

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cemisiana 0,03 mg/2 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yhdessä vaikuttavaa ainetta sisältävässä valkoisessa tabletissa on 0,03 mg etinyyliestradiolia ja 2 mg dienogestia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi valkoinen tabletti sisältää 58 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi vihreä lumetabletti sisältää 53 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaikuttavaa ainetta sisältävä tabletti on valkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on noin 5,0 mm.

Lumetabletti on vihreä, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on noin 5,0 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Oraalinen raskauden ehkäisy.
- Keskivaikean aknen hoito naisilla, joille soveltuvasta paikallishoidosta tai suun kautta otettavasta antibiootihoidosta ei ole ollut apua, ja jotka valitsevat suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen.

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

### Annostus

### **Miten Cemisiana-valmistettä otetaan**

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä päivittäin suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Yksi tabletti otetaan kerran vuorokaudessa 28 perättäisen päivän ajan. Uusi läpipainopakkaus aloitetaan heti vihreiden lumetablettien 7 päivän ottojakson jälkeen. Tyhjennysvuoto tulee yleensä lumetablettijakson aikana. Vuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivän

kuluessa viimeisen vaikuttavaa ainetta sisältävän valkoisen tabletin ottamisesta, eikä välttämättä pääty ennen seuraavan läpipainopakkauksen aloittamista.

### **Miten Cemisiana-tablettien käyttö aloitetaan**

Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana)

Vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (eli päivänä, jolloin kuukautisvuoto alkaa).

- Vaihto toisista yhdistelmäehkäisytableteista

Cemisiana-tablettien käyttö on aloitettava mieluiten aiemmin käytettyjen yhdistelmäehkäisytablettien viimeisen hormoneja sisältävän tabletin ottamista seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemmin käytettyjen yhdistelmäehkäisytablettien tablettitaun tai viimeisen lumetabletin ottamisen jälkeisenä päivänä.

- Vaihto ehkäisyrenkaasta tai ehkäisylaastarista

Cemisiana-tablettien käyttö on aloitettava mieluiten kiertokohtaisen pakkauksen viimeisen ehkäisyrenkaan tai ehkäisylaastarin poistopäivänä, mutta viimeistään silloin, kun seuraava ehkäisyväline olisi pitänyt asettaa paikalleen.

- Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, progestiini-injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä

Minipilleristä voidaan siirtyä käyttämään Cemisiana-tabletteja koska tahansa ja implantaatista tai kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä. Kaikissa näissä tapauksissa lisäehkäisynä tulee kuitenkin käyttää jotakin estemenetelmää 7 ensimmäisen vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien ottopäivän ajan.

- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

- Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

Imetys: ks. kohta 4.6.

### **Vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien unohtaminen**

Jos vaikuttavaa ainetta sisältävän valkoisen tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 12 tuntia**, tablettien raskautta ehkäisevä vaikutus ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos vaikuttavaa ainetta sisältävän valkoisen tabletin unohtamisesta on kulunut **yli 12 tuntia**, tablettien raskautta ehkäisevä vaikutus saattaa olla heikentynyt. Unohtuneiden tablettien ottamiseen sovelletaan seuraavaa kahta perussääntöä:

1. Vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien ottamista ei saa koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.

2. Hypotalamus–aivolisäke–munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien ottamista 7 peräkkäisenä päivänä.

Seuraava käytännön ohje voidaan antaa:

### **Viikko 1**

Unohtunut vaikuttavaa ainetta sisältävä valkoinen tabletti otetaan muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat valkoiset tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Estemenetelmään perustuvaa lisäehkäisyä käytetään seuraavien 7 päivän aikana. Jos nainen on ollut yhdynnässä edellisten 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampi valkoinen tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä tavanomaista vihreiden lumetablettien ottojaksoa unohtuneet tabletit ovat.

### **Viikko 2**

Unohtunut vaikuttavaa ainetta sisältävä valkoinen tabletti otetaan muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat valkoiset tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos valkoiset tabletit on otettu oikein ensimmäistä unohtunutta tablettia edeltäneiden 7 päivän aikana, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos unohtuneita valkoisia tabletteja on useampi kuin yksi, lisäehkäisyä on käytettävä 7 päivän ajan.

### **Viikko 3**

Ehkäisyn luotettavuus on voinut heikentyä, koska vihreiden lumetablettien 7 päivän ottojakso on lähellä. Ehkäisyn luotettavuuden heikkeneminen voidaan kuitenkin yhä estää muuttamalla vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien ottamisen aikataulua. Jompaakumpaa seuraavista vaihtoehdoista noudatettaessa ei tarvita lisäehkäisyä, jos kaikki valkoiset tabletit on otettu oikein ensimmäistä unohtunutta valkoista tablettia edeltäneiden 7 päivän aikana. Jos näin ei ole, on noudatettava ensimmäistä vaihtoehtoa ja käytettävä lisäehkäisyä 7 päivän ajan.

1. Unohtunut vaikuttavaa ainetta sisältävä valkoinen tabletti otetaan muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Seuraava läpipainopakkaus on aloitettava heti, kun viimeinen valkoinen tabletti on otettu. Vihreiden lumetablettien sijasta on aloitettava vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien ottaminen seuraavasta läpipainopakkauksesta. Tyhjennysvuotoa ei todennäköisesti tule ennen toisen läpipainopakkauksen tablettien loppumista, mutta tiputtelu- tai läpäisyvuotoa voi esiintyä valkoisten tablettien käytön aikana.

2. Nykyisen läpipainopakkauksen vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien ottaminen lopetetaan. Sen jälkeen otetaan vihreitä lumetabletteja enintään 7 päivän ajan, mukaan lukien päivät, jolloin tabletti on unohtunut, ja jatketaan sitten seuraavalla läpipainopakkauksella.

Jos useampi vaikuttavaa ainetta sisältävä valkoinen tabletti on jäänyt ottamatta eikä tyhjennysvuotoa tule normaalin vihreiden lumetablettien ottojakson aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

### **Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä**

Jos esiintyy vaikeita ruoansulatuselimistön häiriöitä, imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja lisäehkäisyä tarvitaan. Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin kuluessa vaikuttavaa ainetta sisältävän valkoisen tabletin ottamisesta, tulee uusi, korvaava tabletti ottaa niin pian kuin mahdollista. Jos aikaa uuden valkoisen tabletin ottamiseen on kulunut yli 12 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita kohdassa 4.2 ”Vaikuttavaa ainetta sisältävien valkoisten tablettien unohtaminen”. Jos

nainen ei halua muuttaa valkoisten tablettien normaalia ottoaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräinen valkoinen tabletti (tabletteja) toisesta läpipainopakkauksesta.

### **Tyhjennysvuodon lykkääminen**

Kuukautisia voidaan siirtää myöhemmäksi aloittamalla uusi Cemisiana-läpipainopakkaus heti edellisen jälkeen ilman vihreiden lumetablettien ottamista. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, mutta kuitenkin enintään toisen pakkauksen loppumiseen saakka. Lykkäysvaiheen aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Cemisiana-valmisteen käyttöä jatketaan normaalisti tavanomaisen 7 päivän vihreiden lumetablettien ottojakson jälkeen.

Kuukautisten alkaminen voidaan siirtää nykyiseen verrattuna toiseen viikonpäivään lyhentämällä tulevaa vihreiden lumetablettien ottojaksoa halutulla määrällä tabletteja. Mitä lyhyempi lumetablettijakso on, sitä todennäköisemmin tyhjennysvuoto jää tulematta, ja seuraavan pakkauksen käytön aikana voi esiintyä läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

#### *Aknen hoito*

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.

