

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dizminelle 0,02 mg/3 mg, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

24 rosa filmdragerade tabletter (aktiva tabletter):

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,020 mg etinylestradiol och 3 mg drospirenon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 44 mg laktosmonohydrat.

4 vita placebo (inaktiva) filmdragerade tabletter:

Tabletten innehåller inga aktiva substanser.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 89,5 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Den aktiva tabletten är rosa, rund filmdragerad tablett med en diameter på 5,7 mm.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception.

Vid beslut att förskriva Dizminelle ska den enskilda kvinnans riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboemboli (VTE), samt risken för VTE med Dizminelle jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

Administreringssätt: oral användning

Dosering

Hur man tar Dizminelle

Tabletterna bör tas vid ungefär samma tid varje dag, om nödvändigt tillsammans med lite vätska, och fortlöpande i den ordning som visas på blisterförpackningen. Tabletterna ska tas kontinuerligt. En tablett tas dagligen 28 dagar i följd. Varje nästkommande förpackning påbörjas dagen efter den sista tabletten på föregående karta. Bortfallsblödning börjar vanligen dag 2-3 efter att man börjar ta placebotabletterna (sista raden) och har i vissa fall inte upphört innan nästa karta påbörjas.

Hur man börjar ta Dizminelle

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

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

- Vid byte från ett kombinerat hormonellt preventivmedel (kombinerat oralt preventivmedel, vaginalring eller transdermalt plåster):

Kvinnan bör påbörja intaget av Dizminelle dagen efter den sista aktiva tabletten (den sista tabletten som innehåller aktiv substans) av hennes tidigare p-piller, men senast dagen efter den vanliga tablettfria perioden eller placebotablettperioden av den tidigare kombinerade orala preventivmetoden. Om en vaginalring eller ett transdermalt plåster har använts bör kvinnan helst påbörja intaget av Dizminelle samma dag som ringen eller plåstret tas bort, och allra senast när nästa behandling/applicering skulle ha inletts.

- Vid byte från metod med enbart gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller ett gestagenutsöndrande intrauterint system (IUS):

Det går att byta när som helst från minipiller (från ett implantat eller spiral på dagen för dess avlägsnande, från ett injicerbart preventivmedel vid tidpunkten för nästa injektion), men kvinnan bör rådas att i dessa fall använda barriärmetod de första 7 dagarna av tablettintag.

- Efter abort i första trimestern

Intaget kan påbörjas omedelbart. I detta fall behövs inget ytterligare skydd.

- Efter förlossning eller abort i andra trimestern

Kvinnan bör rådas att påbörja behandlingen mellan dag 21 och 28 efter förlossningen eller aborten i andra trimestern. Om hon börjar intaget senare bör hon rådas att dessutom använda en barriärmetod under de första sju dagarna. Har samlag redan ägt rum bör graviditet uteslutas innan p-pilleranvändningen påbörjas eller så måste kvinnan invänta sin första menstruation.

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Om man har glömt att ta tabletter

Placebotabletterna från den sista (fjärde) raden på blisterkartan kan ignoreras. De bör emellertid kastas bort för att undvika att perioden med placebotabletter oavsiktligen förlängs. Följande råd gäller endast för **glömda aktiva tabletter**:

Om det har gått **högst 24 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits är det preventiva skyddet inte nedsatt. Tabletten bör tas så snart som möjligt och nästa tablett tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

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

1. rekommenderad period med hormonfria tabletter är 4 dagar, tablettuppehållet får aldrig överskrida 7 dagar
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarie-axeln.

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

- Dag 1-7

Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt. Dessutom bör en barriärmetod som kondom användas de närmaste sju dagarna. Har samlag ägt rum under de föregående sju dagarna, bör möjligheten av en graviditet övervägas. Ju fler glömda tabletter och ju närmare de är placebotablettfasen, desto större är risken för graviditet.

- Dag 8-14

Den senast glömda tabletten bör tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att tabletterna tagits vid rätt tidpunkt de föregående sju dagarna, behövs inget ytterligare skydd. Om mer än 1 tablett är glömd bör kompletterande skydd användas under sju dagar.

