärintarkastus

Ennen Dienorette-valmisteen käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi), ja raskaus on suljettava pois. Naisen verenpaine on mitattava, ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus ottaen huomioon vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Dienorette-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 ne on toteutettava kunkin naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huom. Mahdollisten yhteisvaikutusten varalta on tutustuttava samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhtevetoihin.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Dienorette-valmisteeseen

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä käytettäessä mikrosomaalisia entsyymejä indusoivia lääkkeitä, jotka voivat suurentaa sukupuolihormonien puhdistumaa ja johtaa läpäisyvuotoon ja/tai ehkäisyn pettämiseen.

Hoito

Entsyymi-induktio voidaan havaita jo muutaman hoitopäivän kuluttua. Maksimaalinen entsyymi-induktio havaitaan yleensä muutaman viikon kuluttua. Lääkehoidon lopettamisen jälkeen entsyymi-induktio voi jatkua vielä noin 4 viikon ajan.

Lyhytkestoinen hoito

Entsyymejä indusoivia lääkkeitä käyttävien naisten on käytettävä tilapäisesti estemenetelmää tai muuta ehkäisymenetelmää yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi. Estemenetelmää on käytettävä koko samanaikaisen lääkehoidon ajan sekä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen.

Jos yhdistelmäehkäisytablettipakkauksen vaikuttavat tabletit loppuvat ennen lääkehoidon päättymistä, lumetabletit on hävitettävä ja seuraava yhdistelmäehkäisytablettipakkaus on aloitettava heti.

Pitkäkestoinen hoito

Jos nainen käyttää pitkäaikaista lääkehoitoa, jossa vaikuttavana aineena on entsyymejä indusoiva aine, suositellaan toisen luotettavan, hormonittoman ehkäisymenetelmän käyttöä.

Seuraavia yhteisvaikutuksia on ilmoitettu kirjallisuudessa.

Yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa suurentavat lääkeaineet (yhdistelmäehkäisytablettien teho heikentyy entsyymi-induktion vuoksi), esim.

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

Yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan vaihtelevasti vaikuttavat lääkeaineet

Monet HIV-proteasainestäjien ja ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät, mukaan lukien yhdistelmät HCV-estäjien kanssa, voivat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin pitoisuutta plasmassa, kun yhdistelmäehkäisytabletteja käytetään samanaikaisesti. Näiden muutosten nettovaikutus voi joissain tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tästä syystä on perehdyttävä samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenvedoon mahdollisten yhteisvaikutusten ja mahdollisten niihin liittyvien suositusten osalta. Epävarmoissa tapauksissa proteasainestäjää tai ei-nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää käyttävän naisen on käytettävä lisäksi jotakin estemenetelmää.

Yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa pienentävät lääkeaineet (entsyymi-inhibiittorit)

Entsyymi-inhibiittoreiden kanssa mahdollisesti esiintyvien yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ei vielä tunneta. Voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa estrogeenin, progestiinin tai niiden molempien pitoisuutta plasmassa.

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

Dienoretten vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa tiettyjen muiden vaikuttavien aineiden metaboliaan. Pitoisuus plasmassa ja kudoksissa voi siis joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini).

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että dienogesti ei todennäköisesti estä CYP-entsyymitoimintaa hoitoannoksilla. Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että etinyyliestradioli estää CYP1A2:n substraattien puhdistumaa, mikä johtaa niiden pitoisuuden lievään (esim. teofylliini) tai kohtalaiseen (esim. titaanidiini) suurenemiseen plasmassa.

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 merkitsevästi 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 Dienorette-valmistetta käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisy menetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisy menetelmään) ennen kyseisten yhdistelmähoitojen aloittamista. Dienorette-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua näiden lääkeyhdistelmien käytön päättymisestä.

Laboratoriokokeet

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräiden laboratoriokokeiden tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien kuten kortikosteroideja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiainevaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä laboratorioarvojen viitealueella. Dienogestin lievä antimineralokortikoidinen vaikutus suurentaa plasman reniiniaktiivisuutta ja plasman aldosteronipitoisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Dienorette ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi hoidon aikana, lääkitys on lopetettava välittömästi.

Epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten epämuodostumien riski ei ole suurentunut, jos nainen on käyttänyt ehkäisytabletteja ennen raskautta. Useimpien tuoreiden epidemiologisten tutkimusten mukaan valmisteella ei myöskään ole teratogeenista vaikutusta, jos sitä käytetään tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa. Dienorette-valmisteella ei ole tehty tällaisia tutkimuksia.

Dienorette-valmisteen raskausaikaisesta käytöstä on saatavilla niin niukasti tietoja, että niistä ei voida tehdä johtopäätöksiä Dienorette-valmisteen mahdollisista haitallisista vaikutuksista raskauteen ja sikiön tai vastasyntyneen terveyteen. Toistaiseksi saatavilla ei ole merkittävää epidemiologista tietoa.

Eläinkokeissa on havaittu haittavaikutuksia tiineyden ja imetyksen aikana (ks. kohta 5.3). Näiden eläinkoetulosten perusteella ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että vaikuttavilla aineilla on haitallinen hormonaalinen vaikutus. Yleisen kokemuksen perusteella ei kuitenkaan ole mitään näyttöä siitä, että yhdistelmäehkäisytablettien käytöllä raskauden aikana olisi haitallinen vaikutus ihmiselle.

Kun Dienorette-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemboolian 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. Pieniä määriä ehkäisyvalmisteen vaikuttavia steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävän naisen rintamaitoon. Näillä määrillä voi olla vaikutusta lapseen.

Siksi Dienorette-valmistetta ei pidä käyttää ennen kuin lapsen imetys on lopetettu kokonaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Dienorette-valmistetta arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa (N = 4 942) ehkäisytablettina ja keskivaikean aknen hoidossa, kun soveltuvat paikallishoidot tai suun kautta otettava antibioottihoito olivat epäonnistuneet ja nainen halusi käyttää ehkäisytabletteja. Löydösten yhteenveto esitetään alla.

Alla lueteltavien mahdollisten haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuusjärjestyksessä vakavimmasta alkaen.

