

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diza 0,02 mg / 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,02 mg etinyyliestradiolia ja 3 mg drospirenonia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Laktoosi 44 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen  
Tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on 5,7 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

**Antotapa:** suun kautta.

#### Annostus

Tabletit otetaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan ja tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Tabletteja otetaan aina vähintään 24 peräkkäisen päivän ajan. Diza-valmistetta voidaan käyttää enintään 120 peräkkäisen päivän ajan ilman taukoja, jonka jälkeen pidetään neljän päivän tabletiton jakso.

#### **Tablettien ottaminen jaetaan kahteen vaiheeseen:**

##### 1. Pakollinen vaihe (päivät 1 - 24)

Kun Diza-valmisteen käyttö aloitetaan, tabletteja on otettava ilman taukoja vähintään 24 peräkkäisenä päivänä. Tämän jälkeen nainen voi joko:

- pitää neljän päivän tabletittoman jakson
- tai jatkaa tablettien ottamista enintään 120 päivän ajan (ks. joustavan vaiheen kuvaus alla).

##### 2. Joustava vaihe (päivät 25 - 120)

Päivinä 25 - 120 tablettien käyttöä voidaan jatkaa niin, että tabletteja otetaan ilman taukoja yhteensä enintään 120 päivän ajan. Tämän vaiheen aikana nainen voi itse päättää pitää neljän päivän tabletittoman jakson (ts. päättää tyhjennysvuodon ajankohdan). Neljän päivän tabletittoman jakson saa aloittaa vain, jos tabletteja on otettu ilman taukoja vähintään 24 päivän ajan.

Jos joustavan vaiheen aikana (päivinä 25 - 120) ilmenee jatkuvaa vuotoa (kolmena peräkkäisenä päivänä), on suositeltavaa pitää neljän päivän tablettien jakso, joka käynnistää tyhjennysvuodon. Tämä vähentää vuodon kokonaiskestoa.

### **Tablettien jakso**

Tablettien jakso ei saa koskaan olla pidempi kuin neljä päivää ja sen saa aloittaa vain, jos tabletteja on otettu ilman taukoja vähintään 24 päivän ajan.

**Neljän päivän tablettien jakson aikana** esiintyy yleensä vuotoa eikä se välttämättä ole päättynyt ennen seuraavan tablettikierron aloittamista.

**Kunkin neljän päivän tablettien jakson jälkeen** aloitetaan uusi tablettikierron, joka kestää vähintään 24 päivää ja enintään 120 päivää. 24 päivän pakollisen vaiheen jälkeen, jossa tabletteja otetaan peräkkäisinä päivinä ilman taukoja, nainen voi jälleen päättää, milloin pitää neljän päivän tablettien jakson ja halutessaan jatkaa tablettien ottoa aina 120. päivään saakka.

### **Ei lainkaan neljän päivän tablettien jaksoa joustavan vaiheen aikana**

Neljän päivän tablettien jakso on aina pidettävä, kun tabletteja on otettu enintään 120 päivän ajan.

### **Tablettien ottaminen pakollisen vaiheen aikana**

Pakollisen vaiheen alkaessa ja tablettien jakson jälkeen on suositeltavaa aloittaa uusi läpipainopakkaus (joka sisältää 24 tablettia), jotta nainen pystyy seuraamaan oikein valmisteen käyttöohjeita.

Uusi läpipainopakkaus on määrättävä ajoissa, ts. ennen kuin edellisen kotelon viimeinen läpipainopakkaus aloitetaan. Näin taataan, etteivät tabletit pääse loppumaan.

### **Miten Diza-tablettien käyttö aloitetaan**

- Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (= ensimmäinen vuotopäivä). Aloittaminen on mahdollista päivinä 2 - 5, mutta ensimmäisen kierron aikana suositellaan ehkäisyksi estemenetelmää tablettien seitsemän ensimmäisen käyttöpäivän ajaksi.

- Vaihdo hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, ehkäisyrenkas tai ehkäisykapseli)

Diza-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisytablettien viimeisen vaikuttavia aineita sisältävän tablettien ottamista seuraavana päivänä, mutta viimeistään seuraavana päivänä aiemman yhdistelmävalmisteen tauon tai lumetablettijakson jälkeen. Jos käytössä on ollut ehkäisyrenkas tai ehkäisykapseli, voidaan Diza-tablettien käyttö aloittaa samana päivänä kuin valmiste poistetaan, mutta viimeistään silloin, kun uusi ehkäisyrenkas tai ehkäisykapseli olisi pitänyt laittaa.

- Vaihdo pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (ehkäisytabletti (minipilleri), injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä

Minipilleristä voidaan siirtyä käyttämään Diza-tabletteja koska tahansa (implantaatista ja kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektio-päivänä). Kaikissa näissä tapauksissa tulee kuitenkin käyttää lisäehkäisyä jotta estemenetelmää seitsemän ensimmäisen tablettipäivän ajan.

- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

- Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

Imetys, ks. kohta 4.6.

### **Tabletin unohtaminen:**

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

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

1. Tablettien ottamista ei saa koskaan keskeyttää yli neljän päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti seitsemän päivän ajan.

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

- Päivät 1 - 7

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

- Päivät 8 - 14

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

- Päivät 15 - 24

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

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan, kunnes 24 tablettia on käytetty. Neljän päivän tabletitonta jaksoa on vältettävä. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan heti. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen tablettien loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Tablettien ottaminen käytössä olleesta läpipainopakkauksesta voidaan myös keskeyttää. Tällöin nainen pitää neljän päivän tabletittoman jakson, mukaan lukien päivät, jolloin tabletti unohdettiin ottaa. Tämän jälkeen tablettien ottamista jatketaan normaalisti uudesta läpipainopakkauksesta.