- Dag 15-24

Risken för minskad tillförlitlighet är överhängande med tanke på den kommande placebotablettfasen. Genom att justera schemat för tablettintaget, går det emellertid att förhindra att skyddseffekten minskar. Om man följer något av följande två alternativ behövs därför inget extra skydd, under förutsättning att kvinnan under de 7 dagarna före den glömda tabletten tagit tabletterna i rätt tid. Om så inte är fallet, bör hon välja det första alternativet och använda extra skydd även under de kommande sju dagarna.

1. Den senast glömda tabletten bör tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt tills de aktiva tabletterna är slut. De fyra placebotabletterna från den sista raden ska kastas. Nästa blisterförpackning ska påbörjas omedelbart. Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän alla aktiva tabletter på den andra förpackningen är slut, men spotting eller genombrottsblödning kan uppträda under dagar då tabletter tas.
2. Kvinnan kan också rådas att avbryta intaget av aktiva tabletter från den aktuella blisterkartan. Därefter ska hon ta placebotabletter från den sista raden i upp till fyra dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa blisterkarta.

Vid glömda tabletter och vid utebliven bortfallsblödning under placebotablettfasen, bör möjligheten för graviditet beaktas.

Råd vid gastrointestinala sjukdomstillstånd

Vid kraftiga gastrointestinala störningar (t.ex. kräkningar eller diarré) kan absorptionen vara ofullständig och ytterligare preventiva åtgärder bör vidtas. Vid kräkningar inom 3-4 timmar efter intag av aktiv tablett, ska en ny tablett (ersättningstablett) tas så snart som möjligt. Den nya tabletten ska om möjligt tas inom 24 timmar från den vanliga tidpunkten för tablettintag. Om det har gått mer än 24 timmar ska rådet för missade tabletter, se avsnitt 4.2 "Om du har glömt att ta tabletten", följas. Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för intag av tabletter, måste de extra tabletterna tas från en annan blisterkarta.

Att förskjuta menstruationen

För att förskjuta en menstruation ska kvinnan fortsätta med en ny blisterkarta Dizminelle utan att ta placebotabletterna på den ursprungliga kartan. Förskjutningen kan fortsätta så länge hon önskar, tills de aktiva tabletterna på den andra kartan är slut. Under förskjutningen kan genombrottsblödning eller spotting uppträda. Normalt intag av Dizminelle återupptas sedan efter placebotablettfasen.

För att ändra blödningsdag till en annan veckodag än den vanliga, kan den kommande placebotablettfasen förkortas med önskat antal dagar. Ju kortare uppehåll, desto större risk att bortfallsblödningen uteblir och att kvinnan får en genombrottsblödning och spotting under intag från efterföljande karta (på samma sätt som vid förskjutning av menstruationen).

Ytterligare information om särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Dizminelle är endast indicerat efter menarke.

Äldre

Dizminelle är inte indicerat efter menopaus

Nedsatt leverfunktion

Dizminelle är kontraindicerat hos kvinnor med allvarlig leversjukdom, se även avsnitt 4.3 och 5.2.

Nedsatt njurfunktion

Dizminelle är kontraindicerat hos kvinnor med kraftigt nedsatt njurfunktion eller akut njursvikt, se även avsnitt 4.3 och 5.2.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid nedanstående tillstånd. Om något av dessa tillstånd uppstår för första gången under användningen av kombinerade p-piller, bör behandlingen upphöra omgående.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - Venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t ex djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE]).
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t ex APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist.
 - Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4).
 - Hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4).
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - Arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t ex myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t ex angina pectoris).
 - Cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t ex transitorisk ischemisk attack, TIA).
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t ex hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, 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 som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi.
- Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till de normala
- Allvarlig njurinsufficiens eller akut njursvikt
- Pågående eller tidigare levertumör (godartad eller malign)
- Känt eller misstänkt malignt tillstånd i genitalier eller bröst, om detta är könshormonberoende
- Odiagnostiserad vaginalblödning

- Dizminelle är kontraindicerat för samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något av hjälpämnena som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

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

Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången ska kvinnan ta kontakt med sin läkare/barnmorska. Läkare/barnmorskan ska då besluta om användningen av Dizminelle ska avbrytas.