Elinjärjestelmä-luokka (MedDRA v.12.0)	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Vaginiitti/vulvo-vaginiitti, emättimen hiivatulehdus tai muut vulvan tai vaginan sieni-infektiot	Salpingo-ooforiitti, virtsatieinfektio, kystiitti, mastiitti, servisiitti, sieni-infektio, kandidiaasi, suun herpes, influenssa, bronkiitti, sinuiitti, ylähengitystieinfektio, virusinfektio	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)			Kohdun myooma, rinnan lipooma	
Veri ja imukudos			Anemia	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	Perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireiden paheneminen
Umpieritys			Virilismi	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun voimistuminen	Ruokahaluttomuus	
Psyykkiset häiriöt		Masentuneisuus	Masennus, psyyken häiriöt,	Mielialan

Elinjärjestelmä- luokka (MedDRA v.12.0)	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
			unettomuus, unihäiriöt, aggressio	muutokset, seksuaalisen halukkuuden vähentyminen, seksuaalisen halukkuuden lisääntyminen
Hermosto	Päänsärky	Huimaus, migreeni	Aivoinfarkti, aivoverenkiertohäiriö, dystonia	
Silmät			Silmien kuivuus, silmien ärsytys, oskillopsia, näköhäiriö	Huono piilolinssien sieto
Kuulo ja tasapainoelin			Äkillinen kuulon menetys, korvien soiminen, kiertohuimaus, kuulon heikentyminen	
Sydän			Sydämen ja verisuoniston häiriöt, takykardia ¹	
Verisuonisto		Hypertensio, hypotensio	Laskimotromboembolia (VTE), valtimotromboembolia (ATE), keuhkoembolia, tromboflebiitti, diastolinen hypertensio, ortostaattinen verenkierron sääätelyhäiriö, kuumat aallot, suonikohjut, laskimoiden häiriöt, laskimokipu	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma, hyperventilaatio	
Ruoansulatus- elimistö		Vatsakipu ² , pahoinvointi, oksentelu, ripuli	Gastriitti, enteriitti, dyspepsia	
Iho ja ihonalainen kudos		Akne, hiustenlähtö, ihottuma ³ , kutina ⁴	Allerginen dermatiitti, atooppinen ihottuma/neurodermatiitti, ekseema, psoriaasi, voimakas hikoilu, maksaläiskät, pigmentaatiohäiriö/hyper- pigmentaatio, seborrea, hilse, hirsutismi, ihon häiriöt, ihoreaktio, appelsiini-iho, hämähäkkiluomi	Nokkos- ihottuma, erythema nodosum, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos			Selkäkipu, epämukava tunne tuki- ja liikuntaelimistössä, lihaskipu, raajakipu	

Elinjärjestelmä-luokka (MedDRA v.12.0)	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen kipu ⁵	Poikkeava tyhjennysvuoto ⁶ , vuoto kuukautisten välillä ⁷ , rintojen suureneminen ⁸ , rintojen turvotus, dysmenorrea, eritevuoto sukuelimistä/emättimestä, munasarjakystat, lantion alueen kipu	Kohdunkaulan dysplasia, kohdun sivuelinten kysta, kohdun sivuelinten kipu, rintojen kysta, fibrokystinen rinta, yhdyntäkivut, maitovuoto rinnoista, kuukautishäiriöt	Eritevuoto rinnoista
Synnyttäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt			Oireettoman ylimääräisen rintarauhaskudoksen manifestoituminen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus ⁹	Rintakipu, ääreisosien turvotus, influenssan kaltainen sairaus, inflammaatio, kuume, ärtyneisyys	Nesteretentio
Tutkimukset		Painonnousu	Veren triglyseridipitoisuuden suureneminen, hyperkolesterolemia, painon lasku, painon vaihtelu	

¹ Mm. sydämen sykkeen nopeutuminen

² Mm. ylä- ja alavatsakipu, epämukava tunne vatsassa / vatsan pullotus

³ Mm. makulaarinen ihottuma

⁴ Mm. yleistynyt kutina

⁵ Mm. epämukava tunne rinnoissa ja rintojen arkuus

⁶ Mm. menorragia, hypomenorrea, oligomenorrea ja amenorrea

⁷ Mukana verenvuoto emättimestä ja metrorragia

⁸ Mm. rintojen pingotus ja rintojen turvotus

⁹ Mm. voimattomuus ja yleinen sairaudentunne

Luettelossa esitetään tiettyä haittavaikutusta osuvimmin kuvaava MedDRA-termi. Synonyymejä tai samankaltaisia tiloja ei luetella, mutta nekin on aiheellista ottaa huomioon.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistelmäehkäisytabletteja käytävillä 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.

Kasvaimet

- Rintasyöpädiagnoosien frekvenssi on hyvin lievästi suurentunut ehkäisytablettien käyttäjillä. Rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, joten rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyövän riskiin koko elinaikana. Syy-yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei tunneta.
- Maksakasvaimet (hyvän- ja pahanlaatuiset)
- Kohdunkaulan syöpä

Muut tilat

- Naiset, joilla on hypertriglyseridemia (suurentunut haimatulehdusriski yhdistelmäehkäisytabletteja käytettäessä)
- Hypertensio
- Seuraavat sairaudet voivat ilmetä tai vaikeutua, mutta yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole varmuutta: kolestaasiin liittyvä ikterus ja/tai kutina; sappikivimuodostus; porfyria; systeeminen lupus erythematosus; hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä; Sydenhamin korea; herpes gestationis; otoskleroosiin liittyvä kuulon heikkeneminen
- Maksatoiminnan häiriöt
- Glukoosinsiedon muutokset tai vaikutus perifeeriseen insuliiniresistenssiin
- Crohnin tauti, haavainen koliitti
- Maksaläiskät

Yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden (entsyymien indusoijien) ja ehkäisytablettien yhteisvaikutukset voivat johtaa läpäisyvuotoon ja/tai ehkäisyn pettämiseen (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suun kautta annetun etinyyliestradiolin ja dienogestin akuutti toksisuus on hyvin vähäistä. Jos esimerkiksi lapsi ottaa useita Dienorette-tabletteja yhtä aikaa, on epätodennäköistä, että tämä aiheuttaisi toksisuusoireita. Tällaisessa tapauksessa mahdollisia oireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Spesifistä hoitoa ei normaalisti tarvita. Tukihoitoa annetaan tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet

ATC-koodi: G03AA

Kaikkien hormonaalisten ehkäisymenetelmien ehkäisytehon pettämisprosentti on hyvin pieni, jos valmistetta käytetään ohjeiden mukaisesti. Ehkäisytehon pettämisprosentti voi olla suurempi, jos ohjeita ei noudateta (esim. tabletti unohtuu).

Dienorette-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa laskettiin seuraavat Pearl-luvut:

Korjaamaton Pearl-luku: 0,454 (95 % luottamusvälin yläraja 0,701)

Korjattu Pearl in luku: 0,182 (95 % luottamusvälin yläraja 0,358).

Dienorette on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja dienogestia (progestiini).

Dienoretten ehkäisyteho perustuu useiden tekijöiden yhteisvaikutukseen. Tärkeimmät tekijät ovat ovulaation estyminen ja kohdunkaulan eritteen muuttuminen.

Dienogesti on nortestosteronijohdos, jonka affiniteetti progesteronireseptoriin on 10–30 kertaa pienempi kuin muiden synteettisten progestiinien *in vitro*. Eläinkokeista saadut *in vivo* -tiedot osoittavat, että sillä on vahva progesteronivaikutus ja antiandrogeeninen vaikutus. Dienogestilla ei ole merkittävää androgeeni-, mineralokortikoidi- eikä glukokortikoidivaikutusta *in vivo*.

Ovulaation estäväksi annokseksi todettiin pelkkää dienogestia käytettäessä 1 mg/vrk.

