

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dienorette 2 mg/0,03 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

21 vita filmdragerade tabletter (aktiva tabletter): Aktiv substans: Etinylestradiol, dienogest

En filmdragerad tablett innehåller:

Etinylestradiol 30 mikrogram

Dienogest 2,0 mg

Hjälpämnen med känd effekt: laktosmonohydrat (60,90 mg). För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

7 gröna filmdragerade tabletter (placebotabletter): Tabletterna innehåller inga aktiva substanser.

Hjälpämnen med känd effekt: laktosmonohydrat (55,50 mg). För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Aktiva tabletter: Vita, runda filmdragerade tabletter med en diameter på cirka 5,0 mm.

Placebotabletter: Gröna, runda filmdragerade tabletter 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 Dienorette ska den enskilda kvinnans aktuella riskfaktorer beaktas, framför allt vad gäller venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Dienorette jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

En tablett Dienorette dagligen 28 dagar i följd.

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

Den första tabletten som ska tas skall överensstämma med den första veckodagen på klisterremsan på tablettkartan (t.ex. "MÅN" för måndag).

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

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

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

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

Hur man börjar ta Dienorette

- Inget hormonellt preventivmedel har använts under den senaste månaden:

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

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

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

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

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

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

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

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

Eftersom risken för tromboemboliska händelser är större omedelbart efter förlossning ska intag av p-piller inte påbörjas förrän 21 till 28 dagar efter förlossning för kvinnor som inte ammar eller efter en abort under den andra trimestern. Under de första 7 användningsdagarna ska dessutom en icke-hormonell preventivmetod (barriärmetod) användas. Har samlag redan ägt rum ska graviditet uteslutas. I annat fall måste kvinnan vänta med att ta kombinerade orala preventivmedel tills hon fått sin första spontana menstruation.

Behandlingstid

Dienorette kan användas så länge kvinnan önskar ha en hormonell preventivmetod och om det inte föreligger några hälsorisker (information om regelbundna kontroller finns i avsnittet Medicinsk undersökning/läkarbesök under 4.4).

Glömda doser

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

Om det går **mer än 12 timmar** efter den vanliga tiden innan kvinnan tar tabletten kan man inte längre garantera att hon är skyddad mot graviditet. Sannolikheten för en graviditet ökar ju närmare de gröna

placebotabletterna den glömda tabletten låg.

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

Följande två regler gäller vid glömd tablett:

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

Om en tablett missas gäller följande:

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

Om kvinnan glömde ta endast en tablett under den andra veckan behöver ingen extra preventivmetod användas.

Om mer än en tablett har glömts ska en icke-hormonell preventivmetod användas som tillägg tills nästa bortfallsblödning inträffar.

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

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

Åtgärder vid kräkning eller diarré

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

Skjuta upp bortfallsblödningen

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

4.3 Kontraindikationer

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

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd:

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - Venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

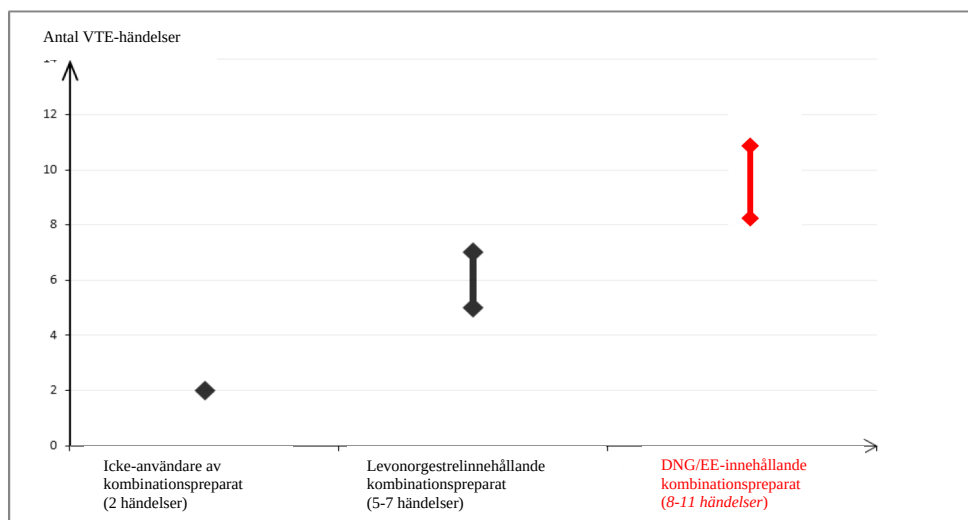
- Cirkulationsrubbingar
- **Risk för venös tromboembolism (VTE)**
- Användningen av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron har den lägsta risken för VTE. Andra produkter, som Dienorette, kan öka risken 1,6 gånger. Beslutet att använda en annan produkt än de som man vet har lägst risk för VTE ska fattas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Dienorette, hur hennes nuvarande riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE risk är störst under det absolut första året som hon använder produkten. Det finns också vissa belägg för att risken är högre när ett kombinerat hormonellt preventivmedel används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller mer.**