Vid misstanke om eller bekräftad trombos, bör p-pilleranvändningen avbrytas. Adekvat alternativ preventivmedelsmetod bör initieras med tanke på teratogeniciteten i antikoagulationsterapi (kumariner).

Cirkulationsrubbningar

Risk för venös tromboembolism (VTE)

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

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

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

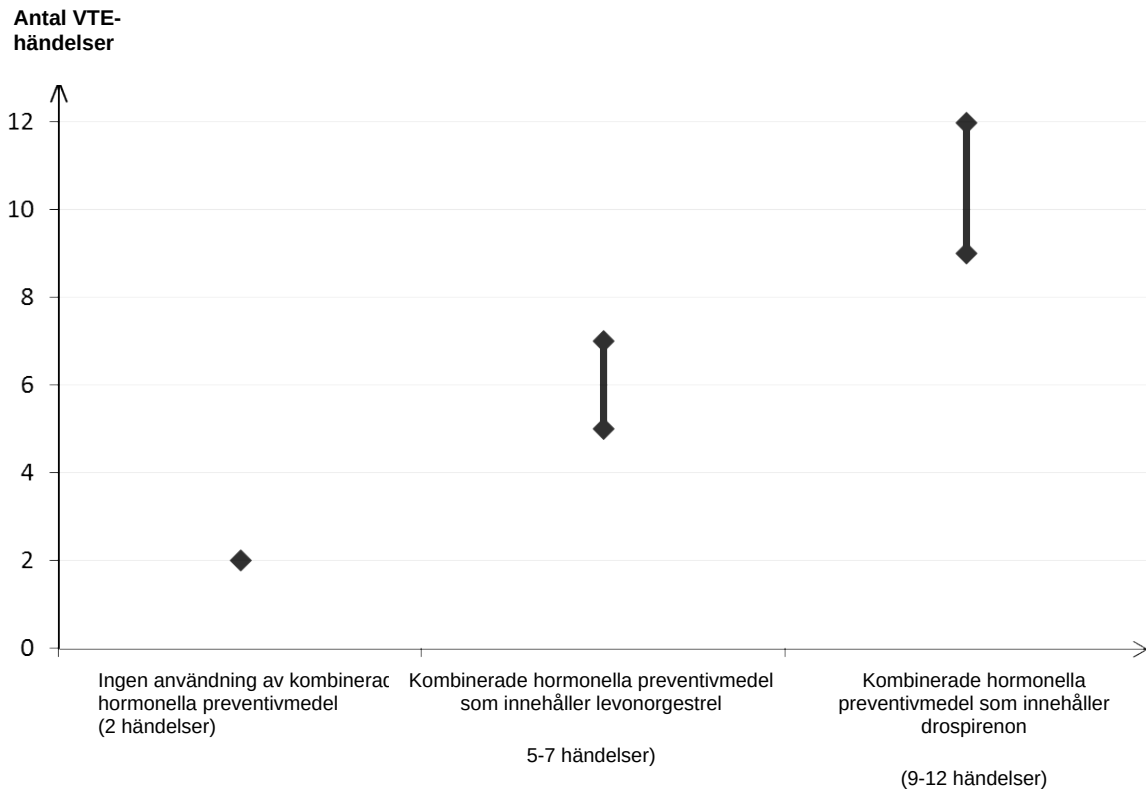
I båda fallen är antalet VTE-händelser per år färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller under postpartumperioden.

VTE kan vara dödlig i 1-2 % av fallen.

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

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

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år



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

Riskfaktorer för VTE

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

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

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²).	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada. Anm: tillfällig immobilisering inklusive flygresor >4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer.	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av plåstret/p pillret/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 Dizminelle inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos syskon eller förälder speciellt i relativt unga år, t ex före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE.	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecell-sjukdom.
Stigande ålder.	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

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

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

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

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

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

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

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

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

En del av dessa symtom (t ex andfåddhet 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 blåmissfärgning av en extremitet.

Om ocklusion 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, 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 ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Dizminelle 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

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

Symtom på ATE

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

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

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

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 nedanför bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest, eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Tumörer

En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt kombinerade p-piller under lång tid (> 5 år) har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men fortsatt oenighet råder om i vilken omfattning detta kan vara resultat av ett sexuellt beteende och andra faktorer såsom humant papillomavirus (HPV).