### **Erityisryhmiä koskevia lisätietoja**

#### *Lapset ja nuoret*

Cemisiana on tarkoitettu käytettäväksi vain menarken jälkeen.

#### *Geriatriset potilaat*

Ei oleellinen. Cemisiana ei ole tarkoitettu käytettäväksi vaihdevuosien jälkeen.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Cemisiana on vasta-aiheinen naisilla, joilla on vaikea maksasairaus. Ks. myös kohta 4.3.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Cemisiana-valmistetta ei ole tutkittu erikseen munuaisten vajaatoimintapotilailla. Saatavilla olevien tietojen perusteella hoitoa ei tarvitse muuttaa kyseisessä potilasryhmässä.

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

- Laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
  - Laskimotromboembolia – 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 (kardiolipiinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
- Anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
- Monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
  - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
  - vaikea hypertensio
  - vaikea dyslipoproteinemia.
- Tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu haimatulehdus, jos siihen on liittynyt vaikea hypertriglyseridemia
- Vaikea maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- Tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- Tiedossa olevat tai epäillyt sukupuolihormoniriippuvaiset maligniteetit (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- Diagnosoimaton emätinverenvuoto
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Cemisiana-valmisteen samanaikainen käyttö ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofobuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Varoitukset

Cemisiana-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 Cemisiana -valmisteen käyttöä keskeyttää.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö tulee lopettaa, jos naiselle kehittyy laskimo- tai valtimotromboembolia tai sellaista epäillään. Jos naiselle aloitetaan antikoagulanttihoito, hänen on käytettävä asianmukaista vaihtoehtoista ehkäisy menetelmää antikoagulanttihoiton (kumariinit) teratogeenisuuden vuoksi.

- Verenkiertohäiriöt

##### Laskimotromboemboolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pienin VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa 1,6 – kertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Cemisiana-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vasta sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsen naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin 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 etinyliestradiolia) käyttäville naisille tehdyissä epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että noin 6–12 naiselle 10 000:sta kehittyy VTE yhden vuoden aikana.

Arviolta noin kuudelle<sup>1</sup> naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana.

Arviolta 8–11<sup>2</sup> naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät dienogestia ja etinyliestradiolia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana.

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

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

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

---

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

<sup>2</sup> Meta-analyysin tulokset osoittavat, että VTE:n riski dienogestin ja etinyliestradiolin käyttäjillä on hieman suurempi kuin levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä (riskisuhde 1,57 ja riski vaihtelee välillä 1,07–2,30).

### **Laskimotromboem bolian riskitekijät**

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

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

### **Taulukko: Laskimotromboem bolian (VTE) riskitekijät**

<b>Riskitekijä</b>	<b>Kommentti</b>
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa.  Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.

<p>Pitkittynyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma</p> <p>Huomioitavaa: tilapäinen immobilisaatio, mukaan lukien yli 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä</p>	<p>Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisymenetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi.</p> <p>Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Cemisia -valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.</p>
<p>Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)</p>	<p>Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.</p>
<p>Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet</p>	<p>Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia</p>
<p>Ikääntyminen</p>	<p>Erityisesti yli 35 vuoden ikä</p>

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

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

### **Laskimotromboembolian 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 seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus..

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

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

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

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

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

### **Valtimotromboembolian (ATE) riski**

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboembolian (sydäninfarktin) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö (TIA), aivohalvaus) riski. Valtimotromboemboliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

### **Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät**

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

### **Taulukko: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät**

<b>Riskitekijä</b>	<b>Kommentti</b>
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehoitettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> )	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 haittatapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen lupus erythematosus (SLE)

### **Valtimotromboembolian (ATE) oireet**

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

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:



- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
  - äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
  - äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
  - äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
  - äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
  - tajunnanmenetys 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, ruuansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
  - hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
  - erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
  - nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.
- Kasvaimet

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on ilmoitettu kohdunkaulan syöpäriskin suurenemista pitkän aikaa yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneillä naisilla. On kuitenkin ristiriitaista, missä määrin ilmiö johtuu sukupuolikäyttäytymisen tilannetta sekoittavista vaikutuksista ja muista tekijöistä kuten ihmisen papilloomaviruksesta (HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä riski palautuu yleensä iänmukaisen taustalla vaikuttavan riskin tasolle vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana.

Harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin.

Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on vaikeaa ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Maligniteetit voivat olla henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia.

- Muut tilat

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

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Jos verenpaine kohoaa pitkäkestoisesti ja kliinisesti merkittävästi yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, lääkärin on syytä keskeyttää yhdistelmäehkäisytablettien käyttö ja hoitaa kohonnutta verenpainetta. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä voidaan tarvittaessa jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio. Jos aiempaan hypertension liittyy jatkuvasti kliinisesti merkittävästi kohonnut verenpaine yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana eikä verenpainelääkkeillä saavuteta riittävää vastetta, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava.

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

Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksan toiminta-arvot ovat normalisoituneet.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana ilmennyt tai aiemman sukupuolisteroidien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukoosinsietoon, pieniannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (< 0,05 mg etinyyliestradiolia) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana ja etenkin ehkäisytablettien käytön alkuvaiheessa.

Endogeenisen depression, epilepsian, Crohnin taudin ja haavaisen koliitin on ilmoitettu pahentuneen 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.

Maksaläiskiä voi tulla varsinkin niille naisille, joilla on ollut maksaläiskiä raskauden aikana. Maksaläiskien saamiseen taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyä istusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

## **Lääkärintarkastus**

Ennen Cemisiana -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 Cemisiana -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.

## **Tehon heikkeneminen**

Yhdistelmäehkäisytablettien tehoa voivat heikentää esimerkiksi tabletin unohtaminen (ks. kohta 4.2), ruoansulatuskanavan häiriöt (ks. kohta 4.2) tai muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

## **Syklikontrollin heikkeneminen**

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

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon, ja tällöin asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet ovat perusteltuja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi. Niihin voi kuulua myös kaavinta.

Joillakin naisilla ei välttämättä tule tyhjennysvuotoa vihreiden lumetablettien ottojakson aikana. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, nainen ei todennäköisesti ole raskaana. Jos tabletteja ei ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä tai jos kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

Huom. Samanaikaisten käytettyjen muiden lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin tulee tutustua mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi.

#### **Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Cemisiana-valmisteeseen**

Mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkkeiden kanssa voi esiintyä yhteisvaikutuksia, jotka voivat lisätä sukupuolihormonien puhdistumaa ja aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisyntä pettämisen.

#### Hoito

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo muutaman päivän hoidon jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio saavutetaan yleensä muutamassa viikossa. Entsyymi-induktio saattaa säilyä noin 4 viikkoa lääkityksen lopettamisen jälkeen.

#### *Lyhytkestoinen hoito*

Entsyymejä indusioivia lääkkeitä käyttävien naisten on käytettävä tilapäisesti estemenetelmää tai muuta ehkäisyntä yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi. Estemenetelmää tulee käyttää koko samanaikaisen lääkehoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen päättymisen jälkeen. Jos lääkitys jatkuu vielä yhdistelmäehkäisytablettiliuskan tablettien loppumisen jälkeen, lumetabletit on jätettävä ottamatta ja siirryttävä heti seuraavaan yhdistelmäehkäisytablettiliuskaan.

#### *Pitkäaikaishoito*

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

Kirjallisuudessa on raportoitu alla mainittuja yhteisvaikutuksia.

*Yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa lisäävät aineet (entsyymi-induktio heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa), esimerkiksi:*

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

*Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaan, esimerkiksi:*

Monet HIV-proteasainestäjien ja ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien HCV-estäjien yhdistelmät) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progesteronin pitoisuutta plasmassa, jos samanaikaisesti käytetään yhdistelmäehkäisytabletteja. Näiden muutosten nettovaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Siksi samanaikaisesti käytettävän HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenvedon on tutustuttava mahdollisten yhteisvaikutusten varalta ja niitä koskevien suositusten osalta. Naisen, joka käyttää proteaasimestäjäjä tai ei-nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjäjä, tulee käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

#### Yhdistelmäehkäisytablettien puhdistumaa vähentävät aineet (entsyymi-inhibiittorit):

Entsyymi-inhibiittorien ja yhdistelmäehkäisytablettien mahdollisten yhteisvaikutusten kliinistä merkittävyyttä ei tunneta.

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa estrogeenin, progestiinin tai molempien pitoisuutta plasmassa.

Etorikoksibiannosten 60 mg/vrk ja 120 mg/vrk on havaittu suurentavan etinyyliestradiolin pitoisuuden plasmassa 1,4-kertaiseksi ja vastaavasti 1,6-kertaiseksi, kun samanaikaisesti on käytetty yhdistelmäehkäisyvalmistetta, joka sisältää 0,035 mg etinyyliestradiolia.

### **Cemisiana-valmisteen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin**

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa tiettyjen muiden lääkeaineiden metaboliaan. Pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi siis joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini). *In vitro* -tietojen perusteella vaikuttaa kuitenkin epätodennäköiseltä, että dienogesti estäisi CYP-entsyymejä terapeuttisella annoksella.

Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että etinyyliestradioli estää CYP1A2-substraattien puhdistumaa ja suurentaa niiden pitoisuuksia plasmassa lievästi (esim. teofylliini) tai kohtalaisesti (esim. titsanidiini).

### **Muuntotyypiset yhteisvaikutukset**

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviriin yhdistelmää ja dasabuviria sisältävillä lääkevalmisteilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvojen (ALAT) kohoamista yli 5-kertaiseksi viitealueen ylärajaan nähden (ULN, upper limit of normal) esiintyi merkitsevästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää lääkevalmistetta, 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 Cemisiana-valmistetta käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisymenetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisymenetelmään) ennen kyseisten yhdistelmähoitojen aloittamista. Cemisiana -valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua näiden yhdistelmähoitojen päättymisestä.

#### Laboratoriotutkimukset

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa tiettyjen laboratoriotutkimusten tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esimerkiksi kortikosteroideja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden) pitoisuuteen plasmassa, hiilihydraattineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiarvoihin. Muutokset pysyvät yleensä viitearvoalueella.

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

### Raskaus

Cemisiana-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Cemisiana-tablettien käytön aikana, valmisteen käyttö pitää lopettaa välittömästi.

Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski lapsella ei ole suurentunut raskautta edeltäneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, eikä teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden aikana.

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

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

### Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Nämä määrät saattavat vaikuttaa lapseen. Siksi Cemisiana-valmistetta ei pidä käyttää ennen kuin lapsi on vieroitettu rintamaidosta.

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

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Jäljempänä olevassa taulukossa on yhteenveto kliinisissä tutkimuksissa (N = 4 942) ilmoitetuista haittavaikutuksista, kun etinyliestradiolia/dienogestia on käytetty ehkäisytabletteina ja keskivaikean aknen hoidossa naisilla, joilla ehkäisytabletit eivät olleet vasta-aiheisia ja asianmukaiset paikallishoidot olivat epäonnistuneet. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyydet on luokiteltu seuraavasti: yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ja harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ). Muiden haittavaikutusten, joita on havaittu vain markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa ja joiden yleisyyttä ei ole voitu arvioida, yleisyydeksi on merkitty ”tunte maton”.

<b>Elinjärjestelmä MedDRA-versio 12.0)</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tunte maton</b>
Infektiot		Vaginiitti/vulvovaginiitti Emättimen kandidiaasi tai muu emättimen ja ulkosynnyntinten sieninfektio	Salpingo-ooforiitti Virtsatieinfektio Kystiitti Mastiitti Servisiitti Sieni-infektio Kandidiaasi Suun herpes Influenssa Keuhkoputkitulehdus Sinuiitti Ylähengitystieinfektiot Virusinfektio	

<b>Elinjärjestelmä MedDRA-versio 12.0)</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tunte maton</b>
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			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 Psykyen häiriö Unettomuus Unihäiriö Aggressiivisuus	Mielialan ailahtelu Libidon heikkeneminen Libidon voimistuminen
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Migreeni	Aivoinfarkti Aivoverenkiertohäiriöt Dystonia	
Silmät			Silmien kuivuminen Silmien ärsytys Oskillopsia Näön heikkeneminen	Huono piilolinssien sieto
Kuulo ja tasapainoelin			Äkillinen kuulonmenetytys Tinnitus Kiertohuimaus Kuulon heikkeneminen	
Sydän			Sydän- ja verisuonihäiriö Takykardia <sup>2</sup>	
Verisuonisto		Hypotensio Hypertensio	Laskimotromboembolia Valtimotromboembolia Keuhkoveritulppa Tromboflebiitti Diastolinen hypertensio Ortostaattinen verenkierron säätelyhäiriö Kuumat aallot Suonikohjut Laskimohäiriöt Laskimokipu	

<b>Elinjärjestelmä MedDRA-versio 12.0)</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tunte maton</b>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma Hyperventilaatio	
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu <sup>3</sup> Pahoinvointi Oksentelu Ripuli	Gastriitti Enteriitti Dyspepsia	
Iho ja ihonalainen kudos		Akne Hiustenlähtö Ihottuma <sup>4</sup> Kutina <sup>5</sup>	Allerginen dermatiitti Atooppinen dermatiitti / neurodermatiitti Ekseema Psoriaasi Voimakas hikoilu Maksaläiskät Pigmenttihäiriö/ hyperpigmentaatio Seborrea Hilse Hirsutismi Ihohäiriö Ihoreaktio Appelsiini-iho Hämähäkkiluomi	Nokkosihottuma Kyhmyruusu Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos			Selkäkipu Tuki- ja liikuntaelimestön vaivat Lihaskipu Raajakipu	
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen kipu <sup>6</sup>	Poikkeava tyhjennysvuoto <sup>7</sup> Välivuoto <sup>8</sup> Rintojen suureneminen <sup>9</sup> Rintojen turvotus Dysmenorrea Eritevuoto sukuelimistä/emätti- stä Munasarjakystat Lantiokipu	Kohdunkaulan dysplasia Kohdun sivuelinten kysta Kohdun sivuelinten kipu Rintakysta Fibrokystiset rinnat Yhdyntäkivut Galaktorrea Kuukautishäiriöt	Eritevuoto rinnoista
Synnynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt			Oireeton polymastia	

<b>Elinjärjestelmä MedDRA-versio 12.0)</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tunte maton</b>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys <sup>10</sup>	Rintakipu Ääreisosien turvotus Influenssan kaltainen sairaus Tulehdus Kuume Ärtyisyys	Nesteretentio
Tutkimukset		Painon nousu	Veren triglyseridipitoisuuksien kohoaminen Hyperkolesterolemia Painon lasku Painon vaihtelu	

<sup>2</sup> mukaan lukien sykkeen nopeutuminen

<sup>3</sup> mukaan lukien ylä- ja alavatsakipu, epä mukava tunne vatsassa / vatsan pullotus

<sup>4</sup> mukaan lukien makulaarinen ihottuma

<sup>5</sup> mukaan lukien yleistynyt kutina

<sup>6</sup> mukaan lukien epä mukava tunne rinnoissa ja rintojen arkuus

<sup>7</sup> mukaan lukien menorragia, hypomenorrea, oligomenorrea ja amenorrea

<sup>8</sup> mukaan lukien verenvuoto emättimestä ja välivuodot

<sup>9</sup> mukaan lukien rintojen pinkeys ja turvotus

<sup>10</sup> mukaan lukien heikotus ja huonovointisuus

Luettelossa on käytetty haittavaikutusta parhaiten kuvaavaa MedDRA-termiä. Synonyymejä tai haittavaikutuksiin liittyviä tiloja ei ole lueteltu, mutta nekin on otettava huomioon.