- Päivät 25 - 120

Ehkäisyteho voi olla uhattuna, koska tabletiton jakso voi olla lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla tablettien ottoaikataulu. Toimittaessa alla olevan ohjeen 1 tai ohjeen 2 mukaan lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletteja on otettu oikein seitsemän päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos tabletteja ei ole otettu oikein, tulee toimia ohjeen 1 mukaan ja käyttää lisäehkäisyä seuraavien seitsemän päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan, kunnes vähintään seitsemän tablettia on käytetty peräkkäisinä päivinä.
2. Nainen voi myös päättää pitää neljän päivän tabletittoman jakson tyhjennysvuodon käynnistämiseksi, mukaan lukien päivät, joina hän unohti tabletin. Tämän jälkeen aloitetaan uusi Diza-tablettikierrös.

Jos nainen on unohtanut ottaa tabletteja eikä tyhjennysvuotoa tule tabletittoman jakson aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

### **Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä**

Vaikeiden ruoansulatuskanavan häiriöiden (esim. oksentelun ja ripulin) yhteydessä imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin tulee käyttää lisäehkäisyä. Jos oksentelua esiintyy 3 - 4 tunnin kuluessa tabletin ottamisesta, uusi (korvaava) tabletti tulee ottaa mahdollisimman pian. Uusi tabletti tulee ottaa 24 tunnin kuluessa tavallisesta tabletin ottamisajasta, mikäli mahdollista. Jos aiemman tabletin ottamisesta on kulunut yli 24 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita kohdassa 4.2 "Tabletin unohtaminen". Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikatauluun, hänen on otettava ylimääräinen tabletti / ylimääräisiä tabletteja toisesta läpipainopakkauksesta.

### ***Erityisryhmiä koskevat lisätiedot***

#### *Pediatriset potilaat*

Diza-valmiste on tarkoitettu vain potilaille, joiden kuukautiset ovat alkaneeet.

#### *lääkkäät*

Ei sovellettavissa. Diza-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi vaihevuosien jälkeen.

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Diza-valmiste on vasta-aiheista naisille, joilla on vaikea-asteinen maksasairaus. Katso myös kohdat 4.3 ja 5.2.

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Diza-valmiste on vasta-aiheista naisille, joilla on vaikea-asteinen tai akuutti munuaisten vajaatoiminta. Katso myös kohdat 4.3 ja 5.2.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
  - laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
  - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
  - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
  - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4).
- valtimotromboembolia tai sen riski
  - valtimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. angina pectoris)

- aivoverisuonisairaus – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
- tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupus-antikoagulantti)
- anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
- monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vaikea-asteisen riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
  - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
  - vaikea-asteinen hypertensio
  - vaikea-asteinen dyslipoproteinemia
- vaikea-asteinen maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- vaikea-asteinen tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- sukupuolihormoniriippuvaiset maligniteetit tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviriin yhdistelmää ja dasabuviiria, glekapreviiria, japibrentasviiria tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Varoitukset

- Diza-valmisteen soveltuvuudesta on keskusteltava potilaan kanssa, jos hänellä esiintyy mikä tahansa alla mainituista tiloista tai riskitekijöistä.
- Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Diza-valmisteen käyttö keskeyttää.
- Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö tulee keskeyttää tromboosilöydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Jos antikoagulanttihoito aloitetaan, potilasta tulee neuvoa käyttämään asianmukaista vaihtoehtoista ehkäisy menetelmää ko. hoidon aikana antikoagulanttihoidon (kumariinit) teratogeenisyyden vuoksi.

##### **Verenkiertohäiriöt**

##### **Laskimotromboemboolian (VTE) riski**

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pieni VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Diza-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienemmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsen naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Diza-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään neljän viikon tauon jälkeen.**

Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä).

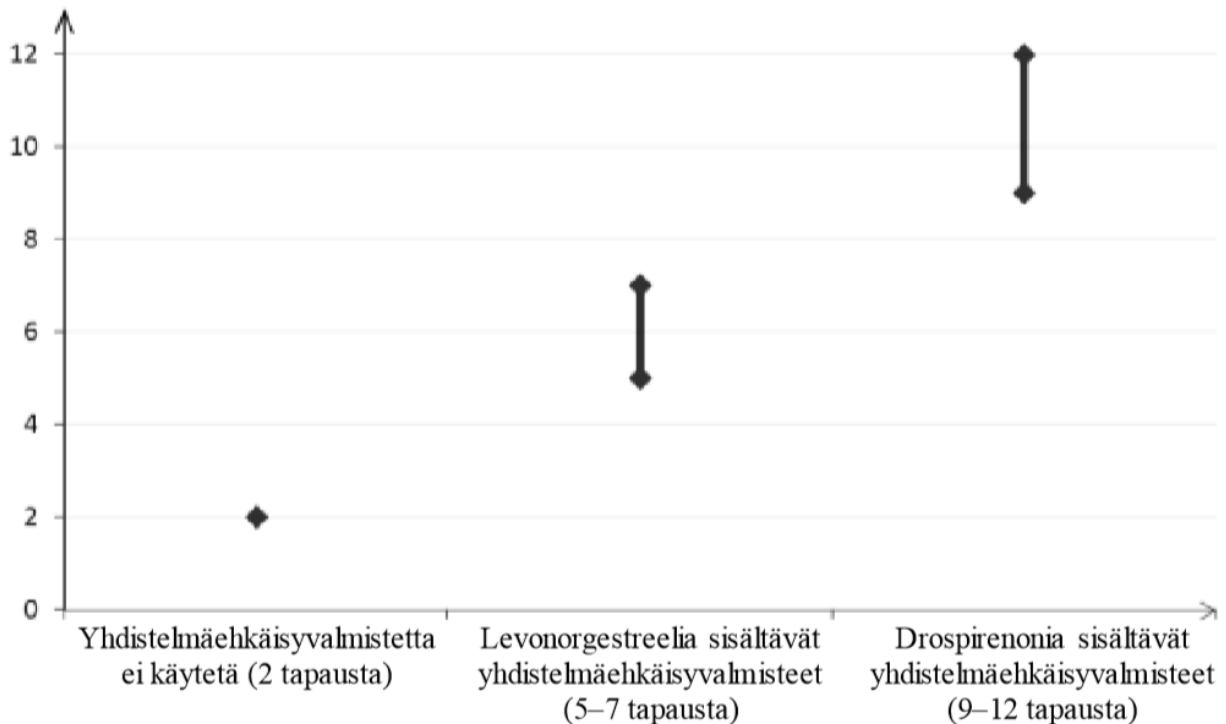
Arviolta noin 9 - 12 naisella<sup>1</sup> 10 000:sta, jotka käyttävät drospirenonia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyi VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on noin 6<sup>2</sup>.