En metaanalys från 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk ($RR = 1,24$) att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av tio år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos användare och före detta användare av kombinerade p-piller liten i jämförelse med den generella risken för bröstcancer. Dessa studier visar inte på något kausalt samband. Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller av en kombination av dessa. Bröstcancer som diagnostiseras hos dem som någon gång använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade jämfört med cancer hos de som aldrig använt p-piller.

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

Användning av högdoserade kombinerade p-piller (50 µg etinylestradiol) minskar risken för endometrie- och ovariecancer. Om detta även gäller för lågdoserade kombinerade p-piller är ännu inte bekräftat.

Övriga tillstånd

Den gestagena komponenten i Dizminelle är en aldosteronantagonist med kaliumsparande effekt. I de flesta fall förväntas ingen ökning av kaliumnivåerna. I en klinisk studie visades det emellertid att hos patienter med lätt till måttlig njurfunktionsnedsättning och med samtidigt intag av kaliumsparande läkemedel och drospirenon ökade serumkalium något, dock ej signifikant. Det är därför rekommenderat att testa kaliumnivån i serum under den första behandlingscykeln hos patienter med

njurinsufficiens och kaliumvärden i det övre referensområdet före behandling, i synnerhet vid samtidig behandling med kaliumsparande läkemedel. Se även avsnitt 4.5.

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

Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta höjningar sällsynta. Endast i dessa sällsynta fall finns skäl för att omedelbart avbryta användningen av kombinerade p-piller. Stiger blodtrycksvärden konstant eller en kliniskt signifikant blodtrycksökning inte svarar tillräckligt på blodtryckssänkande behandling hos kvinnor som redan har hypertoni, måste det kombinerade p-pillret sättas ut. När så anses lämpligt kan användningen av ett kombinerat p-piller återupptas om normala blodtrycksvärden uppnås med blodtryckssänkande terapi.

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

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.

Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut behandlingen av kombinerade p-piller tills värdena för leverfunktionen återgår till de normala. Recidiv av kolestatisk gulsot och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare uppträtt under en graviditet eller under tidigare användning av könshormoner gör det nödvändigt att avbryta användningen av kombinerade p-piller.

Även om kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, finns det inga bevis för att det är nödvändigt att ändra doseringen hos diabetiker som använder kombinerade p-piller (innehållande < 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 epilepsi, Crohns sjukdom samt ulcerös kolit har rapporterats under 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 rådas 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 med benägenhet för kloasma bör undvika solexponering eller exponering för ultraviolett ljus under användning av kombinerade p-piller.

Hjälpämnen

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

Rosa filmdragerade tabletter (aktiva tabletter)

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

Medicinsk undersökning/konsultation

Innan användning av Dizminelle påbörjas eller används igen ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en läkarundersökning ska utföras

baserad på kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombos, inklusive risken med Dizminelle jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

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

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

Minskad effekt

Säkerheten hos kombinerade p-piller kan försämrats t.ex. vid glömd aktiv tablett (se avsnitt 4.2) liksom gastrointestinala störningar under intag av aktiva tabletter (se avsnitt 4.2) eller vid samtidig användning av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Försämrade cykelkontroll

I likhet med alla kombinerade p-piller kan oregelbundna blödningar (spotting eller genombrottsblödning) inträffa, särskilt under de första månadernas användning. Därför är utvärdering av eventuella oregelbundna blödningar endast meningsfull efter ett anpassningsintervall på cirka tre cykler.

Kvarstår de oregelbundna blödningarna eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler, bör icke-hormonella orsaker övervägas och malignitet eller graviditet uteslutas. Abrasio kan också bli aktuellt.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Produktresumé för andra samtidigt använda läkemedel bör konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

- Andra läkemedels påverkan på Dizminelle

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner och det kan leda till genombrottsblödningar och/eller utebliven preventiv effekt.

Hantering

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion observeras vanligtvis inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen kvarstå i ungefär 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel bör temporärt använda en barriärmetod eller annan preventivmetod förutom det kombinerade p-pillret. Barriärmetoden måste användas under hela den pågående läkemedelsbehandling och i 28 dagar efter avslutad behandling. Om samtidigt intag av annat läkemedel fortsätter efter det att de aktiva tabletterna i blisterkartan med p-piller tagit slut, måste nästa p-pillerkarta påbörjas omedelbart och placebotabletterna kasseras.