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

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

#### *Kasvaimet*

- Ehkäisytablettien käyttäjillä on hyvin vähäisesti suurentunut rintasyöpädiagnoosien esiintyvyys. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Varmaa näyttöä riskin yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole.
- Maksakasvaimet (hyvän- ja pahanlaatuiset)
- Kohdunkaulan syöpä

#### *Muut tilat*

- Naiset, joilla on hypertriglyseridemia (haimatulehduksen riski suurenee yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä)
- Hypertensio
- Sellaisten sairaustilojen esiintyminen tai paheneminen, joiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai



- kutina, sappikivimuodostus, porfyria, SLE, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema
- Perinnöllistä angioödeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioödeeman oireita
  - Maksatoiminnan häiriöt
  - Glukoosinsiedon muutokset tai vaikutus perifeeriseen insuliiniresistenssiin
  - Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus
  - Maksaläiskät

#### *Yhteisvaikutukset*

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden (entsyymi-indusorien) ja ehkäisytablettien välillä voivat aiheuttaa läpäisyvuotoa ja/tai ehkäisyntämisen (ks. kohta 4.5).

#### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Peroraalisen etinyliestradiolin ja dienogestin akuutti toksisuus on hyvin vähäistä. Jos esimerkiksi lapsi ottaa useita Cemisia-tabletteja samanaikaisesti, toksiset oireet ovat epätodennäköisiä. Yliannostuksen mahdollisia oireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja odottamaton verenvuoto. Emätinverenvuotoa voi esiintyä nuorilla tytöillä ennen ensimmäisiä kuukautisia, jos he ottavat tätä lääkevalmistetta vahingossa. Spesifistä hoitoa ei yleensä tarvita. Elintoimintoja tukevaa hoitoa on annettava tarvittaessa.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: G03AA

Kaikkien hormonaalisten ehkäisymenetelmien epäonnistumisriski on erittäin pieni, jos niitä käytetään ohjeiden mukaisesti. Epäonnistumisriski voi olla suurempi, jos valmistetta ei käytetä ohjeiden mukaisesti (esim. tabletti unohtuu).

Etinyliestradiolia/dienogestia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa laskettiin seuraavat Pearl-luvut: korjaamaton Pearl-luku: 0,454 (95 % luottamusvälin yläraja: 0,701); korjattu Pearl-luku: 0,182 (95 % luottamusvälin yläraja: 0,358).

Cemisia on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyliestradiolia ja dienogestia (progestiini).

Cemisia-tablettien ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja kohdunkaulan liman muutokset.

Dienogesti on nortestosteronijohdos, jonka affiniteetti progesteronireseptoreihin *in vitro* on 10-30 kertaa vähäisempi kuin muilla synteettisillä progestiineilla. Eläimistä saatujen *in vivo* -tietojen perusteella dienogestilla on voimakas progestationaalinen aktiiviteetti ja antiandrogeninen aktiiviteetti.

Dienogestilla ei ole merkittävää androgeenista, mineralokortikoidista eikä glukokortikoidista vaikutusta *in vivo*.

Pelkän dienogestin ovulaatiota estäväksi annokseksi määritettiin 1 mg/vrk.

Endometriumin syövän ja munasarjasyövän riski on tavanomaista pienempi suurempiannoksisten yhdistelmäehkäisytablettien (50 mikrog etinyyliestradiolia) käyttäjillä. Ei ole vahvistettu, onko näin myös pienempiannoksisten yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.

Etinyyliestradiolin ja dienogestin yhdistelmän antiandrogeeninen vaikutus perustuu mm. seerumin androgeenipitoisuuden pienenemiseen. Monikeskustutkimuksessa etinyyliestradiolin/dienogestin todettiin lievittävän lievän ja keskivaikean aknen oireita merkittävästi ja vaikuttavan suotuisasti seborreaan.

## 5.2 Farmakokineetiikka

- Etinyyliestradioli

### Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Noin 67 pg/ml:n huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1,5–4 tunnissa. Suuri osa etinyyliestradiolista metaboloituu imeytymisen ja maksan ensikierron aikana, jolloin suun kautta otetun etinyyliestradiolin biologinen hyötyosuus on keskimäärin noin 44 %.

### Jakautuminen

Etinyyliestradioli sitoutuu runsaasti mutta ei spesifisesti albumiiniin (noin 98 %) ja indusoi SHBG:n (sukupuolihormoneja sitova globuliini) pitoisuuden nousua seerumissa. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 2,8–8,6 l/kg.

### Biotransformaatio

Etinyyliestradioli on kohde presysteemiselle konjugaatiolle sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisella hydroksylaatiolla, minkä seurauksena syntyy suuri joukko hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät sekä vapaina metaboliitteina että glukuroni- ja sulfaattikonjugaatteina. Ilmoitettu puhdistuma oli noin 2,3–7 ml/min/kg.

### Eliminaatio

Seerumin etinyyliestradiolipitoisuudet pienenevät kahdessa poistumisvaiheessa. Ensimmäisen vaiheen puoliintumisaika on noin 1 tunti ja toisen noin 10–20 tuntia. Etinyyliestradioli ei erity muuttumattomassa muodossa, mutta sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6. Metaboliittien eliminaation puoliintumisaika on noin 1 vrk.

### Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan hoitajakson jälkipuoliskolla, jolloin lääkeaineen pitoisuus seerumissa on noin kaksi kertaa suurempi verrattuna kerta-annokseen.

- Dienogesti

### Imeytyminen

Suun kautta otettu dienogesti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. 51 ng/ml:n huippupitoisuus seerumissa saavutetaan noin 2,5 tunnin kuluttua dienogestin kerta-annoksen otosta. Absoluuttinen biologinen hyötöosuus on noin 96 % annettuna yhdessä etinyyliestradiolin kanssa.

### Jakautuminen

Dienogesti sitoutuu seerumin albumiiniin mutta ei SHBG:hen eikä kortikosteroideja sitovaan globuliiniin (CBG). Noin 10 % kokonaispitoisuudesta seerumissa on vapaassa steroidimuodossa, ja 90 % on sitoutunut ei-spesifisesti albumiiniin. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu ei vaikuta dienogestin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Dienogestin näennäisen jakautumistilavuuden vaihteluväli on 37–45 l.

### Biotransformaatio

Dienogesti metaboloituu valtaosin hydroksyloitumalla ja konjugoitumalla ja tuottaa endokrinologisesti pitkälti inaktiivisia metaboliitteja. Metaboliitit poistuvat plasmasta erittäin nopeasti, joten ihmisen plasmassa ei havaita tärkeitä metaboliitteja muuttumattoman dienogestin lisäksi. Kokonaispuhdistuma (Cl/F) on 3,6 l/h kerta-annoksen jälkeen.

### Eliminaatio

Seerumin dienogestipitoisuuksien pienenemisen puoliintumisaika on noin 9 tuntia. Vain mitättömiä määriä dienogestia erittyy munuaisteitse muuttumattomassa muodossa. Suun kautta otettu 0,1 mg/kg annos erittyy munuaisiin ja ulosteeseen suhteessa 3:2. Noin 86 % annetusta annoksesta eliminoituu 6 vuorokaudessa. Valtaosa (42 %) eliminoituu pääosin virtsaan ensimmäisten 24 tunnin aikana.