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

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

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

### VTE-tapausten määrä



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

### Laskimotromboemolian riskitekijät

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

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

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

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

## Taulukko: Laskimotromboemboolian riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma  Huomaa: Väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä.	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisy menetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi.  Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Diza-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttisüreeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä

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

Laskimotromboemboolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin kuuden viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 "Hedelmällisyys, raskaus ja imetys").

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

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

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

Keuhkoemboolian oireita voivat olla:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)



- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

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

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

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

## Kasvaimet

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulasyövän riskin kasvaneen yhdistelmäehkäisyvalmisteen pitkäaikaiskäytön yhteydessä (> 5 vuotta), mutta yksimielisyyttä ei ole siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät, kuten sukupuolikäyttäytyminen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).

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

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

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

## Muut sairaudet

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

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

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkitsevä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Vain merkittävän verenpaineen nousun yhteydessä yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on aiheellista lopettaa välittömästi. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee keskeyttää, jos niiden käytön aikana hypertensiopotilaan jatkuvasti koholla olevat verenpainearvot tai verenpaineen merkittävä nousu eivät reagoi riittävästi verenpainelääkitykseen. Tablettien käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

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

Estrogeenin käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

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

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

Endogeenisen depression, epilepsian, Crohnin taudin ja colitis ulcerosan pahenemista on raportoitu ilmenneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

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

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

### **Diza sisältää laktoosia ja natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 44 mg laktoosia per tabletti. Potilaiden, joilla on harvinaisen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **Lääkärintutkimus**

Ennen Diza-tablettien käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista, potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi), ja raskaus on suljettava pois. Naisen verenpaine on mitattava, ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus ottaen huomioon vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Diza-valmisteen käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

Naista on myös neuvottava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Tarkastuskäyntien tiheyden ja luonteen pitää perustua vakiintuneisiin hoitosuosituksiin, ja ne on toteutettava kunkin naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

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

### **Tehon heikkeneminen**

Vaikuttavia aineita sisältävien tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2), oksentelu ja ripuli (ks. kohta 4.2) tai muu samanaikainen lääkitys (ks. kohta 4.5) voivat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

### **Syklikontrollin heikentyminen**

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

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

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

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

Huomaa: Mahdollisten yhteisvaikutusten varalta tulee tutustua kaikkien samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

- Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Diza-valmisteeseen

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkkeiden kanssa, mikä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan ja heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa ja/tai aiheuttaa läpäisyvuotoja.

#### **Hallinta**

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

#### **Lyhytaikainen hoito**

Kun käytetään entsyymejä indusioivia lääkkeitä, tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää lisäehkäisyä tilapäisesti jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää tulee käyttää koko lääkähoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen. Jos lääkohoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettien pakkauksen tabletit, seuraava pakkaus on aloitettava heti ilman tavanomaista tablettitonta taukoa.

#### **Pitkäaikainen hoito**

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

Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia:

*Lääkeaineet, jotka lisäävät yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehon heikkeneminen, esim:*

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

*Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin*

Useat HIV-proteaasin estäjien ja ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien HCV-proteaasin estäjien yhdistelmät) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin plasmakonsentraatiota, kun niitä käytetään samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tämän vuoksi samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenveto on tarkastettava mahdollisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen lisäohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteaasin estäjää tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee lisäksi käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

*Aineet, jotka vähentävät yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa (entsyymien estäjät):*

Entsyymien estäjien ja yhdistelmäehkäisytablettien välisten mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkittävyys on tuntematon.

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

Drospirenoni (3 mg päivässä) / etinyyliestradioli (0,02 mg päivässä) -yhdistelmällä tehdyssä moniannostutkimuksessa yhtäaikainen vahvan CYP3A4-estäjän, ketokonatsolin, annostelu 10 päivän ajan, nosti AUC-arvoa (0–24 h) drospirenonilla 2,7-kertaiseksi ja etinyyliestradiolilla 1,4-kertaiseksi. Etorikoksibin 60–120 mg päiväannoksen on havaittu nostavan etinyyliestradiolin plasmapitoisuutta 1,4–1,6-kertaiseksi, kun sitä käytetään samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa, jotka sisältävät 0,035 mg etinyyliestradiolia.

- Diza-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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

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

Kliinisten tietojen perusteella etinyyliestradioli estää CYP1A2-substraattien puhdistumaa, mikä johtaa heikkoon (mm. teofylliini) tai kohtalaiseen (tisanidiini) nousuun näiden plasmapitoisuuksissa.

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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

potilailla ALAT-arvojen kohoamista havaittiin etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta (kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta) käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3).

Tästä syystä Diza käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisy menetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisy menetelmään) ennen kyseisten yhdistelmähoitojen aloittamista. Diza käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua näiden yhdistelmähoitojen päättymisestä.