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-läkemedel ritonavir, nevirapin och efavirenz och troligen även felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramat och produkter som innehåller extrakt av Johannesört (*Hypericum perforatum*).

Ämnen med varierande effekt på kombinerade p-pillers clearance:

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 gestagener öka eller minska. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevant i vissa fall.

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

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

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

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

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

- Dizminelles påverkan på andra läkemedel

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

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

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

- Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, sågs en alanintransaminasstegring (ALAT) som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande

läkemedel, såsom kombinerade preventivmedel (CHCs). ALAT-stegringar har också observerats hos patienter som behandlas med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt 4.3).

Därför måste användare av Dizminelle byta till en alternativ preventivmetod (t ex preventivmedel med enbart gestagen eller icke-hormonella metoder) innan behandlingar med dessa läkemedelskombinationer påbörjas. Behandling med Dizminelle kan återupptas 2 veckor efter att behandlingar med dessa läkemedelskombinationer avslutats.

Hos patienter utan njurinsufficiens visade ett samtidigt intag av drospironon och ACE-hämmare eller NSAID-preparat ingen signifikant effekt på serumkalium. Samtidig användning av Dizminelle och aldosteronantagonister eller kaliumsparande diuretika har dock inte studerats. I detta fall bör serumkalium testas under första behandlingscykeln. Se även avsnitt 4.4.

- Övriga interaktioner

Laboratorieprover

Användningen av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laboratorieprover, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktioner, 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 normala laboratorievärden. Genom sin svaga antimineralkortikoida aktivitet medför drospironon en ökad aktivitet hos plasmarenin och plasma-aldosteron.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dizminelle ska inte användas under graviditet.

Om graviditet inträffar under användningen av Dizminelle ska läkemedlet omedelbart sättas ut. Omfattande epidemiologiska studier har inte visat på en förhöjd risk för medfödda missbildningar hos barn födda av kvinnor som använde kombinerade p-piller före graviditet, eller på fosterskadande effekter när kombinerade p-piller oavsiktligt användes under graviditeten.

Djurstudier har visat biverkningar under graviditet och amning (se avsnitt 5.3). Baserat på data från djurstudier kan biverkningar på grund av hormonell verkan av de aktiva substanserna inte uteslutas. Risken för biverkningar för människa bedöms som liten grundat på erfarenhet av användning av kombinerade p-piller under graviditet.

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

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

Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom dessa kan reducera mängden och ändra sammansättningen av mjölken. Därför bör användning av kombinerade p-piller vanligtvis inte rekommenderas förrän kvinnan slutat amma. Små mängder av hormonerna och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken vid användning av kombinerade p-piller. Dessa mängder kan påverka barnet.

Fertilitet

Dizminelle är indicerat för prevention av graviditet. För information om återgång till fertilitet, se avsnitt 5.1.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har gjorts där påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner studerats. Inga effekter på förmågan att köra och använda maskiner har observerats hos användare av kombinerade p-piller.

4.8 Biverkningar

För allvarliga biverkningar hos användare av kombinerade p-piller se även avsnitt 4.4.

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av Dizminelle:

Tabellen nedan rapporterar biverkningar i enlighet med MedDRAs organsystemklassificering. Biverkningsfrekvenserna är baserade på data från kliniska studier. Den lämpligaste MedDRA-termen används för att beskriva en viss biverkning och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Biverkningar som har förknippats med användning av Dizminelle som oralt preventivmedel eller vid behandling av medelsvår acne vulgaris enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem och MedDRA-termerna

Organsystem (MedDRA version 9.1)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Candidiasis	
Blodet och lymfsystemet			Anemi Trombocytemi	
Immunsystemet			Allergiska reaktioner	Överkänslighet Förvärrade symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem
Endokrina systemet			Endokrina rubbningar	
Metabolism och nutrition			Ökad aptit Anorexi Hyperkalemi Hyponatremi	
Psykiska störningar	Emotionell instabilitet	Depression Nervositet Sömnrubbningar	Anorgasmi Insomni	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Parestesi	Yrsel Skakningar	
Ögon			Konjunktivit Ögontorrhet Synrubbningar	
Hjärtat			Takykardi	