Suurempiannoksisten yhdistelmäehkäisytablettien (50 mikrogrammaa etinyyliestradiolia) käytön yhteydessä endometrium- ja munasarjasyöpien riski pienenee. On toistaiseksi epäselvää, tapahtuuko näin myös pienempiannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja käytettäessä.

5.2 Farmakokinetiikka

- Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa, noin 67 pg/ml, saavutetaan 1,5–4 tunnissa.

Etinyyliestradioli metaboloituu tehokkaasti imeytymisen ja maksan ensikierron aikana, minkä johdosta suun kautta otetun lääkkeen biologinen hyötyosuus on keskimäärin noin 44 %.

Jakautuminen

Etinyyliestradioli sitoutuu voimakkaasti (noin 98-prosenttisesti) mutta epäspesifisesti seerumin albumiiniin ja suurentaa sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuutta seerumissa. Etinyyliestradiolin näennäinen jakautumistilavuus on noin 2,8–8,6 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyyliestradiolin presysteeminen konjugaatio tapahtuu sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta. Reaktiossa muodostuu laajasti erilaisia hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät seerumissa vapaina metaboliitteina tai konjugoituneina glukuronidien tai sulfaattien kanssa. Puhdistuman on ilmoitettu olevan noin 2,3–7 ml/min/kg.

Eliminaatio

Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa pienenee kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisajat ovat noin 1 tunti ja 10–20 tuntia. Etinyyliestradioli ei erity muuttumattomassa muodossa. Sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6. Metaboliittien erityksen puoliintumisaika on noin 1 vrk.

Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan hoitokierron toisella puoliskolla, jolloin seerumin lääkepitoisuudet ovat noin 2-kertaisesti suuremmat kuin kerta-annoksen jälkeen.

Dienogesti

Imeytyminen

Suun kautta otettu dienogesti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa, noin 51 ng/ml, saavutetaan noin 2,5 tunnissa Dienorette-kerta-annoksesta. Kun lääke annettiin yhdessä etinyyliestradiolin kanssa, absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli noin 96 %.

Jakautuminen

Dienogesti sitoutuu seerumin albumiiniin eikä sitoudu SHBG:hen eikä kortikosteroideja sitovaan globuliiniin (CBG). Noin 10 % lääkkeen kokonaispitoisuudesta seerumissa on vapaassa steroidimuodossa, ja 90 % on sitoutuneena epäspesifisesti albumiiniin. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden suureneminen ei vaikuta dienogestin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Dienogestin näennäinen jakautumistilavuus on luokkaa 37–45 l.

Biotransformaatio

Dienogesti metaboloituu lähinnä hydroksylaation ja konjugaation kautta, jolloin muodostuu endokrinologisesti pitkälti inaktiivisia metaboliitteja. Nämä metaboliitit poistuvat nopeasti plasmasta, joten ihmisplasmassa ei todeta muuttumattoman dienogestin lisäksi merkittäviä metaboliitteja. Kokonaispuhdistuma (Cl/F) on kerta-annoksen jälkeen 3,6 l/h.

Eliminaatio

Seerumin dienogestipitoisuuksien pienenemisen puoliintumisaika on noin 9 tuntia. Vain mitättömän pieniä määriä dienogestia erittyy munuaisteitse muuttumattomassa muodossa. Kun suun kautta annetaan 0,1 mg painokiloa kohti, lääke erittyy munuaisten ja ulosteen kautta suhteessa 3,2. Noin 86 % annetusta annoksesta eliminoituu 6 päivässä, ja merkittävä osa, 42 %, eliminoituu lähinnä virtsaan ensimmäisten 24 tunnin aikana.

Vakaa tila

SHBG-pitoisuus ei vaikuta dienogestin farmakokinetiikkaan. Kun lääkettä otetaan päivittäin, sen pitoisuudet seerumissa suurenevat noin 1,5-kertaisesti. Vakaa tila saavutetaan, kun lääkettä on otettu päivittäin noin 4 päivänä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Etinyyliestradiolia ja dienogestia koskevat prekliiniset tiedot vahvistavat, että lääkeaineilla on odotetut estrogeeni- ja progestiini-vaikutukset.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevista konventionaalisista tutkimuksista saadut prekliiniset tiedot eivät osoittaneet mitään riskiä ihmisellä. On kuitenkin otettava huomioon, että sukupuolihormonit voivat stimuloida erilaisten hormoniriippuvaisten kudosten ja kasvainten kasvua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vaikuttavat kalvopäällysteiset tabletit (valkoiset):

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Maissitärkkelys

Povidoni

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Makrogoli

Titaanidioksidi (E171)

Kalvopäällysteiset lumetabletit (vihreät):

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Maissitärkkelys

Povidoni

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Triasetiini

Polysorbaatti

Titaanidioksidi (E171)

Indigokarmiini (E132)

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaus, pakkauskoot 28, 3 x 28 ja 6 x 28 kalvopäällysteistä tablettia.

Läpipainopakkausten mukana voi tulla pidike läpipainopakkausta varten.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Exeltis Healthcare S.L.
Avenida Miralcampo 7
Polígono Industrial Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34447

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.02.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.11.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dienorette 2 mg/0,03 mg filmdragerad tablett.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

21 vita filmdragerade tabletter (aktiva tabletter):

Aktiv substans: etinylestradiol, dienogest

En filmdragerad tablett innehåller:

Etinylestradiol 30 mikrogram

Dienogest 2,0 mg

Hjälpämnen med känd effekt: laktosmonohydrat (60,90 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

7 gröna filmdragerade tabletter (placebotabletter):

Tabletterna innehåller inga aktiva substanser.

Hjälpämnen med känd effekt: laktosmonohydrat (55,50 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Aktiva tabletter: Vit, rund filmdragerad tablett. Diameter cirka 5,0 mm.

Placebotabletter: Grön, rund filmdragerad tablett. Diameter cirka 5,0 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oral antikonception

Behandling av måttlig akne efter behandlingssvikt på lämpliga topikala behandlingar eller orala antibiotika hos kvinnor som väljer att använda ett oralt preventivmedel.

Vid beslut att förskriva Dienorette ska den enskilda kvinnans aktuella riskfaktorer beaktas, framför allt vad gäller venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Dienorette jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

En tablett Dienorette dagligen 28 dagar i följd.

Tabletterna ska tas varje dag vid ungefär samma tid, vid behov med lite vätska.

Den första tablett tas på det ställe i tablettkartan där första användningsdagen är markerad (t.ex. Må = måndag).

Resten av tabletterna tas i ordning enligt pilens riktning tills hela tablettkartan är slut.

Varje ny förpackning påbörjas dagen efter den sista tablett på föregående karta. En bortfallsblödning startar i regel 2–3 dagar efter att de gröna placebotabletterna (sista raden) påbörjats och kan eventuellt fortgå även när nästa karta påbörjas.

Skyddet mot graviditet kvarstår även under de 7 dagarna med placebotabletter.