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

- Muut yhteisvaikutusmuodot
- Laboratoriotutkimukset

Steroidiehkäisyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, kantajaproteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiiniifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin sekä veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset tapahtuvat yleensä viitealueen sisällä. Lievän antimineralokortikoidiaktiivisuuden johdosta drospirenoni aiheuttaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymistä ja indusoi plasman aldosteronimuodostusta.

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

##### Raskaus

Diza-tabletteja ei saa käyttää raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi Diza-tablettien käytön aikana, niiden käyttö tulee lopettaa välittömästi. Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski lapsella ei ole suurentunut raskautta edeltäneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, eikä teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa.

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

Diza-tablettien raskauden aikaisesta käytöstä tähän mennessä kertyneen tiedon perusteella ei voida tehdä päätelmiä raskauteen tai sikiön tai vastasyntyneen terveyteen kohdistuvista negatiivisista vaikutuksista. Epidemiologisia tietoja ei vielä ole.

Pitkäkestoisessa hoidossa tyhjennysvuotoa ei normaalisti tule neljän viikon välein, vaan tätä harvemmin jopa vasta 120 päivän välein. Siksi odottamaton raskaus voi olla vaikeaa tunnistaa. Jos raskautta mistä tahansa syystä epäillään, on tehtävä raskaustesti.

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Vakavat haittavaikutukset yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla, ks. kohta 4.4.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu käytettäessä yhdistelmää drospirenoni 3 mg / etinyliestradioli 0,02 mg hoitomuodolla 24/4 päivää (YAZ):

Haittavaikutukset esitetään oheisessa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmän mukaan (MedDRA SOCs). Esiintyvyyssluvut perustuvat kliinisiin tutkimuksiin. Sopivinta MedDRA-termiä käytetään kuvaamaan tiettyä reaktiota ja sen synonyymejä sekä siihen liittyviä oireita.

Elinjärjestelmä (MedDRA versio 9.1)	Yleinen ( $\geq 1/100$ , <1/10)	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , <1/100)	Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , <1/1\ 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot			Kandidiaasi	
Veri ja imukudos			Anemia Trombosytomia	
Immuunijärjestelmä			Allerginen reaktio	Yliherkkyys Perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireiden paheneminen
Umpieritys			Umpierityshäiriö	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen			Lisääntynyt ruokahalu Anoreksia Hyperkalemia Hyponatremia	
Psykkiset häiriöt	Mielialan ailahtelu	**Masennus Hermostuneisuus Uneliaisuus	Anorgasmia Unettomuus	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Parestesia	Kiertohuimaus Vapina	
Silmät			Konjunktiviitti Silmien kuivuus Silmien häiriöt	
Sydän			Takykardia	

Elinjärjestelmä (MedDRA versio 9.1)	Yleinen ( $\geq 1/100$ , <1/10)	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , <1/100)	Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , <1/1\ 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Verisuonisto		**Migreeni Suonikohjut Korkea verenpaine	Flebiitti Verisuoniin liittyvät häiriöt Epistaksis Synkopee Laskimotromboembolia Valtimotromboembolia	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Vatsakipu Oksentelu Dyspepsia Ilmavaivat Gastriitti Ripuli	Suurentunut vatsa Ruoansulatuskanavan häiriöt Ruoansulatuskanavan kylläisyydentunne Hiatustyrä Suun kandidiaasi Ummetus Suun kuivuus	
Maksa ja sappi			Sappikipu Kolekystiitti	
Iho ja ihonalainen kudos		Akne Kutina Ihottuma	Kloasma Ekseema Alopesia Aknetyyppinen ihottuma Ihon kuivuus Erythema nodosum Hypertrikoosi Ihohäiriö Ihojuovat Kosketusdermatiitti Valoihottuma Ihokyhmyt	Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu Raajakipu Lihaskrampit		

Elinjärjestelmä (MedDRA versio 9.1)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen kipu Metrorragia *Amenorrea	Emättimen kandidiaasi Lantiokipu Rintojen suureneminen Fibrokystiset rinnat Verenvuoto kohdusta/emättimestä* Eritevuoto emättimestä Kuumat aallot Emätintulehdus Kuukautishäiriöt Dysmenorrea Hypomenorrea Menorragia Emättimen kuivuus Epäilyttävä papa-näyte **Libidon väheneminen	Dyspareunia Vulvovaginiitti Verenvuoto yhdynnän jälkeen Tyhjennysvuoto Rintakysta Rintojen liikakasvu Rintakasvain Kohdunkaulan polyyppi Kohdun limakalvon surkastuma Munasarjakysta Kohdun laajeneminen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Astenia Lisääntynyt hikoilu Edeema (yleistynyt edeema, perifeerinen edeema, kasvojen edeema)	Huonovointisuus	
Tutkimukset		Painon nousu	Painon lasku	

\* Epäsäännöllinen vuoto häviää yleensä hoidon jatkuessa

\*\* Yleisiksi raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin yhdistelmää drospirenoni 3 mg / etinyliestradioli 0,02 mg annettuna joustavasti jopa 120 päivän ajan.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu esiintyneen seuraavia vaikea-asteisia haittatapahtumia, joista on kerrottu enemmän kohdassa 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”:

- Laskimotromboemboliset tapahtumat
- Valtimotromboemboliset tapahtumat
- Korkea verenpaine
- Maksakasvaimet
- Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: Crohnin tauti, colitis ulcerosa, epilepsia, kohdun lihaskasvain, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, kolestaasiin liittyvä keltaisuus
- Kloasma
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet.