Organsystem (MedDRA version 9.1)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodkärl		Migrän Åderbråck Hypertoni	Flebit Kärlrubbingar Epistaxis Synkope Venös tromboembolism (VTE) Arteriell tromboembolism (ATE)	
Magtarmkanalen	Illamående	Buksmärta Kräkningar Dyspepsi Väderspänningar Gastrit Diarré	Förstorad buk Gastrointestinala störningar Gastrointestinal mättnadskänsla Hiatus hernia Oral candidiasis Förstoppning Muntorrhet	
Lever och gallvägar			Gallsmärta Kolecystit	

Organsystem (MedDRA version 9.1)	vanliga (≥1/100 till <1/10)	mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad		Acne Pruritus Utslag	Kloasma Eksem Alopeci Dermatitis acneiform Torr hud Erytema nodosum Hypertrikos Hudstörningar Hudbristningar Kontaktdermatit Ljuskänslig dermatit Hudtumörer	Erytema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta Smärta i extremiteter Muskelkramper		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstsmärta Metrorragi* Amenorré	Vaginal candidiasis Bäckensmärta Bröstförstoring Fibrocystiskt bröst Uterin/vaginal blödning* Genitala flytningar Värmevallningar Vaginit Menstruella störningar Dysmenorré Hypomenorré Menorragi Vaginal torrhet Misstänkta cellutstryk Minskad libido	Dyspareuni Vulvovaginit Postkoital blödning Bortfallsblödning Bröscystor Brösthypertrofi Bröstneoplasm Cervikal polyp Endometriell atrofi Äggstockscystor Förstoring av uterus	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni Ökad svettning Ödem (generaliserat ödem, perifert ödem, ansiktsödem)	Sjukdomskänsla	
Undersökningar		Viktökning	Viktminskning	

* oregelbundna blödningar avtar oftast vid fortsatt behandling

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

- venösa tromboemboliska sjukdomar
- arteriella tromboemboliska sjukdomar
- hypertoni

- levertumörer
- Förekomst eller försämring av tillstånd där ett samband med användning av kombinerade p-piller inte är säkerställt: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, uterint myom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams korea, hemolytisk uremiskt syndrom, kolestatisk gulsot.
- kloasma
- Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut behandlingen av kombinerade p-piller tills värdena för leverfunktionen återgår till de normala.
- Hos kvinnor med ärftligt angioödem kan exogena östrogener inducera eller förvärra symtomen av angioödem.

Frekvensen av diagnosticerad bröstcancer är något förhöjd bland användare av kombinerade p-piller. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är denna ökning av antalet fall liten jämfört med den totala risken att drabbas av bröstcancer. Sambandet med användning av kombinerade p-piller är okänt. För ytterligare information, se avsnitten 4.3 samt 4.4.

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt kan bero på interaktioner med andra läkemedel (enzyminducerare) med 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

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns hittills inga erfarenheter från överdosering med Dizminelle. Baserat på allmänna erfarenheter av orala kombinations-p-piller, är de symtom som kan tänkas uppträda vid överdos av aktiva tabletter: illamående, kräkningar samt bortfallsblödning. Bortfallsblödning kan även ske hos flickor före den första menstruationen, om de av misstag tagit läkemedlet. Det finns ingen antidot och behandling bör vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp (ATC): Gestagener och östrogener – kombinationspreparat.
ATC kod: G03A A12.

Pearl-index för metodmisslyckande: 0,41 (övre tvåsidig 95 % konfidensgräns: 0.85).

Övergripande pearl-index (metodmisslyckande + patientmisslyckande): 0,80 (övre tvåsidig 95 % konfidensgräns: 1.30).

Den preventiva effekten av Dizminelle baseras på ett samspel av olika faktorer, av vilka de viktigaste är ovalutionshämmning och förändringarna i endometriet.