- Bland kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en 1-årsperiod. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).
- Epidemiologiska studier på kvinnor som använder lågdos kombinations-p-piller (<50 µg etinylestradiol) har funnit att av 10 000 kvinnor utvecklar 6 till 12 en VTE under ett år.
- Man beräknar att cirka 6¹ kvinnor av 10 000 som använder ett lågdos kombinationspreparat som innehåller levonorgestrel kommer att utveckla en VTE under ett år.
- Man beräknar² att mellan 8 och 11 kvinnor av 10 000 som använder ett kombinationspreparat som innehåller dienogest och etinylestradiol kommer att utveckla en VTE under ett år.

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

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

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år



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

Riskfaktorer för VTE

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

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

¹ Mittpunkten i intervallet 5–7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med icke-användning på 2,3–3,6.

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

Tabell: Riskfaktorer för VTE

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

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

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

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

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

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan vara:

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

Symtom på lungemboli (PE) kan vara:

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

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

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

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

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

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

Riskfaktorer för ATE

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

Tabell: Riskfaktorer för ATE

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

Symtom på ATE

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

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan vara:

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

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

Symtom på hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fylnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar ut mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävningsskänsla
- svettning, illamående, kräkning eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Tumörer

Cervix

En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt kombinerade orala preventivmedel under lång tid (>5 år) har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men fortsatt oenighet råder om i vilken omfattning detta

kan tillskrivas förväxlingseffekter av sexuellt beteende och andra faktorer såsom humant papillomvirus (HPV).

Bröst

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

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

Lever

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

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

Övriga tillstånd

Hypertoni

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

Kloasma

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

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

Angioödem

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

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

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

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

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

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

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

Försämrad effekt

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

Oregelbundna blödningar

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

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

Hos en del kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under perioden med placebotabletter. Om det kombinerade p-pillret har tagits enligt anvisningar i avsnitt 4.2 är det osannolikt att kvinnan är gravid. Om det kombinerade p-pillret inte har tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen, eller om två bortfallsblödningar uteblivit, måste graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda det kombinerade orala preventivmedlet.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta Dienorette: fruktosintolerans,

galaktosintolerans, laktasbrist, sukras-isomaltasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Medicinsk undersökning/läkarbesök

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Andra läkemedels effekter på Dienorette

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

Hantering

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

Korttidsbehandling

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

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

Långtidsbehandling

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

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

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

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

Substanter med varierande effekt på clearance av kombinerade orala preventivmedel

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

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

Substanter som minskar clearance av kombinerade orala preventivmedel (enzymhämmare)

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

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

Effekter av Dienorette på andra läkemedel

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

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

Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, sågs en alanintransaminasstegring (ALAT) som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiol innehållande läkemedel, såsom kombinerade preventivmedel (CHCs). ALAT-stegringar har också observerats hos patienter som behandlas med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt 4.3).

Kvinnor som använder Dienorette måste därför byta till en annan preventivmetod (t.ex. med enbart gestagen eller en icke-hormonell metod) innan behandling med dessa läkemedelskombinationer inleds. Dienorette kan åter sättas in 2 veckor efter att behandling med dessa läkemedelskombinationer har avslutats.

Laboratorieprover

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dienorette ska inte användas under graviditet.

Om kvinnan blir gravid under användningen ska behandlingen omedelbart avbrytas. Epidemiologiska studier tyder inte på någon ökad risk för medfödda missbildningar hos barn till kvinnor som använde kombinerade orala preventivmedel före graviditeten. Majoriteten av nyare epidemiologiska studier tyder inte heller på någon teratogen effekt om kombinerade orala preventivmedel oavsiktligt använts tidigt under graviditeten.

Inga sådana studier har utförts på Dienorette.