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



### *Yhteisvaikutukset*

Muiden lääkkeiden (entsyymi-induktorien) ja suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden yhteisvaikutusten vuoksi voi seurata läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisyn pettäminen (ks. kohta 4.5).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Diza-tablettien yliannostuksesta ei ole toistaiseksi kokemusta. Muiden yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvän kokemuksen perusteella mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja tyhjennysvuoto. Tyhjennysvuotoa voi esiintyä tytöillä myös ennen kuukautisten alkamista, jos he vahingossa ottavat tätä lääkevalmistettä. Antidoottia ei ole ja hoito on oirenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmät  
ATC-koodi: G03AA12

Kun drospirenonia 3 mg ja etinyyliestradiolia 0,02 mg annettiin perinteiseen tapaan kaavalla 24/4 (24 vaikuttavaa ainetta sisältävää tablettia ja sen jälkeen neljän päivän hormoniton jakso), saatiin Pearl-luvuksi 0,41 (ylempi kaksisuuntainen 95 %:n luottamusraja: 0,85). Pearl-luvun kokonaisluku oli (menetelmän virhearvo + potilaan virhearvo) 0,80 (ylempi kaksisuuntainen 95 %:n luottamusraja: 1,30).

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin yhdistelmää drospirenoni 3 mg / etinyyliestradioli 0,02 mg annettuna joustavasti jopa 120 päivän ajan, laskettiin seuraavat Pearl-luvut: Pearl-luvun indeksi menetelmän virhearvolle: 0,59 (ylempi kaksisuuntainen 95 %:n luottamusraja: 1,22). Pearl-luvun kokonaisluku oli (menetelmän virhearvo + potilaan virhearvo): 0,63 (ylempi kaksisuuntainen 95 %:n luottamusraja: 1,24).

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

Diza on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja drospirenonia (progestogeeni). Raskauden ehkäisyyn käytettävällä drospirenoniannoksella on myös antiandrogeeninen ja lievä antimineralokortikoidinen vaikutus. Sillä ei ole estrogeenista, glukokortikoidista eikä antiglukokortikoidista vaikutusta. Drospirenonin farmakologinen profiili muistuttaaakin hyvin paljon luonnon keltarauhashormonia progesteronia.

Kliinisten tutkimusten perusteella on näyttöä siitä, että tämän yhdistelmäehkäisyvalmisteen lievien antimineralokortikoidisten ominaisuuksien seurauksena Diza-valmisteella on lievä antimineralokortikoidinen vaikutus.

Diza-valmiste on yhdistelmäehkäisytabletti, jonka käyttöaikaa voidaan niin haluttaessa pidentää perustuen perinteiseen drospirenoni 3 mg / etinyyliestradioli 0,02 mg -valmisteseen (antotapa 24/4; Yaz®). Toisin sanoen tabletteja otetaan keskeytyksettä vähintään 24 päivän ajan ja tabletin jakso kestää neljä päivää.

Avoimessa, satunnaistetussa rinnakkaisryhmin toteutetussa monikeskustutkimuksessa (EU/Kanada) verrattiin joustavalla käyttöajalla (maks. 120 päivää) annettua drospirenoni 3 mg / etinyyliestradioli 0,02 mg -valmistetta perinteisellä 24/4-kaavalla annettuun drospirenoni 3 mg / etinyyliestradioli 0,02 mg -valmisteseen. Tutkimus osoitti, että joustava käyttöaika, kun sitä hyödynnettiin saavuttamaan mahdollisimmat pitkät vuotovapaat jaksot, pienensi vuotopäivien kokonaismäärää (kuukautisvuoto ja intrasyklinen vuoto) vuodessa keskimäärin 66 päivästä (24/4-kaava) keskimäärin 41 päivään (joustava käyttöaika).

Kaksi kaksoissokkoutettua, satunnaistettua, lumelääkekontrolloitua monikeskustutkimusta tehtiin drospirenoni 3 mg / etinyyliestradioli 0,02 mg -tablettien tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi kohtalaisen acne vulgariksen hoidossa naisilla, kun tabletteja käytettiin perinteiseen tapaan kaavalla 24/4.

Lumetabletteihin verrattuna drospirenoni 3 mg / etinyyliestradioli 0,02 mg -tabletit vähensivät kuuden kuukauden hoidon aikana leesioita tilastollisesti merkitsevästi paremmin: drospirenoni 3 mg / etinyyliestradioli 0,02 mg vähensi tulehduksellisia leesioita 15,6 % paremmin (49,3 % vs. 33,7 %), ei-tulehduksellisia leesioita 18,5 % paremmin (40,6 % vs. 22,1 %) ja kaikkia leesioita yhteensä 16,5 % paremmin (44,6 % vs. 28,1 %). Lisäksi drospirenoni 3 mg / etinyyliestradioli 0,02 mg -valmisteen käyttäjistä 11,8 % (18,6 % vs. 6,8 %) useammalla kuin lumelääker ryhmässä arviointi oli "oireeton" tai "lähes oireeton" Investigator's Static Global Assessment (ISGA) -asteikolla.

## 5.2 Farmakokinetiikka

- Drospirenoni

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

Suun kautta otettu drospirenoni metaboloituu täydellisesti. Sen päämetaboliitit plasmassa ovat drospirenonihappo, jota muodostuu laktonirenkaan avautumisen jälkeen, ja 4,5-dihydro-drospirenoni-3-sulfaatti, joista kumpaakin muodostuu pelkistymisen ja sitä seuraavan sulfaation seurauksena.

Drospirenoniin kohdistuu myös CYP3A4:n katalysoima oksidatiivinen metabolia.

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

### Eliminaatio

Drospirenonin metaboliininen puhdistuma seerumista on  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Muuttumatonta lääkeainetta ei juurikaan erity. Drospirenonin metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan suhteessa 1,2:1,4. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika virtsassa ja ulosteessa on noin 40 h.