### Vakaa tila

SHBG-pitoisuus ei vaikuta dienogestin farmakokinetiikkaan. Päivittäin otettuna lääkkeen pitoisuudet seerumissa suurenevat noin 1,5-kertaisiksi ja vakaa tila saavutetaan noin 4 päivän käytön jälkeen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisissä etinyyliestradioli- ja dienogestitutkimuksissa todettiin odotetut estrogeeniset ja progestageeniset vaikutukset.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. On kuitenkin otettava huomioon, että sukupuolihormonit saattavat edistää tiettyjen hormoniriippuvien kudosten ja kasvainten kasvua.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Vaikuttavaa ainetta sisältävät valkoiset tabletit:

#### *Tabletin ydin*

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Maissitärkkelys

Povidoni K-30

#### *Kalvopäällyste*

Hypromelloosi 2910

Makrogoli 400

Titaanidioksidi (E171)

## Vihreät lumetabletit:

### *Tabletin ydin*

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Maissitärkkelys

Povidoni K-30

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

### *Kalvopäällyste*

Hypromelloosi 2910

Triasetiini

Polysorbaatti 80

Titaanidioksidi (E171)

Indigokarmiini (E132)

Keltainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

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

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus. Pakkauskoot (21 vaikuttavaa ainetta sisältävää valkoista tablettia +7 lumetablettia): 28, 3 x 28, 4 x 28 ja 6 x 28 kalvopäällysteistä tablettia.

Läpipainopakkausten mukana voi tulla kotelo läpipainopakkausta varten. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

33658

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.02.2017  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.12.2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.10.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cemisiana 0,03 mg/2 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En vit tablett med aktiv substans innehåller 0,03 mg etinylestradiol och 2 mg dienogest.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje vit tablett innehåller 58 mg laktos (som monohydrat).

Varje grön placebotablett innehåller 53 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Tabletten med aktiv substans är en vit, rund filmdragerad tablett med en diameter på cirka 5,0 mm.

Placebotabletten är en grön, rund filmdragerad tablett med en diameter på 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 Cemisiana ska den enskilda kvinnans nuvarande riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Cemisiana jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Oral användning.

#### Dosering

##### **Hur man tar Cemisiana**

Tabletterna ska tas dagligen vid ungefär samma tidpunkt, vid behov med lite vätska, i den ordning som visas på blistret. En tablett en gång dagligen ska tas i 28 dagar i följd. Ett nytt blister påbörjas genast efter de 7 dagarna med de gröna placebotabletterna. En bortfallsblödning startar i regel under perioden då placebotabletterna används. Blödningen startar i regel 2–3 dagar efter att den sista vita tabletten med aktiv substans tagits och kan eventuellt fortgå även när nästa blister påbörjas.

##### **Hur man börjar ta Cemisiana**

Ingen tidigare användning av hormonellt preventivmedel (under den föregående månaden)

Intaget av de vita tabletterna med aktiv substans påbörjas den första dagen i den naturliga menstruationscykeln (dvs. den första menstruationsdagen).

- Byte från andra kombinerade p-piller

Intaget av Cemisiana ska påbörjas helst dagen efter att den sista tablett med aktiv substans av det tidigare använda kombinerade p-pillret har tagits, men senast dagen efter den vanliga tablettfria perioden eller dagen efter att den sista placebotabletten av det tidigare använda kombinerade p-pillret har tagits.

- Byte från preventivring eller p-plåster

Intaget av Cemisiana ska påbörjas helst dagen då den sista preventivringen eller det sista p-plåstret i den aktuella cykelns förpackning avlägsnas, men senast då följande preventivring eller p-plåster borde ha tagits i bruk.

- Byte från ett preventivmedel med enbart gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller från spiral som frisätter gestagen

Om minipiller togs tidigare kan bytet till Cemisiana ske när som helst. Byte från implantat eller spiral måste ske samma dag som implantatet eller spiralen tas ut. Om injektion används ska bytet ske dagen för nästa planerade injektion. I alla dessa fall måste man dock använda en barriärmetod som kompletterande skydd under de första 7 dagarna när de vita tabletterna med aktiv substans intas.

- Efter avbruten graviditet i första trimestern

Kvinnan kan börja använda tabletterna omedelbart. I detta fall behövs ingen ytterligare preventivmetod.

- Efter förlossning eller avbruten graviditet i andra trimestern

Kvinnan rekommenderas att börja använda tabletterna dag 21 till 28 efter förlossning eller avbruten graviditet i andra trimestern. Om kvinnan börjar använda tabletterna senare ska hon använda en barriärmetod som kompletterande skydd under de första 7 dagarna med tablett. Om kvinnan redan har haft samlag ska graviditet dock uteslutas innan hon börjar ta de kombinerade p-pillren. Alternativt måste kvinnan vänta till sin nästa menstruation.

Till ammande kvinnor: se avsnitt 4.6.

### **Glömd vit tablett med aktiv substans**

Om kvinnan glömmer att ta en vit tablett med aktiv substans men tar den **inom 12 timmar** efter den vanliga tiden påverkas inte den preventiva effekten. Den glömda tablett ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, och följande tablett ska tas vid ordinarie tid.

Om det har gått **mer än 12 timmar** sedan den vita tablett med aktiv substans skulle ha tagits, kan den preventiva effekten vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömda tablett:

1. Uppehållet med vita tablett med aktiv substans får aldrig överskrida 7 dagar.
2. Sju dagars oavbrutet intag av vita tablett med aktiv substans krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarie-axeln.

I enlighet med detta kan följande råd användas i allmän praxis:

## Vecka 1

Den glömda vita tablett med aktiv substans ska tas så snart som kvinnan kommer ihåg, även om detta innebär att hon tar två tabletter vid samma tillfälle. Därefter ska de nästa vita tabletterna tas vid ordinarie tidpunkt. En barriärmetod ska användas som kompletterande skydd under de följande 7 dagarna. Om samlag ägt rum under de föregående 7 dagarna bör möjligheten att kvinnan är gravid beaktas. Ju fler vita tabletter som glömts och ju närmare de ligger den perioden då gröna placebotabletter vanligen tas desto större är möjligheten att kvinnan är gravid.

## Vecka 2

Den glömda vita tablett med aktiv substans ska tas så snart som kvinnan kommer ihåg, även om detta innebär att hon tar två tabletter vid samma tillfälle. Därefter ska de nästa vita tabletterna tas vid ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att de vita tabletterna tagits vid rätt tidpunkt under de föregående sju dagarna före den första glömda tablett, behövs inget kompletterande skydd. Om mer än en vit tablett är glömd bör kompletterande skydd användas under sju dagar.

## Vecka 3

Risken för minskad preventiv effekt är överhängande med tanke på den kommande 7-dagarsperioden med gröna placebotabletter. Genom att justera schemat för intaget av vita tabletter med aktiv substans går det emellertid att förhindra att den preventiva effekten minskar. Följer man något av följande två alternativ behövs därför inget kompletterande skydd, under förutsättning att alla de vita tabletterna togs på rätt tid under de sju dagarna före den första glömda vita tablett. Om så inte är fallet, bör det första alternativet följas och kompletterande skydd bör användas under de kommande sju dagarna.