För synlig förbättring av akne krävs oftast minst tre månaders behandling. Ytterligare förbättring har rapporterats efter sex månaders behandling. Kvinnan ska undersökas 3–6 månader efter behandlingsstarten och därefter med jämna mellanrum för bedömning av huruvida behandlingen behöver fortsätta.

Hur man börjar ta Dienorette

- Inget hormonellt preventivmedel har använts under den senaste månaden:

Tablettintaget påbörjas den första dagen i cykeln (dvs. den första menstruationsdagen). Skyddet mot graviditet sätter in redan den första dagen om tablett tas korrekt.

Om kvinnan börjar ta tabletterna under dag 2–5 ska alltid en icke-hormonell preventivmetod (barriärmetod) användas under de första 7 dagarna.

- Byte från annat kombinerat preventivmedel (kombinerade orala preventivmedel, vaginalring eller transdermalt plåster) till Dienorette:

Beroende på vilken typ av kombinerade orala preventivmedel som tidigare använts ska intaget av Dienorette påbörjas antingen dagen efter den vanliga tablettfria perioden, efter att den sista aktiva tablett har tagits, eller dagen efter intaget av den sista placebotabletten av det tidigare använda kombinationspillret. Om ett transdermalt plåster eller en vaginalring användes tidigare ska intaget av Dienorette börja dagen efter den vanliga ring- eller plåsterfria perioden.

- Byte från en metod med enbart gestagen (minipiller, implantat, injektion) eller från spiral:

Om minipiller togs tidigare kan bytet ske valfri dag. Byte från implantat eller spiral måste ske samma dag som implantatet eller spiralen tas ut. Om injektion använts ska bytet ske när det är dags för nästa injektion. Under de första 7 dagarna måste dock i samtliga fall intaget av Dienorette kompletteras med ett icke-hormonellt preventivmedel (barriärmetod).

- Efter abort i första trimestern kan Dienorette börja användas omedelbart. I detta fall behövs inget ytterligare skydd.

- Efter förlossning eller abort i andra trimestern (angående användning under amning, se avsnitt 4.6):

Eftersom risken för tromboemboliska händelser är större omedelbart efter förlossning ska intag av p-piller inte påbörjas förrän 21 till 28 dagar efter förlossning för kvinnor som inte ammar eller efter en abort under den andra trimestern. Under de första 7 användningsdagarna ska dessutom en icke-hormonell preventivmetod (barriärmetod) användas. Har samlag redan ägt rum ska graviditet uteslutas. I annat fall

måste kvinnan vänta med att ta kombinerade orala preventivmedel tills hon fått sin första spontana menstruation.

Behandlingstid

Dienorette kan användas så länge kvinnan önskar ha en hormonell preventivmetod och om det inte föreligger några hälsorisker (information om regelbundna kontroller finns i avsnitt 4.4).

Glömda doser

Den skyddande effekten av Dienorette kan försämrats om tabletterna inte tas regelbundet. Om kvinnan missar en dos men tar den **inom 12 timmar** efter den vanliga tiden påverkas inte skyddseffekten. Alla påföljande tabletter ska tas vid vanlig tid.

Om det går **mer än 12 timmar** efter den vanliga tiden innan kvinnan tar tablettens kan det inte längre garanteras att hon är skyddad mot graviditet. Sannolikheten för en graviditet ökar desto närmare den glömda tablettens är de gröna placebotabletterna.

Om den vanliga bortfallsblödningen uteblir efter den glömda dosen ska graviditet uteslutas innan en ny blisterkarta påbörjas.

Följande två regler gäller vid glömd tablett:

1. Högst 7 dagars uppehåll i intaget av den aktiva tablettens får göras.
2. Det krävs ett regelbundet intag av aktiva tabletter i minst 7 dagar för att effektivt eliminera hypotalamus-hypofys-ovarieaxeln.

Om en tablett missas gäller följande:

Den senast glömda tablettens ska tas så snart som möjligt, även om det innebär att två tabletter tas samma dag. Efterföljande tabletter tas därefter vid vanlig tid. Dessutom ska en kompletterande icke-hormonell preventivmetod användas under de följande 7 dagarna.

Om endast en tablett missas under den andra veckan behöver ingen kompletterande preventivmetod användas.

Om mer än en tablett missas ska en icke-hormonell preventivmetod användas som komplement tills nästa bortfallsblödning inträffar.

1. Om det är mindre än 7 dagar mellan den glömda tablettens och den sista tablettens i pågående karta ska nästa tablettkarta påbörjas direkt. I stället för att ta de gröna placebotabletterna ska kvinnan börja med tablettens på nästa karta. Det är mycket sannolikt att kvinnan inte får någon bortfallsblödning förrän den andra tablettkartan är slut, men genombrottsblödning eller stänkblödning kan förekomma.

2. Alternativt kan kvinnan sluta ta tablettens på den pågående kartan och börja ta de gröna placebotabletterna i förtid. Efter att ha tagit de gröna placebotabletterna i upp till 7 dagar, inräknat dagarna med glömda tabletter, kan hon fortsätta på nästa tablettkarta.

Åtgärder vid kräkning eller diarré

Vid kräkningar eller kraftig diarré under de första 4 timmarna efter intag av Dienorette kan absorptionen av de aktiva substanserna vara otillräcklig och extra preventivmetod ska användas. Samma anvisningar gäller som vid en glömd tablett (se även avsnittet Glömda doser). Om kvinnan ska kunna fortsätta enligt det vanliga schemat måste hon ta extra tabletter från en annan karta. Vid långvariga eller återkommande

gastrointestinala problem ska ytterligare icke-hormonella preventivmetoder användas och läkaren informeras.

Skjuta upp bortfallsblödningen

För att skjuta upp bortfallsblödningen ska kvinnan direkt fortsätta med tablettarna i nästa karta Dienorette, utan att ta de gröna placebotabletterna. Bortfallsblödningen kan skjutas upp så länge som önskas, men som längst tills den andra tablettkartan är slut. Under denna period kan genombrottsblödning eller stänklödning förekomma. Efter intag av de gröna placebotabletterna kan intag av Dienorette fortsätta som vanligt.

4.3 Kontraindikationer

Dienorette är kontraindicerad för användning samtidigt med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd:

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - Venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin III-brist, protein C-brist, protein S-brist
 - Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
 - Hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4)
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - Arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. hjärtinfarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)
 - Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
 - Hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor såsom:
 - o diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - o svår hypertoni
 - o svår dyslipoproteinemi
- Pågående eller tidigare pankreatit om i samband med hypertriglyceridemi.
- Pågående eller tidigare leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till de normala (gäller även Dubin–Johnsons syndrom och Rotors syndrom).
- Befintlig eller tidigare levertumör.
- Känt eller misstänkt malignt tillstånd i könsorgan (t.ex. i bröst eller endometrium).
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Överkänslighet mot någon av de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

Om något av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan föreligger ska lämpligheten av att använda Dienorette diskuteras med kvinnan.

Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan rekommenderas att ta kontakt med sin läkare, som avgör om användningen av Dienorette ska avbrytas.

Vid misstänkt eller bekräftad VTE eller ATE ska användning av kombinerade hormonella preventivmedel avbrytas. Om behandling med antikoagulantia sätts in ska en adekvat alternativ preventivmetod användas på grund av de teratogena effekterna av antikoagulantia (kumariner).

- Cirkulationsrubbingar
- **Risk för venös tromboembolism (VTE)**
- Användningen av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron har den lägsta risken för VTE. Andra produkter, som Dienorette, kan öka risken 1,6 gånger. Beslutet att använda en annan produkt än de som man vet har lägst risk för VTE ska fattas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Dienorette, hur hennes nuvarande riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE risk är störst under det absolut första året som hon använder produkten. Det finns också vissa belägg för att risken är högre när ett kombinerat hormonellt preventivmedel används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller mer.**
- Bland kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en 1-årsperiod. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).
- Epidemiologiska studier på kvinnor som använder lågdos kombinations-p-piller (<50 µg etinylestradiol) har funnit att av 10 000 kvinnor utvecklar 6 till 12 en VTE under ett år.
- Man beräknar att cirka 6³ kvinnor av 10 000 som använder ett lågdos kombinationspreparat som innehåller levonorgestrel kommer att utveckla en VTE under ett år.
- Man beräknar⁴ att mellan 8 och 11 kvinnor av 10 000 som använder ett kombinationspreparat som innehåller dienogest och etinylestradiol kommer att utveckla en VTE under ett år.

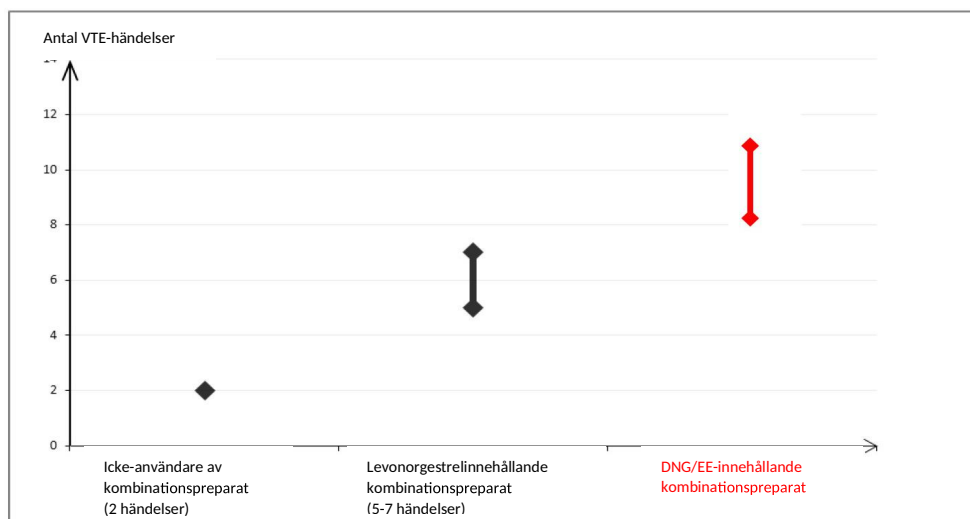
Antalet VTE per år är färre än det antal som förväntas inträffa under graviditet eller postpartum.

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

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år

³ Mittpunkten i intervallet 5–7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med icke-användning på 2,3–3,6.

⁴ Data från en metaanalys beräknar att VTE-risken hos användare av Dienorette är något högre än hos användare av kombinations-p-piller som innehåller levonorgestrel (riskkvot 1,57 med ett riskintervall på 1,07 till 2,30).



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

Risikfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, särskilt om det finns multipla riskfaktorer (se tabell).

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

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Risikfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt med ökande BMI. Detta är särskilt viktigt att beakta om det även finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller större trauma	I dessa situationer är det lämpligt att göra uppehåll i plåster/p-piller/ring (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet.
Anm: Tillfällig immobilisering, t.ex. flygresor på >4 timmar, kan vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer	Antitrombotisk behandling bör övervägas om Dienorette inte har satts ut i förväg.

Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Vid misstanke om hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel
Andra medicinska tillstånd som har samband med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecell sjukdom.
Stigande ålder	Framförallt kvinnor över 35 år

Det råder inte enighet om huruvida varicer och ytlig tromboflebit har någon inverkan på uppkomst eller progression av venös trombos.

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

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

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

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan vara:

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

Symtom på lungemboli (PE) kan vara:

- plötsligt insättande oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan åtföljas av hemoptys
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

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

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan vara plötslig smärta, svullnad och lätt blåaktig missfärgning av en extremitet.

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

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

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

Risikfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare

av kombinerade hormonella preventivmedel är högre hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Dienorette är kontraindicerat om en kvinna har en allvarlig eller flera riskfaktorer för ATE som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall ska hennes totala risk beaktas. Om nyttariskförhållandet bedöms som negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Riskfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framförallt kvinnor över 35 år
Rökning	Kvinnor ska rekommenderas att inte röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt med ökande BMI. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos ett syskon eller förälder, särskilt i relativt unga år t.ex. före 50 års ålder).	Vid misstanke om hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel
Migrän	Migrän som ökar i frekvens eller svårighetsgrad vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (vilket kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan motivera omedelbar utsättning.
Andra medicinska tillstånd som har samband med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

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

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan vara:

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

Tillfälliga symtom tyder på att det handlar om en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar ut mot ryggen, käken, halsen, armen, magen

- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävningens känsla
- svettning, illamående, kräkning eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Tumörer

Cervix

En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt kombinerade orala preventivmedel under lång tid (>5 år) har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men fortsatt oenighet råder om i vilken omfattning detta kan tillskrivas förväxlingseffekter av sexuellt beteende och andra faktorer såsom humant papillomvirus (HPV).

Bröst

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk (RR = 1,24) att få en bröstcancerdiagnos hos kvinnor som använder kombinerade orala preventivmedel. Den ökade risken försvinner gradvis inom loppet av 10 år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är det ökade antalet bröstcancerdiagnoser hos användare och före detta användare av kombinerade orala preventivmedel liten i jämförelse med den generella risken för bröstcancer.

Dessa studier visar inte på något orsakssamband. Det observerade mönstret med en ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade orala preventivmedel, på de biologiska effekterna av kombinerade orala preventivmedel eller på en kombination av dessa faktorer. Bröstcancer som diagnostiseras hos de som någon gång använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade än cancer hos de som aldrig använt p-piller.

Lever

I sällsynta fall har godartade levertumörer, och ännu mer sällan maligna levertumörer, rapporterats hos användare av kombinerade orala preventivmedel. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Levertumör ska övervägas som differentialdiagnos när svår smärta i övre buken, förstörd lever eller tecken på intraabdominell blödning uppträder hos kvinnor som använder kombinerade orala preventivmedel.