### Vakaa tila

Drospirenonin vakaan tilan huippupitoisuus seerumissa, noin 70 ng/ml, saavutetaan noin kahdeksan päivän hoidon jälkeen. Drospirenonin loppuvaiheen puoliintumisajasta ja valmisteen antovälistä johtuen drospirenonin pitoisuus seerumissa kumuloituu noin kaksin-kolminkertaiseksi.

### Erityispopulaatioryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vakaan tilan drospirenonipitoisuus seerumissa naisilla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma CLcr, 50 - 80 ml/min), vastasi hyvin tilannetta naisilla, joilla oli normaali munuaistoiminta. Drospirenonipitoisuus seerumissa oli noin 37 % korkeampi naisilla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CLcr 30 - 50 ml/min), verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin naisiin. Myös naiset, jotka sairastivat lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa, sietivät drospirenonihoitoa hyvin. Drospirenonihoidolla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia seerumin kaliumtasoon.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla havaittiin noin 50 %:n lasku oraalisisä puhdistumassa (CL/F) verrattuna normaalin maksan toiminnan omaaviin vapaaehtoisiin kerta-annoksen toteutetussa tutkimuksessa. Havaitun drospirenonipuhdistuman pienenemisen kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei todettu johtavan mihinkään olennaiseen eroon seerumin kaliumtasossa. Kaliumpitoisuuden suurenemista seerumissa yli normaalin ylärajan ei myöskään havaittu diabeteksen ja samanaikaisen spironolaktonihoidon yhteydessä (kaksi tekijää, jotka voivat altistaa potilaan hyperkalemialle). Voidaan päätellä, että drospirenoni on hyvin siedetty potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka B).

#### *Etniset ryhmät*

Drospirenonin ja etinyyliestradiolin farmakokinetiikassa ei havaittu olevan kliinisesti merkitsevää eroa japanilaisten ja kaukasialaisten naisten välillä.

- Etinyyliestradioli

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

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

### Eliminaatio

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

### Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan, kun tabletteja on käytetty keskeytyksettä noin 14 päivän ajan. Etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa kumuloituu noin 1,5 - 2,3-kertaiseksi.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin:*

- Laktoosimonohydraatti
- Pregelatinoitu tärkkelys (maissi)
- Magnesiumstearaatti (E470b)
- Povidoni K-30 (E1201)
- Natriumkroskarmelloosi
- Polysorbaatti 80

*Tabletin kalvopäällyste:*

- Polyvinyylialkoholi
- Makrogoli 3350
- Talkki (E553b)
- Titaanidioksidi (E171)
- Punainen rautaoksidi (E172)
- Keltainen rautaoksidi (E172)
- Musta rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

Läpipainolevy, joka sisältää 24 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkaus sisältää joko 1 tai 5 läpipainolevyä. Kussakin pakkauksessa on joko 24 tablettia tai 120 tablettia.

Kussakin Diza-pakkauksessa on seitsemän (1x7) tai 35 (5x7) tarraa, joihin on painettu viikonpäivä.

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

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

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

33348

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

19.1.2016

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.12.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diza 0,02 mg/3 mg, filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,02 mg etinylestradiol och 3 mg drospirenon. Hjälppämne: laktos 44 mg. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad

Tabletten är rosa, rund, filmdragerad och 5,7 mm i diameter.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception.

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

**Administreringsätt:** oral användning

#### Dosering

Tabletterna tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag, om nödvändigt med en liten mängd vätska. Tabletterna tas alltid kontinuerligt i minst 24 dagar. Diza kan tas upp till 120 dagar i följd varefter man gör ett 4 dagar långt tablettuppehåll.

#### **Tablettintaget består av två faser:**

##### 1. Obligatorisk fas (dag 1–24)

När behandling med Diza påbörjas tas tabletterna minst 24 dagar i följd varefter kvinnan antingen kan:

- göra ett 4 dagar långt tablettuppehåll
- eller fortsätta ta tabletter i upp till 120 dagar (se flexibel fas nedan)

##### 2. Flexibel fas (dag 25–120)

Under dag 25–120 kan tabletterna tas i upp till maximalt 120 dagar i följd (tills alla tabletter i tablettkartorna i förpackningen är slut). Under denna period kan kvinnan själv bestämma sig för att göra ett 4 dagar långt tablettuppehåll (för att schemalägga bortfallsblödning). Detta 4 dagar långa tablettuppehåll får endast påbörjas om tabletterna tagits i minst 24 dagar i följd.

Om ihållande blödning skulle förekomma (3 dagar i rad) under den flexibla fasen (dag 25–120), rekommenderas ett 4 dagar långt tablettuppehåll vilket inducerar en bortfallsblödning. Detta reducerar det totala antalet blödningsdagar.

### **Tablettuppehåll**

Ett tablettuppehåll får aldrig vara längre än 4 dagar och får endast påbörjas om tabletterna har tagits i minst 24 dagar.

**Under det 4 dagar långa tablettuppehållet** förekommer vanligtvis blödning och den upphör ibland inte innan nästa cykel med intag av tabletter påbörjats.

**Efter varje 4 dagar långt tablettuppehåll** påbörjas en ny cykel med intag av tabletter i minst 24 dagar och maximalt 120 dagar. Efter den obligatoriska fasen med 24 dagars intag av tabletter kan kvinnan igen välja att göra ett 4 dagar långt tablettuppehåll, fram till dag 120 i den flexibla fasen.

### **Inget 4 dagar långt tablettuppehåll under den flexibla fasen**

Ett 4 dagar långt tablettuppehåll måste alltid göras efter 120 dagars kontinuerligt intag av tabletter.

### **Intag under den obligatoriska fasen**

Det rekommenderas att påbörja en ny blisterkarta med 24 tabletter för den obligatoriska fasen och efter ett tablettuppehåll för att underlätta för kvinnan att följa doseringsanvisningarna på rätt sätt.