1. Den glömda vita tablett med aktiv substans ska tas så snart som kvinnan kommer ihåg, även om detta innebär att hon tar två tabletter vid samma tillfälle. Därefter ska tabletterna tas vid ordinarie tidpunkt. Nästa blister måste påbörjas genast dagen efter då den sista vita tablett har tagits. I stället för att ta de gröna placebotabletterna ska de vita tabletterna med aktiv substans börja tas från följande blister. Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän alla tabletterna på det andra blistret har tagits, men stänksblödning eller genombrottsblödning kan förekomma under dagar då vita tabletter tas.

2. Kvinnan kan också rådas att avbryta intaget av vita tabletter med aktiv substans från det aktuella blistret. Därefter ska hon ta de gröna placebotabletterna i upp till sju dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa blister.

Vid flera glömda vita tabletter med aktiv substans, och vid utebliven bortfallsblödning under den vanliga perioden då gröna placebotabletter används, bör möjligheten för graviditet beaktas.

### Råd vid gastrointestinala besvär

Vid kraftiga gastrointestinala störningar kan absorptionen vara ofullständig och kompletterande skydd bör användas. Vid kräkning inom 3–4 timmar efter intag av en vit tablett med aktiv substans ska en ny vit tablett med aktiv substans (ersättningstablett) tas så fort som möjligt. Den nya tablett ska om möjligt tas inom 12 timmar från den vanliga tiden för tablettintag. Om mer än 12 timmar passerat gäller de råd vid glömda tabletter som ges i avsnitt 4.2 ”Glömd vit tablett med aktiv substans”. Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för intag av de vita tabletterna måste hon ta den extra vita tablett eller de extra vita tabletterna från ett annat blister.

### Skjuta upp bortfallsblödningen

För att skjuta upp bortfallsblödningen ska kvinnan direkt fortsätta med tabletterna i nästa blister Cemisia, utan att ta de gröna placebotabletterna. Hon kan fortsätta skjuta upp bortfallsblödningen så länge hon önskar, dock högst tills det andra blistret tar slut. Under perioden när bortfallsblödningen



skjuts upp kan genombrottsblödning eller stänklödning förekomma. Efter den vanliga 7-dagarsperioden med de gröna placebotabletterna fortsätter man att ta Cemisiana som normalt.

För att ändra den första blödningsdagen till en annan veckodag än den vanliga, kan perioden med gröna placebotabletter förkortas med önskat antal tabletter. Ju kortare perioden med placebotabletter är, desto större är risken att bortfallsblödningen uteblir och att kvinnan får genombrottsblödning och stänklödning under användning av nästa blister (på samma sätt som vid förskjutning av bortfallsblödningen).

#### *Behandling av akne*

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 fortsatt behov av behandling.

### **Ytterligare information om särskilda patientgrupper**

#### *Barn och ungdomar*

Cemisiana är enbart avsett att användas efter menarche.

#### *Geriatriska patienter*

Ej relevant. Cemisiana är inte indicerat efter menopaus.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Cemisiana är kontraindicerat hos kvinnor med allvarlig leversjukdom. Se även avsnitt 4.3.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Cemisiana har inte undersökts separat hos patienter med nedsatt njurfunktion. Utgående från tillgängliga data behöver behandlingen inte justeras i denna patientgrupp.

#### Administreringsätt

Oral användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd uppstår för första gången under användningen av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ska behandlingen avbrytas omgående.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
  - Venös tromboembolism – pågående VTE (patienten får antikoagulantia) eller anamnes på VTE (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli)
  - 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. myokardinfarkt) 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 fosfolipidantikroppar (kardiolipinantikroppar, lupusantikoagulant)

- Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
- Hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
  - diabetes mellitus med vaskulära symtom
  - allvarlig hypertoni
  - allvarlig dyslipoproteinemi.
- Pågående eller tidigare pankreatit om i samband med svår hypertriglyceridemi.
- Pågående eller tidigare svår leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte har återgått till de normala.
- Pågående eller tidigare levertumör (godartad eller elakartad).
- Kända eller misstänkta könshormonberoende maligniteter (i t.ex. könsorganen eller bröstet).
- Odiagnostiserad vaginal blödning
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Cemisiana är kontraindicerat för användning samtidigt med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Varningar

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

Om något av dessa tillstånd eller någon av dessa riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan kontakta sin läkare. Läkaren ska då besluta om användningen av Cemisiana 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)

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter, som Cemisiana, kan öka risken t.o.m. 1,6 gånger. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med kombinerade hormonella preventivmedel, hur hennes riskfaktorer påverkar denna risk, och att hennes VTE-risk är högst under det första året hon använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel för första gången under sitt liv. Det finns också vissa belägg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

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

Epidemiologiska studier på kvinnor som använder lågdos kombinerade p-piller (< 50 µg etinylestradiol) har visat att av 10 000 kvinnor utvecklar cirka 6 till 12 en VTE under ett år.

Man uppskattar att av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande levonorgestrel kommer cirka 6<sup>1</sup> att utveckla en VTE under ett år.

Man uppskattar att av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande dienogest och etinylestradiol kommer mellan 8 och 11<sup>2</sup> kvinnor att utveckla en VTE under ett år.

Detta antal VTE-händelser per år är mindre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller under postpartumperioden.

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

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

<sup>1</sup> Genomsnittintervallet är på 5–7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke-användning, då risken är cirka 2,3 till 3,6.

<sup>2</sup> Data från en metaanalys beräknar att VTE-risken hos användare av dienogest och etinylestradiol är något högre än hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel (riskkvot 1,57 med ett riskintervall på 1,07 till 2,30).

### **Risikfaktorer för VTE**

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

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

**Tabell: Riskfaktorer för VTE**

<b>Risikfaktor</b>	<b>Kommentar</b>
Fetma (BMI över 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risken ökar betydligt när BMI ökar.  Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av plåstret/tabletten/ringen (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet.  Antitrombotisk behandling bör övervägas om Cemisia inte har satts ut i förväg.

Anm: tillfällig immobilisering, inklusive över 4 timmar långa flygresor, kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer

Positiv familjeanamnes (VTE hos ett syskon eller förälder för närvarande eller tidigare, särskilt i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till en specialist för undersökning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellanemi
Stigande ålder	Framför allt över 35 års ålder

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

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

### **Symtom på VTE (djup ventrombos och lunge mboli)**

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

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

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

Symtom på lungemboli kan omfatta:

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

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

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

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

### **Risk för arteriell tromboembolism (ATE)**

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

### **Risikfaktorer för ATE**

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

**Tabell: Riskfaktorer för ATE**

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

**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 omfatta:

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

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

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller bakom bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen och/eller magen
- känsla av mättnad, matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andnöd
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

- Tumörer

En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt kombinerade p-piller under lång tid 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).

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier visade på en något förhöjd relativ risk (RR = 1,24) för att få diagnosen bröstcancer hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Denna risk återgår vanligen gradvis till nivån av den åldersenliga bakgrundsrisk inom loppet av 10 år efter avslutad användning av kombinerade p-piller. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos kvinnor som använder eller nyligen har använt kombinerade p-piller liten i jämförelse med den generella risken för bröstcancer under hela livstiden.

I sällsynta fall har godartade levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade p-piller, och i ännu mer sällsynta fall elakartade levertumörer. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar.

En levertumör bör beaktas i differentialdiagnosen då kvinnor som använder kombinerade p-piller får allvarlig smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning.

#### Maligniteter kan vara livshotande eller fatale.

- Andra tillstånd

Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller hypertriglyceridemi i släkten, kan löpa ökad risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små blodtrycksförhöjningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller är kliniskt relevanta förhöjningar sällsynta. Om en långvarig och kliniskt signifikant förhöjning av blodtrycket uppkommer under användning av kombinerade p-piller bör läkaren besluta att behandlingen avbryts och blodtryckssänkande behandling påbörjas. Vid behov kan behandlingen med kombinerade p-piller återupptas om normala blodtrycksvärden kan uppnås med blodtryckssänkande behandling. Om en kvinna med redan befintlig hypertoni använder kombinerade p-piller och en konstant och kliniskt signifikant ökning av blodtrycket inte kan åtgärdas med blodtryckssänkande behandling, måste det kombinerade p-pillret sättas ut.