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

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

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

Amning

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

Dienorette får därför inte användas förrän barnet slutat att amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem (MedDRA v.12.0)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Vaginit/ vulvovaginit, vaginal kandidos eller andra vulvovaginala svampinfektioner	Salpingo-ooforit, urinvägs- infektion, cystit, mastit, cervicit, svampinfektion, kandidos, oral herpes, influensa, bronkit, sinuit, övre luftvägsinfektion, virus-infektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Livmoderleiomyom, bröstlipom	
Blodet och lymfsystemet			Anemi	
Immunsystemet			Överkänslighet	Förvärrade symtom på ärftligt och förvärvat angioödem
Endokrina systemet			Virilism	
Metabolism och nutrition		Ökad aptit	Anorexi	
Psykiska störningar		Låg sinnesstämning	Depression, psykiska störningar, insomni, sömnproblem, aggression	Förändrad sinnes-stämning, minskad libido, ökad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Huvud-värk	Yrsel, migrän	Ischemisk stroke, cerebrovaskulära sjukdomar, dystoni	
Ögon			Torra ögon, ögonirritation, oscillopi, nedsatt syn	Intolerans mot kontakt-linser
Öron och balansorgan			Plötslig hörselnedsättning, tinnitus, yrsel, nedsatt hörsel	
Hjärtat			Kardiovaskulära sjukdomar, takykardi ¹	

Organsystem (MedDRA v.12.0)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodkärl		Hypertoni, hypotoni,	Venös tromboembolism (VTE), arteriell tromboembolism (ATE), lungemboli, tromboflebit, diastolisk hypertoni, ortostatisk dysreglering, värmevallningar, varicer, vensjukdomar, vensmärta	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Astma, hyperventilation	
Magtarmkanalen		Buksmärtor ² , illamående, kräkningar, diarré	Gastrit, enterit, dyspepsi	
Hud och subkutan vävnad		Akne, alopeci, utslag ³ , klåda ⁴	Allergisk dermatit, atopisk dermatit/neurodermatit, eksem, psoriasis, hyperhidros, kloasma, pigmenterings- rubbning/ hyperpigmentering, seborré, mjäll, hirsutism, hudsjukdomar, hudreaktioner, apelsinhud, spindelnäver	Urtikaria, erythema nodosum, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Ryggsmärtor, muskuloskeletala besvär, myalgi, smärtor i extremiteterna	
Reproduktions- organ och bröstkörtel	Smärtor i brösten ⁵	Onormal Bortfalls- blödning ⁶ , mellan- blödningar ⁷ , brösttillväxt ⁸ , bröstödem, dysmenorré, genital/vaginal flytning, ovarialcystor, bäckensmärtor	Cervikal dysplasi, cystor i livmoderns adnexa, smärtor i livmoderns adnexa, bröstcystor, fibrocystisk bröstsjukdom, dyspareuni, galaktorré, menstruationsrubbningar	Bröstsekretion
Medfödda och/eller genetiska störningar			Manifestation av asymtomatiskt accessoriskt bröst	

Organsystem (MedDRA v.12.0)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-		Trötthet ⁹	Bröstmärta, perifert ödem, influenzaliknande sjukdom, inflammation, feber, irritabilitet	Vätske- retention
Undersökningar		Viktökning	Förhöjda triglycerider, hyperkolesterolemi, viktninskning, viktförändringar	

1 Innefattar ökad hjärtfrekvens

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

3 Innefattar makulärt utslag

4 Innefattar generaliserad klåda

5 Innefattar obehag från bröstet och ömma bröst

6 Innefattar menorrhagi, hypomenorrhé, oligomenorrhé och amenorrhé

7 Vaginalblödning och mellanblödning

8 Innefattar förstorade bröst och svullna bröst

9 Innefattar asteni och sjukdomskänsla

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

Beskrivning av valda biverkningar

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

Tumörer

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

Övriga tillstånd

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

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt kan bero på interaktioner mellan andra läkemedel (enzyminducere) och p-piller (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Den akuta orala toxiciteten av etinylestradiol och dienogest är mycket låg. Om t.ex. ett barn tar flera Dienorette-tabletter samtidigt uppträder sannolikt inte några toxiska symtom. Symtom som kan förekomma i sådana fall är illamående och kräkningar samt, hos unga flickor, en mindre vaginal blödning. I normala fall krävs ingen specifik behandling. 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 av Dienorette beräknades följande Pearl-index:
Ojusterat Pearl-index: 0,454 (övre 95-procentig konfidensgräns: 0,701)
Justerat Pearl-index: 0,182 (övre 95-procentig konfidensgräns: 0,358).

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Etinylestradiol

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Steady-state

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

Dienogest

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

Halveringstiden för dienogest i serum är cirka 9 timmar. Endast negligerbara mängder dienogest

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

Steady-state

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Aktiva filmdragerade tabletter (vita):

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Majsstärkelse

Povidon

Filmdragering

Hypromellos

Makrogol

Titandioxid (E171)

Filmdragerade placebotabletter (gröna):

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Majsstärkelse

Povidon

Kolloidal vattenfri kisel

Filmdragering

Hypromellos

Triacetin

Polysorbat

Titandioxid (E171)

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

55196

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2017-11-23/2022-09-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-12-19