Vid användning av kombinerade orala preventivmedel med högre dos (50 mikrogram etinylestradiol) minskar risken för endometrie- och ovarialcancer. Om detta även gäller lågdos-kombinerade orala preventivmedel är inte bekräftat.

Övriga tillstånd

Hypertoni

Även om små blodtryckshöjningar har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade orala preventivmedel, är kliniskt relevanta höjningar sällsynta. Omedelbar utsättning av kombinerade orala preventivmedel är endast motiverad i dessa sällsynta fall. Om en kvinna med redan befintlig hypertoni använder kombinerade orala preventivmedel och konstant höga blodtrycksvärden eller en signifikant ökning av blodtrycket inte kan åtgärdas med blodtryckssänkande behandling, måste det kombinerade p-pillret sättas ut. Om så anses lämpligt kan användningen av kombinerade orala preventivmedel återupptas om normalt blodtryck uppnås med blodtryckssänkande behandling.

Kloasma

Kloasma kan utvecklas i enstaka fall, särskilt hos kvinnor som haft kloasma under graviditet.

Kvinnor med benägenhet för kloasma ska undvika solljus och ultraviolettt strålning under tiden de tar kombinerade orala preventivmedel.

Angioödem

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på ärftligt och förvärvat angioödem.

Kvinnor med hypertriglyceridemi i anamnesen eller i familjeanamnesen kan ha en förhöjd risk för pankreatit vid användning av kombinerade orala preventivmedel.

Följande tillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både i samband med graviditet och användning av kombinerade orala preventivmedel, men några entydiga belegg för ett samband med användning av kombinerade orala preventivmedel saknas: gulsot och/eller klåda relaterad till kolestas, gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis och otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta användningen av kombinerade orala preventivmedel tills leverfunktionsproverna visar normala värden. Recidiverande kolestatisk gulsot och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare uppträtt under graviditet eller vid tidigare användning av könshormoner innebär att de kombinerade orala preventivmedlen måste sättas ut.

Även om kombinerade orala preventivmedel kan påverka den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, finns det inga bevis för att det är nödvändigt att ändra doseringen hos diabetiker som använder kombinerade orala preventivmedel i lågdos (innehåller <0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor med diabetes ska dock stå under noggrann kontroll när de tar kombinerade orala preventivmedel, särskilt under den första tiden.

Försämring av endogen depression, epilepsi, Crohns sjukdom samt ulcerös kolit har rapporterats under användning av kombinerade orala preventivmedel.

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

Försämrad effekt

Effekten av kombinerade orala preventivmedel kan försämrats t.ex. vid glömd tablett (se avsnitt 4.2), gastrointestinala problem (se avsnitt 4.2) eller samtidigt intag av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Oregelbundna blödningar

Som med övriga kombinerade orala preventivmedel kan oregelbundna blödningar (stänklödning eller genombrottsblödning) inträffa, särskilt under de första månaderna. Därför är utvärdering av eventuella oregelbundna blödningar endast meningsfull efter en anpassningstid på cirka tre cykler.

Kvarstår de oregelbundna blödningarna eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler ska icke-hormonella orsaker övervägas och adekvata diagnostiska åtgärder vidtas för att utesluta malignitet eller graviditet. Detta kan omfatta skrapning.

Hos en del kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under perioden med placebotabletter. Om det kombinerade p-pillret har tagits enligt anvisningar i avsnitt 4.2 är det osannolikt att kvinnan är gravid. Om det kombinerade p-pillret inte har tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen,

eller om två bortfallsblödningar uteblivit, måste graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda det kombinerade orala preventivmedlet.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta Dienorette: fruktosintolerans, galaktosintolerans, laktasbrist, sukras-isomaltasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Läkarundersökning

Innan kombinerade orala preventivmedel sätts in eller återupptas ska en fullständig anamnes (även familjeanamnes) tas upp. Blodtrycket ska mätas och en läkarundersökning utförs med utgångspunkt från kontraindikationerna (avsnitt 4.3) och varningarna (avsnitt 4.4). Det är viktigt att upplysa kvinnan om venösa och arteriella tromboser samt risken med Dienorette jämfört med andra kombinerade orala preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, kända riskfaktorer och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också uppmanas att noga läsa bipacksedeln och följa anvisningarna. Frekvens och typ av undersökning ska baseras på fastställda kliniska riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Obs: Konsultera produktresuméerna för samtidigt använda läkemedel för att identifiera eventuella interaktioner.

Andra läkemedels effekter på Dienorette

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner och i sin tur till genombrottsblödningar och/eller försämrad preventiv effekt.

Hantering

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligtvis inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen kvarstå under cirka 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel ska under en tid använda en barriärmetod eller annan preventivmetod i tillägg till det kombinerade p-pillret. Barriärmetoden måste användas under hela den samtida läkemedelsbehandlingen och i 28 dagar efter avslutad behandling.

Om denna läkemedelsbehandling varar längre än de aktiva tablettorna i blisterkartan med det kombinerade orala preventivmedlet måste placebotabletterna kasseras och nästa p-pillerkarta påbörjas omedelbart.

Långtidsbehandling

Kvinnor som står på långtidsbehandling med enzyminducerande aktiva substanser rekommenderas att använda en annan tillförlitlig icke-hormonell preventivmetod.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

Substanser som ökar clearance av kombinerade orala preventivmedel (ger minskad effekt av kombinerade orala preventivmedel genom enzyminduktion), t.ex.:

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och hiv-läkemedlen ritonavir, nevirapin och efavirenz och troligen även felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramid och produkter som innehåller naturläkemedlet johannesört (*Hypericum perforatum*).

Substanser med varierande effekt på clearance av kombinerade orala preventivmedel

När de administreras samtidigt med kombinerade orala preventivmedel kan många kombinationer av hiv-proteashämmare och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare, inklusive kombinationer med HCV-hämmare, öka eller minska koncentrationerna av östrogen eller gestagener i plasma. Nettoeffekten av dessa förändringar kan i vissa fall vara kliniskt relevant.

Därför måste produktresuméerna för samtidiga hiv/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och rekommendationer om dessa. Vid tveksamheter ska en extra barriärmetod användas av kvinnor som står på proteashämmare eller icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare.

Substanser som minskar clearance av kombinerade orala preventivmedel (enzymhämmare)

Den kliniska betydelsen av eventuella interaktioner med enzymhämmare är ännu inte känd. Samtidig administrering av kraftiga CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationerna av östrogen eller gestagen eller båda.

Etoricoxibdoser på 60–120 mg/dag har visats öka plasmakoncentrationerna av etinylestradiol 1,4-1,6-faldigt vid samtidigt intag av kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller 0,035 mg etinylestradiol.

Effekter av Dienorette på andra läkemedel

Kombinerade orala preventivmedel kan påverka metabolismen av andra aktiva substanser. Koncentrationen i plasma och vävnader kan således antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Baserat på *in vitro*-data förefaller hämning av CYP-enzymerna av dienogest vara osannolik i terapeutiska doser. Kliniska data tyder på att etinylestradiol hämmar clearance av CYP1A2-substrat, vilket leder till en svag (t.ex. teofyllin) eller måttlig (t.ex. tizanidin) ökning av deras plasmakoncentration.