Förskrivning av nästa förpackning ska ske i god tid, t.ex. innan den sista blisterkartan i kartongen påbörjats, för att säkerställa att kvinnan inte får slut på tabletter.

### **Hur man börjar ta Diza**

- 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). Start dag 2–5 är tillåtet, men kvinnan bör rådas att i dessa fall använda en barriärmetod under de första 7 dagarna av tablettintag.

- Vid byte från ett kombinerat hormonellt preventivmedel (kombinerat p-piller, vaginalring eller p-plåster):

Kvinnan bör påbörja intaget av Diza dagen efter den sista aktiva tabletten (den sista tabletten som innehåller aktiv substans) av hennes tidigare p-piller, men senast dagen efter det vanliga tablettuppehållet eller placebo-tablettperioden av den tidigare kombinerade orala preventivmetoden. Om en vaginalring eller ett p-plåster har använts bör kvinnan helst påbörja intaget av Diza 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 en 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 dessutom använda en barriärmetod under de första sju dagarna. Har samlag redan ägt rum måste 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**

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

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

1. Tablettuppehållet får aldrig vara längre än 4 dagar.
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarie-axeln.

I enlighet med detta kan följande praktiska råd ges:

- 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, såsom kondom, användas de närmaste sju dagarna. Har samlag ägt rum under de föregående sju dagarna, måste möjligheten av en graviditet övervägas. Ju fler glömda tabletter och ju närmare tablettuppehållet, 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 preventiv effekt är överhängande med tanke på det kommande tablettuppehållet. Genom att justera schemat för tablettintaget går det emellertid att förhindra att effekten 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 kompletterande skydd även under de kommande sju dagarna.

1. Den senast glömda tabletten bör tas så snart som möjligt, även om det innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt tills de 24 tabletterna är slut. Inget 4 dagar långt tablettuppehåll ska göras. Nästa blisterförpackning ska påbörjas omedelbart. Kvinnan kommer troligtvis inte att få någon bortfallsblödning förrän alla aktiva tabletter i den andra förpackningen är slut, men spotting eller genombrottsblödning kan uppträda under dagar då tabletter tas.
2. Kvinnan kan också avbryta intaget av tabletter från den aktuella blisterkartan. Då ska hon göra ett 4 dagar långt tablettuppehåll, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa blisterkarta.

- Dag 25–120

Risken för minskat skydd är överhängande med tanke på den kommande hormonfria perioden. 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 åtminstone 7 tabletter tagits utan avbrott.
2. Kvinnan kan också bestämma att påbörja ett 4 dagar långt tablettuppehåll inklusive de dagar hon glömt tabletter, för att inducera bortfallsblödning och sedan påbörja en ny cykel med Diza.

Vid glömda tabletter och vid utebliven bortfallsblödning under tablettuppehållet, måste 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 tablettintaget 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.

### **Särskilda populationer**

#### *Pediatrisk population*

Diza är endast indicerat för kvinnor som börjat menstruera.

#### *Äldre*

Ej relevant. Diza är inte indicerat för patienter efter menopaus.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Diza är kontraindicerat hos kvinnor med allvarlig leversjukdom. Se även avsnitt 4.3 och 5.2.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Diza är kontraindicerat hos kvinnor med allvarlig njurinsufficiens eller akut njursvikt. Se även avsnitt 4.3 och 5.2.

## **4.3 Kontraindikationer**

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd uppstår för första gången under användningen av kombinerade hormonella preventivmedel ska behandlingen avbrytas 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
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1
- Vid samtidig användning av läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Varningar

- Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan bör lämpligheten av Diza diskuteras med kvinnan.
- Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan ta kontakt med sin läkare, som beslutar om användningen ska avbrytas.
- Vid misstänkt eller bekräftad VTE eller ATE ska användning av hormonella preventivmedel avbrytas. Om behandling med antikoagulantia påbörjas ska lämpligt alternativt preventivmedel användas p.g.a. teratogenicitet vid behandling med antikoagulantia (kumariner).

- **Cirkulationsrubbingar**

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

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter som t.ex. Diza 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 Diza, 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 belägg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

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

Man uppskattar<sup>1</sup> 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 6<sup>2</sup> kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

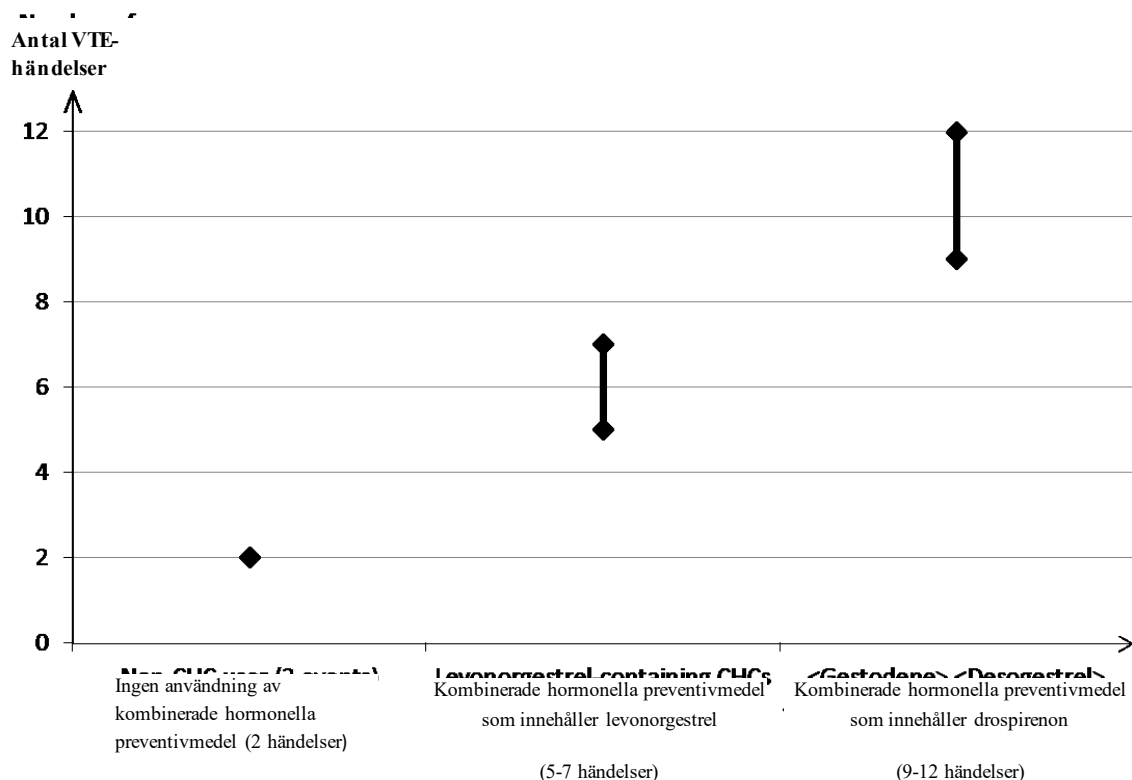
<sup>1</sup> Dessa förekomster uppskattades från samtliga epidemiologiska studiedata med hjälp av relativa risker för de olika produkterna jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