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

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på ärftligt och förvärvat angioödem. Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan innebära att de kombinerade p-pillren måste sättas ut tills markörerna för leverfunktion återgår till det normala. Vid återkommande kolestatisk ikterus och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare uppträtt under graviditet eller tidigare användning av könsteroider måste kombinerade p-piller sättas ut.

Även om kombinerade p-piller kan ha en effekt på perifer insulinresistens eller glukostolerans finns det inga belegg för att det är nödvändigt att ändra diabetesbehandlingen för kvinnor som använder kombinerade p-piller med låg dos (< 0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor som har diabetes bör dock stå under noggrann läkarkontroll, speciellt under den första tiden med kombinerade p-piller. Försämring av endogen depression, epilepsi, Crohns sjukdom och ulcerös kolit har rapporterats vid användning av kombinerade p-piller.

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 rådats att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Ibland kan kloasma förekomma, särskilt hos kvinnor som haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor som har en tendens till kloasma bör undvika solexponering och ultraviolettt strålning medan de använder kombinerade p-piller.

### **Läkarundersökning**

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

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

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

### **Minskad effekt**

Effekten hos kombinerade p-piller kan försämrats t.ex. vid glömda tabletter (se avsnitt 4.2), vid gastrointestinal störning (se avsnitt 4.2) eller vid samtidig användning av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

### **Försämrad cykelkontroll**

Oregelbundna blödningar (stänklödning eller genombrottsblödning) kan förekomma med alla kombinerade p-piller, särskilt under de första månadernas användning. En anpassningsperiod på ca tre cykler behövs därför innan det är meningsfullt att göra en utvärdering av eventuella oregelbundna blödningar.

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår, eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler, bör icke-hormonella orsaker beaktas och då är adekvata diagnostiska åtgärder motiverade för att utesluta malignitet eller graviditet. Detta kan också inkludera kyrettagage.

Hos en del kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under perioden med gröna placebotabletter. Om p-pillren har använts enligt anvisningarna i avsnitt 4.2 är kvinnan sannolikt inte gravid. Om tabletterna inte har använts enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen, eller om två bortfallsblödningar uteblir, ska graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda de kombinerade p-pillren.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

Obs: Produktresuméer för samtidigt använda läkemedel ska konsulteras för kontroll av eventuella interaktioner.

### **Andra läkemedels effekter på Cemisiana**

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 pågående parallell läkemedelsbehandling och ännu i 28 dagar efter avslutad behandling. Om denna läkemedelsbehandling varar längre än blisterkartan med kombinerade p-piller måste placebotabletterna kasseras och nästa blisterkarta med kombinerade p-piller påbörjas omedelbart.

### *Långtidsbehandling*

Till kvinnor som står på långtidsbehandling med leverenzyminducerande läkemedel rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

Ämnen som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskar effekten av kombinerade p-piller genom enzyminduktion), t.ex.:

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

Substanser med varierande effekt på clearance av kombinerade p-piller, t.ex.:

När kombinerade p-piller administreras samtidigt som många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas, inklusive kombinationer av HCV-hämmare, kan plasmakoncentrationen av östrogen eller gestagen öka eller minska. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevant i vissa fall.

Därför bör produktresuméerna för samtidigt administrerade HIV/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. I tveksamma fall bör en barriärmetod som kompletterande skydd användas av kvinnor som behandlas med proteashämmare eller icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas.

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

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd. Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av östrogen eller gestagen, eller båda.

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

## **Effekter av Cemisiana på andra läkemedel**

Kombinerade p-piller kan påverka metabolismen av vissa 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 det ändå osannolikt att dienogest skulle hämma CYP-enzymerna 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.

## **Övriga former av interaktioner**



### Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med patienter som behandlades för hepatit C-virusinfektion (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, förekom transaminasförhöjningar (ALAT) som var över 5 gånger det övre normalvärdet (ULN, upper limit of normal) signifikant oftare hos kvinnor som använde läkemedel som innehåller etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel (CHCs). ALAT-stegringar har också observerats hos patienter som behandlas med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt 4.3).

Därför måste användare av Cemisiana byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. preventivmedel med enbart gestagen eller icke-hormonella metoder) innan behandling med dessa läkemedelskombinationer inleds. Cemisiana kan återinsättas 2 veckor efter att behandling med dessa läkemedelskombinationer 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.

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

### Graviditet

Cemisiana ska inte användas under graviditet.

Om kvinnan blir gravid under användningen ska behandlingen omedelbart avbrytas.

Omfattande epidemiologiska studier har inte visat på en förhöjd risk för medfödda missbildningar hos barn födda av kvinnor som använde kombinerade p-piller före graviditet, inte heller på teratogena effekter när kombinerade p-piller oavsiktligt användes under graviditeten.

Djurstudier har visat oönskade effekter under graviditet och amning (se avsnitt 5.3). Baserat på dessa djurdata går det inte att utesluta oönskade effekter på grund av de aktiva substansernas hormonella verkan. Däremot har den allmänna kliniska erfarenheten av kombinerade p-piller under graviditet inte gett några belägg för faktiska oönskade effekter hos människa.

Den ökade risken för VTE efter förlossningen ska beaktas vid återinsättning av Cemisiana (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom de kan minska mjölmängden och förändra bröstmjölkens sammansättning. Små mängder av kontraktiva steroider och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken vid användning av kombinerade p-piller. Dessa mängder kan påverka barnet. Därför bör Cemisiana inte användas förrän kvinnan slutat amma.

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

Inga studier om läkemedlets effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats hos användare av kombinerade p-piller.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar (N = 4 942) med etinylestradiol/dienogest, som använts som p-piller och för behandling av måttlig akne efter behandlingssvikt på lämpliga topikala behandlingar hos kvinnor då p-piller inte var kontraindicerade, sammanfattas i tabellen nedan.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvensen för biverkningar definieras på följande sätt: Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) och sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ). För övriga biverkningar som endast har rapporterats efter att läkemedlet godkänts och för vilka frekvensen inte kan beräknas används frekvensbenämningen ”ingen känd frekvens”.

Organsystem MedDRA-version 12.0)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Vaginit/vulvovaginit Vaginal kandidos eller andra vulvovaginala svampinfektioner	Salpingo-ooforit Urinvägsinfektion Cystit Mastit Cervicit Svampinfektion Kandidos Oral herpes Influensa Bronkit Sinuit Övre luftvägsinfektion Virusinfektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Myom Bröstlipom	
Blodet och lymfsystemet			Anemi	
Immunsystemet			Överkänslighet	Förräddade symtom på ärftligt och förvärvat angioödem
Endokrina systemet			Virilism	
Metabolism och nutrition		Ökad aptit	Anorexi	
Psykiska störningar		Nedstämdhet	Depression Psykiska störningar Sömlöshet Sömnstörning Aggressivitet	Humörsvängningar Minskad libido Ökad libido