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).

Kvinnor som använder Dienorette måste därför byta till en annan preventivmetod (t.ex. med enbart gestagen eller en icke-hormonell metod) innan behandling med dessa läkemedelskombinationer inleds.

Dienorette kan åter sättas in 2 veckor efter att behandling med dessa läkemedelskombinationer har avslutats.

Laboratorieprover

Användningen av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laboratorieprover, såsom biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer för (bärrar-)proteiner, till exempel kortikosteroidbindande globulin och lipid-lipoprotein-fraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom gränserna för normala laborativvärden. Genom sin svagt hämmande effekt på mineralkortikoider medför dienogest ökad aktivitet hos plasma-renin och plasma-aldosteron.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dienorette ska inte användas under graviditet.

Om kvinnan blir gravid under användningen ska behandlingen omedelbart avbrytas.

Epidemiologiska studier tyder inte på någon ökad risk för medfödda missbildningar hos barn till kvinnor som använde kombinerade orala preventivmedel före graviditeten. Majoriteten av nyare epidemiologiska studier tyder inte heller på någon teratogen effekt om kombinerade orala preventivmedel oavsiktligt använts tidigt under graviditeten. Inga sådana studier har utförts på Dienorette.

Data om användning av Dienorette under graviditet är alltför begränsade för att några slutsatser ska kunna dras om eventuella negativa effekter av Dienorette på graviditeten och fostrets eller det nyfödda barnets hälsa. Inga relevanta epidemiologiska data finns tillgängliga.

Djurstudier har visat på biverkningar under dräktighet och laktation (se avsnitt 5.3). Baserat på dessa experimentella resultat av djurstudier kan biverkningar av de aktiva substanserna inte uteslutas. Generella erfarenheter av kombinationspreparat för oral kontraception under graviditet har dock inte visat på några biverkningar hos människa.

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

Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade orala preventivmedel eftersom dessa kan minska mjölkproduktionen och ändra bröstmjölken sammansättning. Små mängder av de aktiva steroida substanserna i preventivmedlet och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken vid användning av kombinerade orala preventivmedel och kan påverka barnet.

Dienorette får därför inte användas förrän barnet slutat att amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dienorette har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvensen som rapporterats i kliniska prövningar (N = 4 942) med Dienorette, använt som p-piller och för behandling av måttlig akne efter behandlingssvikt på lämpliga topikala behandlingar eller orala antibiotika hos kvinnor som valt att använda ett oralt preventivmedel, sammanfattas nedan.

Frekvensen för möjliga biverkningar nedan definieras på följande sätt: Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem (MedDRA v.12.0)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Vaginit/ vulvovaginit, vaginal kandidos eller andra vulvovaginala svampinfektioner	Salpingo-ooforit, urinvägs- infektion, cystit, mastit, cervicit, svampinfektion, kandidos, oral herpes, influenza, bronkit, sinuit, övre luftvägsinfektion, virus-infektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Livmoderleiomyom, bröstlipom	
Blodet och lymfsystemet			Anemi	
Immunsystemet			Överkänslighet	Förvärrade symtom på ärftligt och förvärvat angioödem
Endokrina systemet			Virilism	
Metabolism och nutrition		Ökad aptit	Anorexi	
Psykiska störningar		Låg sinnesstämning	Depression, psykiska störningar, insomni, sömnproblem, aggression	Förändrad sinnes-stämning, minskad libido, ökad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Huvud-värk	Yrsel, migrän	Ischemisk stroke, cerebrovaskulära sjukdomar, dystoni	

Organsystem (MedDRA v.12.0)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Ögon			Torra ögon, ögonirritation, oscillopi, nedsatt syn	Intolerans mot kontakt-linser
Öron och balansorgan			Plötslig hörselnedsättning, tinnitus, yrsel, nedsatt hörsel	
Hjärtat			Kardiovaskulära sjukdomar, takykardi ¹	
Blodkärl		Hypertoni, hypotoni,	Venös tromboembolism (VTE), arteriell tromboembolism (ATE), lungemboli, tromboflebit, diastolisk hypertoni, ortostatisk dysreglering, värmevallningar, varicer, vensjukdomar, vensmärta	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Astma, hyperventilation	
Magtarmkanalen		Buksmärtor ² , illamående, kräkningar, diarré	Gastrit, enterit, dyspepsi	
Hud och subkutan vävnad		Akne, alopeci, utslag ³ , klåda ⁴	Allergisk dermatit, atopisk dermatit/neurodermatit, eksem, psoriasis, hyperhidros, kloasma, pigmenterings- rubbning/ hyperpigmentering, seborré, mjäll, hirsutism, hudsjukdomar, hudreaktioner, apelsinhud, spindelnevus	Urtikaria, erythema nodosum, erythema multiforme

Organsystem (MedDRA v.12.0)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Ryggsmärta, muskuloskeletala besvär, myalgi, smärta i extremiteterna	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Smärta i bröstet ⁵	Onormal Bortfallsblödning ⁶ , mellanblödningar ⁷ , brösttillväxt ⁸ , bröstödem, dysmenoré, genital/vaginal flytning, ovarialcystor, bäckensmärta	Cervikal dysplasi, cystor i livmoderns adnexa, smärta i livmoderns adnexa, bröstcystor, fibrocystisk bröstsjukdom, dyspareuni, galaktoré, menstruationsrubbningar	Bröstsekretion
Medfödda och/eller genetiska störningar			Manifestation av asymtomatiskt accessoriskt bröst	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsundersökningar		Trötthet ⁹	Bröstsmärta, perifert ödem, influensaliknande sjukdom, inflammation, feber, irritabilitet	Vätske- retention
Undersökningar		Viktökning	Förhöjda triglycerider, hyperkolesterolemi, viktminskning, viktförändringar	

1 Innefattar ökad hjärtfrekvens

2 Innefattar övre och nedre buksmäta, obehag från buken/utspänd buk

3 Innefattar makulärt utslag

4 Innefattar generaliserad klåda

5 Innefattar obehag från bröstet och ömma bröst

6 Innefattar menorrhagi, hypomenorrhé, oligomenorrhé och amenorrhé

7 Vaginalblödning och mellanblödning

8 Innefattar förstörade bröst och svullna bröst

9 Innefattar asteni och sjukdomskänsla

Den MedDRA-term som är mest lämplig för att beskriva en viss biverkning anges i tabellen. Synonymer eller likartade tillstånd anges ej, men ska beaktas.