I en 3 cykler lång ovulationshämningssstudie, som jämförde drospirenon 3 mg/ etinylestradiol 0,020 mg i en 24-dagars regim och en 21-dagars regim, var 24-dagars regimen förknippad med större hämmning av follikelutveckling. Efter avsiktlig introduktion av doseringsfel under den tredje behandlingscykeln, visade en större andel i 21-dagarsregimen ovarieaktivitet inkluderande

ägglossning, jämfört med kvinnorna i 24-dagarsregimen. Under cykeln efter avslutad behandling återgick ovarieaktiviteten till nivåerna före behandlingsstart hos 91,8 % av kvinnorna i 24-dagarsregimen.

Dizminelle är ett oralt kombinerat preventivmedel innehållande etinylestradiol och gestagenet drospirenon. Vid terapeutisk dosering har drospirenon också antiandrogena och svagt antimineralkortikoida egenskaper, men inga östrogena, glukokortikoida eller antiglukokortikoida egenskaper. Detta ger drospirenon en farmakologisk profil som i mycket liknar det naturliga hormonet progesteron.

Resultat från kliniska studier tyder på att de svagt antimineralkortikoida egenskaperna hos Dizminelle ger en svagt antimineralkortikoid effekt.

Två multicenter, dubbelblindade, randomiserade, placebokontrollerade studier har utförts för att utvärdera effektivitet och säkerhet av Dizminelle hos kvinnor med måttlig acne vulgaris.

Efter sex månaders behandling gav Dizminelle jämfört med placebo, en statistiskt betydligt större minskning på 15,6 % (49,3 % jämfört med 33,7 %) av inflammatoriska lesioner, 18,5 % (40,6 % jämfört med 22,1 %) av icke-inflammatoriska lesioner, och 16,5 % (44,6 % jämfört med 28,1 %) av det totala antalet lesioner. Dessutom gav en högre procentandel patienter, 11,8 % (18,6 % jämfört med 6,8 %), betyget "klar" eller "nästan klar" på provarens globala bedömningsskala (Investigator's Static Global Assessment (ISGA), scale).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Drospirenon

Absorption

Drospirenon som administreras oralt absorberas snabbt och nästan fullständigt. Efter en engångsdos uppnås maximala serumnivåer av den aktiva substansen på ca 38 ng/ml inom 1-2 timmar efter intag. Biotillgängligheten är mellan 76 och 85 %. Biotillgängligheten av drospirenon påverkas ej av samtidigt födointag.

Distribution

Efter oral tillförsel minskar drospirenonnivåerna i serum med en slutlig halveringstid på 31 timmar. Drospirenon binds till serumalbumin och binder varken till SHBG (sex hormone binding globulin) eller CBG (corticoid binding globulin). Endast 3 - 5% av de totala koncentrationerna av den aktiva substansen i serum är fritt. Den etinylestradiolinducerade ökningen av SHBG påverkar inte bindningen av drospirenon till serumprotein. Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen för drospirenon är $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolism

Efter oral tillförsel genomgår drospirenon en betydande metabolism. De huvudsakliga metaboliterna i plasma är syraformen av drospirenon, bildad genom öppning av laktonringen, och 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, bildad genom reduktion och efterföljande sulfatisering. Drospirenon kan även genomgå oxidativ metabolism katalyserad av CYP3A4.

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

Eliminering

Clearance för drospirenon i serum är $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Endast spårmängder av drospirenon utsöndras i oförändrad form. Metaboliterna av drospirenon utsöndras i feces och urin i förhållandet

cirka 1,2 till 1,4. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter via urin och feces är cirka 40 timmar.

Steady state

Under behandlingscykeln uppnås de maximala jämviktskoncentrationerna för drospirenon i serum på cirka 70 ng/ml efter cirka 8 dagars behandling. Nivåerna av drospirenon i serum ackumuleras med en faktor på cirka 3 till följd av förhållandet mellan terminal halveringstid och doseringsintervall.

Särskilda patientgrupper

Effekter vid nedsatt njurfunktion

Hos kvinnor med lätt nedsatt njurfunktion (kreatin clearance CL_{Cr} 50-80 ml/min) var steady-state serumkoncentrationen av drospirenon jämförbar med den hos kvinnor med normal njurfunktion. Serumkoncentrationen av drospirenon var i genomsnitt 37 % högre hos kvinnor med måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{Cr} 30-50 ml/min) jämfört med den hos kvinnor med normal njurfunktion. Behandling med drospirenon tolererades också väl av kvinnor med mild och måttligt nedsatt njurfunktion. Drospirenonbehandlingen visade inte på någon kliniskt signifikant påverkan på koncentrationen av serumkalium.