Organsystem MedDRA-version 12.0)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vertigo Migrän	Ischemisk stroke Cerebrovaskulära sjukdomar Dystoni	
Ögon			Torra ögon Ögonirritation Oscillopi Synnedsättning	Intolerans mot kontaktlinser
Öron och balansorgan			Plötslig hörsselförlust Tinnitus Rotatorisk yrsel Hörseleknedsättning	
Hjärtat			Kardiovaskulära störningar Takykardi <sup>2</sup>	
Blodkärl		Hypotoni Hypertoni	Venös tromboembolism (VTE) Arteriell tromboembolism (ATE) Lungemboli Tromboflebit Diastolisk hypertoni Ortostatisk dysreglering Blodvallningar Varicer Venösa störningar Vensmärta	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Astma Hyperventilation	
Magtarmkanalen		Buksmärtor <sup>3</sup> Illamående Kräkning Diarré	Gastrit Enterit Dyspepsi	
Hud och subkutan vävnad		Akne Håravfall Utslag <sup>4</sup> Klåda <sup>5</sup>	Allergisk dermatit Atopisk dermatit/ neurodermatit Eksem Psoriasis Hyperhidros Kloasma Pigmenteringsrubbing/ hyperpigmentering Seborré Mjäll Hirsutism Hudsjukdomar Hudreaktioner Apelsinhud Spindelnevus	Urtikaria Erythema nodosum Erythema multiforme

Organsystem MedDRA-version 12.0)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Ryggsmärtor Muskuloskeletala besvär Myalgi Smärta i extremitet	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Smärtor i bröst <sup>6</sup>	Onormal bortfallsblödning <sup>7</sup> Mellanblödningar <sup>8</sup> Brösttillväxt <sup>9</sup> Bröstödem Dysmenorré Genital/vaginal flytning Ovarialcystor Bäckensmärta	Cervixdysplasi Cystor i livmoderns adnexa Smärtor i livmoderns adnexa Bröstdcystor Fibrocystiska bröstförändringar Dyspareuni Galaktorré Menstruationsrubbing	Utsöndring från bröst <sup>6</sup>
Medfödda och ärftliga/genetiska störningar			Asymtomatisk polymasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet <sup>10</sup>	Bröstsmärtor Perifert ödem Influensaliknande sjukdom Inflammation Fever Irritabilitet	Vätske-retention
Undersökningar		Viktökning	Förhöjda triglycerider i blodet Hyperkolesterolemi Minskad vikt Viktförändringar	

<sup>2</sup> Innefattar ökad hjärtfrekvens

<sup>3</sup> Innefattar övre och nedre buksmärta, obehag från buken/utspänd buk

<sup>4</sup> Innefattar makulärt utslag

<sup>5</sup> Innefattar generaliserad klåda

<sup>6</sup> Innefattar obehag från bröst<sup>6</sup> och ömma bröst

<sup>7</sup> Innefattar menorrhagi, hypomenorrhé, oligomenorrhé och amenorrhé

<sup>8</sup> Innefattar vaginalblödning och mellanblödning

<sup>9</sup> Innefattar spändhet och svullnad i bröst<sup>6</sup>

<sup>10</sup> 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 utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och trombemboliska händelser har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel. Sådana händelser är bl.a. myokardinfarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker (TIA), venös trombos och lungemboli. Detta beskrivs mer detaljerat i avsnitt 4.4.

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

#### *Tumörer*

- Frekvensen av diagnosticerad bröstcancer är något ökad bland användare av p-piller. Eftersom bröstcancer är ovanlig hos kvinnor under 40 års ålder, är det ökade antalet fall litet i jämförelse med den generella risken för bröstcancer under hela livstiden. Orsakssambandet med kombinerade p-piller är inte fastställt.
- Levertumörer (benigna och maligna)
- Livmoderhalscancer

#### *Andra tillstånd*

- Kvinnor med hypertriglyceridemi (ökad risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller)
- Hypertoni
- Förekomst eller försämring av tillstånd där ett samband med användning av kombinerade p-piller inte är fastställt: gulsot och/eller klåda i samband med kolestas, gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselnedsättning
- Hos kvinnor med ärftligt angioödem kan användning av östrogener framkalla eller förvärra symtomen på angioödem
- Störning av leverfunktionen
- Förändrad glukostolerans eller inverkan 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 Cemisia-tabletter samtidigt uppträder sannolikt inte några toxiska symtom. Symtom som kan förekomma i sådana fall är illamående, kräkningar och plötslig blödning. Vaginal blödning kan förekomma hos unga flickor före den första menstruationen, om de av misstag tagit läkemedlet. I normala fall krävs ingen specifik behandling. Stödande 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 med etinylestradiol/dienogest beräknades följande Pearl-index: ojusterat Pearl-index: 0,454 (övre 95-procentigt konfidensintervall: 0,701); justerat Pearl-index: 0,182 (övre 95-procentigt konfidensintervall: 0,358). Cemisiana är ett kombinerat p-piller som innehåller etinylestradiol och gestagenet dienogest.

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

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

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

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

Den antiandrogena effekten av kombinationen av etinylestradiol och dienogest är bl.a. baserad på en minskning av androgenhalten i serum. I en multicenterstudie konstaterades att kombinationen etinylestradiol/dienogest avsevärt lindrar symtom på lindrig till måttlig akne och har en positiv effekt mot seborré.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

- Etinylestradiol

#### Absorption

Peroralt administrerat etinylestradiol absorberas 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 binder i hög men icke-specifik grad till albumin (cirka 98 %) och inducerar en ökning av serumkoncentrationen av SHBG (sexuallhormonbindande globulin). Den skenbara distributionsvolymen är cirka 2,8–8,6 l/kg.

#### Metabolism

Etinylestradiol genomgår presystemisk konjugering i tunntarmsslemhinnan och levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt genom aromatisk hydroxylering, som leder till ett stort antal hydroxylerade och metylerade metaboliter. Dessa återfinns som fria metaboliter och som konjugat med glukuronider och sulfater. Clearance 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 etinylestradiol utsöndras inte, men dess metaboliter 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

Peroralt administrerat dienogest absorberas snabbt och nästan fullständigt. Maximal serumkoncentration är cirka 51 ng/ml och uppnås cirka 2,5 timmar efter en engångsdos av dienogest. Absolut biotillgänglighet på cirka 96 % har demonstrerats vid kombination med etinylestradiol.

## Distribution

Dienogest är bundet till serumalbumin men 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 bindningen av dienogest till serumproteiner. Skenbar distributionsvolym för dienogest ligger mellan 37 och 45 l.

## Metabolism

Dienogest metaboliseras främst genom hydroxylering och konjugering, varvid endokrinologiskt till stor del inaktiva metaboliter bildas. Dessa metaboliter elimineras mycket 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 minskade koncentrationer av 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 njurar och feces i ett förhållande på 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 steady state uppnås efter cirka 4 dagars intag.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet samt reproduktionseffekter visade inte några särskilda 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

Vita tabletter med aktiv substans:

#### *Tablettkärna*

Laktosmonohydrat  
Magnesiumstearat  
Majsstärkelse  
Povidon K-30

#### *Filmdragering*

Hypromellos 2910  
Makrogol 400  
Titandioxid (E171)

Gröna placebotabletter:

#### *Tablettkärna*

Laktosmonohydrat  
Magnesiumstearat  
Majsstärkelse  
Povidon K-30  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

#### *Filmdragering*

Hypromellos 2910  
Triacetin  
Polysorbat 80  
Titandioxid (E171)  
Indigokarmin (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/aluminiumblisterförpackning. Förpackningsstorlekar (21 vita tabletter med aktiv substans + 7 placebotabletter): 28, 3 x 28, 4 x 28 och 6 x 28 filmdragerade tabletter.

Blisterförpackningarna kan levereras med en förvaringsask för blistren. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.



**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

33658

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

Datum för det första godkännandet: 23 februari 2017  
Datum för den senaste förnyelsen: 23 december 2021

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

21.10.2022