Beskrivning av valda biverkningar

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade orala preventivmedel, och beskrivs i avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet:

Tumörer

- Antalet bröstcancerdiagnoser är något högre hos p-pilleranvändare. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är det ökade antalet litet i jämförelse med den generella risken för bröstcancer. Eventuellt orsakssamband med kombinerade orala preventivmedel är okänt.
- Levertumörer (benigna och maligna)
- Livmoderhalscancer

Övriga tillstånd

- Kvinnor med hypertriglyceridemi (ökad risk för pankreatit vid användning av kombinerade orala preventivmedel)
- Hypertoni
- Förekomst eller försämring av tillstånd där ett samband med användning av kombinerade orala preventivmedel inte är säkerställt: gulsot och/eller klåda i samband med kolestas, gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselnedsättning
- Störning av leverfunktionen
- Förändrad glukostolerans eller påverkan på perifer insulinresistens
- Crohns sjukdom, ulcerös kolit
- Kloasma

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt kan bero på interaktioner mellan andra läkemedel (enzyminducerare) och p-piller (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 (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Den akuta orala toxiciteten av etinylestradiol och dienogest är mycket låg. Om t.ex. ett barn tar flera Dienorette-tabletter samtidigt uppträder sannolikt inte några toxiska symtom. Symtom som kan förekomma i sådana fall är illamående och kräkningar samt, hos unga flickor, en mindre vaginal blödning. I normala fall krävs ingen specifik behandling. Stödjande behandling ska ges vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener och estrogener, fasta kombinationer

ATC-kod: G03AA

Alla hormonella preventivmetoder har mycket låg misslyckandegrad, om de tas enligt anvisningarna. Misslyckandegraden kan vara högre om de inte tas enligt anvisningarna (t.ex. vid en glömd tablett).

I kliniska prövningar av Dienorette beräknades följande Pearl-index:
Ojusterat Pearl-index: 0,454 (övre 95-procentig konfidensgräns: 0,701)
Justerat Pearl-index: 0,182 (övre 95-procentig konfidensgräns: 0,358).

Dienorette är ett kombinerat oralt preventivmedel som innehåller etinylestradiol och gestagenen dienogest.

Den preventiva effekten av Dienorette bygger på interaktion mellan olika faktorer, där de viktigaste är ovulationshämning och förändrat cervixsekret.

Dienogest är ett nortestosteronderivat, med en affinitet till progesteronreceptorn *in vitro* som är 10–30 gånger högre än hos andra syntetiska gestagener. *In vivo*-data från djurstudier visade en kraftig progestogen aktivitet och antiandrogen aktivitet. Dienogest har ingen signifikant androgen, mineralkortikoid eller glukokortikoid aktivitet *in vivo*.

Dosen för ovulationshämning för enbart dienogest har fastställts till 1 mg/dag.

Vid användning av kombinerade orala preventivmedel med högre dos (50 mikrogram etinylestradiol) minskar risken för endometrie- och ovarialcancer. Om detta även gäller lägre dos-av kombinerade orala preventivmedel är inte bekräftat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Etinylestradiol

Absorption

Efter peroral administrering absorberas etinylestradiol snabbt och fullständigt. Maximal serumkoncentration är cirka 67 pg/ml och uppnås inom 1,5–4 timmar. Under absorption och förstapassage genom levern genomgår etinylestradiol en omfattande metabolism, vilket resulterar i en genomsnittlig oral biotillgänglighet på cirka 44 %.

Distribution

Etinylestradiol binds i hög grad men inte specifikt till serumalbumin (cirka 98 %), och inducerar en ökning av serumkoncentrationen av SHBG (könshormonbindande globulin) En skenbar distributionsvolym på cirka 2,8–8,6 l/kg har fastställts.

Metabolism

Etinylestradiol genomgår presystemisk konjugering i tunntarmsslemhinnan och levern. Etinylestradiol metaboliseras främst genom aromatisk hydroxylering, men det bildas ett flertal olika hydroxylerade och metylerade metaboliter. Dessa förekommer både som fria metaboliter och som konjugat med glukoronider och sulfat. Clearancehastigheten har rapporterats vara cirka 2,3–7 ml/min/kg.

Eliminering

Serumkoncentrationen av etinylestradiol avtar i två faser med en halveringstid på cirka 1 timme respektive 10–20 timmar. Oförändrat läkemedel utsöndras inte. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6. Halveringstiden för utsöndring av metaboliter är cirka 1 dygn.

Steady-state

Steady-state uppnås under den andra hälften av en behandlingscykel då serumkoncentrationerna är cirka två gånger högre än efter en engångsdos.

Dienogest

Absorption

Efter peroral administrering absorberas dienogest snabbt och så gott som fullständigt. Maximal serumkoncentration är cirka 51 ng/ml och uppnås cirka 2,5 timmar efter ett enstaka intag av Dienorette. Absolut biotillgänglighet på cirka 96 % har demonstrerats vid kombination med etinylestradiol.

Distribution

Dienogest är bundet till serumalbumin. Det binder inte till SHBG eller kortikosteroidbindande globulin (CBG). Omkring 10 % av den totala serumkoncentrationen förekommer som fri steroid, medan 90 % är ospecifikt bundet till albumin. Den etinylestradiolinducerade ökningen av SHBG påverkar inte dienogests bindning till serumproteiner. Skenbar distributionsvolym för dienogest ligger mellan 37 och 45 l.

Metabolism

Dienogest metaboliseras främst genom hydroxylering och konjugering, varvid endokrinologiskt stora inaktiva metaboliter bildas. Dessa metaboliter elimineras snabbt från plasma, varför inga viktigare metaboliter finns i human plasma förutom oförändrat dienogest. Total clearance (Cl/F) är 3,6 l/h efter en engångsdos.

Eliminering

Halveringstiden för dienogest i serum är cirka 9 timmar. Endast negligerbara mängder dienogest utsöndras via njurarna i oförändrad form. Efter peroral administrering av 0,1 mg per kg kroppsvikt sker utsöndring i urin och feces i ett förhållande på cirka 3:2. Cirka 86 % av den givna dosen elimineras inom 6 dagar. Den största delen, 42 %, elimineras i huvudsak via urinen under de första 24 timmarna.

Steady-state

Dienogests farmakokinetik påverkas inte av SHBG-nivån. Efter dagligt intag ökar serumnivåerna av läkemedlet med cirka 1,5 gånger och uppnår steady-state efter cirka 4 dagars intag.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data om etinylestradiol och dienogest bekräftar de förväntade estrogena och gestagena effekterna.

Prekliniska data som framkommit under gängse studier av allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte på några risker för människa. Det måste dock beaktas att könshormoner kan stimulera tillväxt av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Aktiva filmdragerade tabletter (vita):

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Majsstärkelse
Povidon

Filmdragering

Hypromellos
Makrogol
Titandioxid (E171)

Filmdragerade placebotabletter (gröna):

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Majsstärkelse
Povidon
Kolloidal vattenfri kisel

Filmdragering

Hypromellos
Triacetin
Polysorbat
Titandioxid (E171)
Indigokarmin aluminiumlack (E132)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminiumblister, förpackningsstorlekar: 28 och 3x28 och 6x28 filmdragerade tabletter. Tablettkartorna kan levereras med förvaringsask. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

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

34447

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

02.02.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07.11.2022