Effekt vid nedsatt leverfunktion

I en engångsdosstudie minskade oral clearance (CL/F) med ungefär 50 % hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med personer med normal leverfunktion. Den observerade minskningen av drospirenonclearance hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion medför uppenbarligen ingen skillnad i serumkoncentrationen av kalium. Även vid diabetes och samtidig behandling med spironolakton (två faktorer som kan predisponera för hyperkalemi hos patienter) kunde inte någon ökning av serumkoncentrationen av kalium till den övre normalgränsen konstateras. Det kan konkluderas att drospirenon tolereras väl hos patienter med milt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B).

Etniska grupper

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

Etinylestradiol

Absorption

Etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Efter ett intag av en peroral engångsdos uppnås maximal serumkoncentration 33 pg/ml efter 1-2 timmar. Den absoluta biotillgängligheten är, beroende på presystemisk konjugering och first-pass metabolism, cirka 60 %. Samtidigt intag av föda reducerade biotillgängligheten av etinylestradiol hos omkring 25 % av de undersökta personerna, medan denna förändring ej kunde ses hos de andra.

Distribution

Koncentrationen av serumetinylestradiol minskar i två faser, där den terminala dispositionsfasen karakteriseras av en halveringstid på cirka 24 timmar. Etinylestradiol är i hög grad, men icke specifikt, bundet till serumalbumin (cirka 98,5 %) och inducerar en ökning av serumkoncentrationerna av SHBG och kortikoidbindande globuliner (CBG). Etinylestradiol har en skenbar distributionsvolym på 5 l/kg.

Metabolism

Etinylestradiol genomgår betydande första-passage-metabolism i mag-tarmkanalen och i levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt genom aromatisk hydroxylering, men det bildas även ett stort antal hydroxylerade och metylerade metaboliter. Dessa återfinns som fria

metaboliter och som konjugat med glukuronider och sulfater. Den metaboliska clearancehastigheten för etinylestradiol är cirka 5 ml/min/kg.

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

Eliminering

Etinylestradiol utsöndras inte i oförändrad form i någon större utsträckning. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter är cirka en dag.

Steady state

Jämvikt uppnås under andra hälften av en behandlingscykel och serumnivåerna för etinylestradiol ackumuleras med en faktor av cirka 2,0 till 2,3.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekterna av drospirenon och etinylestradiol hos laboratoriedjur begränsade sig till dem som har samband med känd farmakologisk verkan. Särskilt visade reproduktionstoxikologiska studier på embryo- och fostertoxicitet hos djur vilka anses artspecifika. Vid exponering som överstiger det som uppnås av Dizminelle-användare, observerades effekter på differentiering av fortplantningsorganen hos råttfoster, men inte hos apa. Miljöriskbedömningsstudier har visat att etinylestradiol och drospirenon kan utgöra en risk mot vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Aktiva filmdragerade tabletter (rosa):

Tablettkärna:

- ☐ Laktosmonohydrat
- ☐ Titandioxid (E171)
- ☐ Povidon (E1201)
- ☐ Natriumkroskarmellos
- ☐ Polysorbat 80 (E433)
- ☐ Magnesiumstearat (E470b)

Tablettfilmdragering:

- ☐ Polyvinylalkohol
- ☐ Titandioxid (E171)
- ☐ Makrogol
- ☐ Talk (E553b)
- ☐ Järnoxid, gul (E172)
- ☐ Järnoxid, röd (E172)
- ☐ Järnoxid, svart (E172)

Placebo filmdragerade tabletter (vita):

Tablettkärna:

- ☐ Laktos, vattenfri
- ☐ Povidon (E1201)
- ☐ Magnesiumstearat (E470b)

Tablettfilmdragering:

- ☐ Polyvinylalkohol

- o Titandioxid (E171)
- o Makrogol
- o Talk (E553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparent till lätt ogenomskinlig PVC/PVDC-Al blisterkarta.

Förpackningsstorlekar:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

47795

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-08-01/2018-04-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-01-17