<sup>2</sup> 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

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 dödligt i 1–2 % av fallen.

### 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).

Diza är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa tromboser (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 <sup>2</sup> )	Risken ökar betydligt när BMI ökar.  Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada  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 Diza 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).	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 och ytlig tromboflebit har 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 lunge mboli)**

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

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- unilateral svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet

- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökade 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 hemoptyt
- 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 blå missfärgning av en extremitet.

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

### **Risikfaktorer för ATE**

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Diza 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 ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risken ökar betydligt när BMI ökar.  Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos ett syskon eller förälder 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.
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, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

**Symtom på ATE**

Vid symtom ska kvinnan rådas 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 papillomvirus (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 Diza 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 på ärftligt och 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 endogen depression, 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.

### **Diza innehåller laktos och natrium**

Detta läkemedel innehåller 44 mg laktos per tablett. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

### **Läkarundersökning/konsultation**

Innan användning av Diza påbörjas eller används igen ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en läkarundersökning ska utföras baserad på kontraindikationer (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombos, inklusive risken med Diza 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 hormonella preventivmedel inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

### *Minskad effekt*

Effekten av 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: Produktresuméer för andra samtidigt använda läkemedel bör konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

- Andra läkemedels effekt på Diza

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 ses redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligtvis inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen kvarstå under ca 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 tiden under pågående läkemedelsbehandling och i 28 dagar efter avslutad behandling. Om samtidigt intag av annat läkemedel fortsätter efter det att de aktiva tablettorna i blisterkartan med p-piller tagit slut, måste nästa p-pillerkarta påbörjas omedelbart och den normalt tablettfria perioden hoppas över.

##### 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, topiramid och produkter som innehåller extrakt av Johannesört (*Hypericum perforatum*).

*Ämnen med varierande effekt på kombinerade p-piller*

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

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

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd.

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare kan öka 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 0,035 mg etinylestradiol ökar plasmakoncentrationen av etinylestradiol 1,4–1,6 gånger.

- Dizas effekt 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 eller 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 personer som använder Diza byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. läkemedel med enbart gestagen eller en icke-hormonell metod) innan behandling med dessa läkemedelskombinationer kan påbörjas. Behandling med Diza kan återupptas 2 veckor efter att behandlingen med dessa läkemedelskombinationer avslutats.

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

- Övriga former av 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 laborativvärden. Genom sin svagt antimineralkortikoida aktivitet medför drospirenon en ökad aktivitet hos plasmarenin och plasma-aldosteron.

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

### Graviditet

Diza får inte användas under graviditet.

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

Bortfallsblödningar under förlängd behandling förekommer normalt inte var fjärde vecka utan mer sällan, med ända upp till 120 dagars intervall. Övriga graviditeter kan vara svåra att upptäcka. Om graviditet misstänks av någon anledning ska ett graviditetstest utföras.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Diza (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 kombinerade p-piller vanligtvis inte användas förrän kvinnan slutat amma. Små mängder av kontraktiva steroider och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken vid användning av kombinerade p-piller. Dessa mängder kan påverka barnet.

### Fertilitet

Diza 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**

### **Beskrivning av utvalda biverkningar**

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

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av drospirenon 3 mg/ etinylestradiol 0,02 mg administrerat genom en 24/4 dagars regim (YAZ):

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.

<b>Organsystem (MedDRA version 9.1)</b>	<b>vanliga (≥1/100 till &lt;1/10)</b>	<b>mindre vanliga (≥1/1 000 till &lt;1/100)</b>	<b>sällsynta (≥1/10 000 till &lt;1/1 000)</b>	<b>ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>			Candidiasis	

<b>Organsystem (MedDRA version 9.1)</b>	<b>vanliga (≥1/100 till &lt;1/10)</b>	<b>mindre vanliga (≥1/1 000 till &lt;1/100)</b>	<b>sällsynta (≥1/10 000 till &lt;1/1 000)</b>	<b>ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Anemi Trombocytemi	
<b>Immunsystemet</b>			Allergiska reaktioner	Överkänslighet Förvärrade symtom på ärftligt och förvärvat angioödem
<b>Endokrina systemet</b>			Endokrina rubbningar	
<b>Metabolism och nutrition</b>			Ökad aptit Anorexi Hyperkalemi Hyponatremi	
<b>Psykiska störningar</b>	Emotionell instabilitet	**Depression Nervositet Sömnrubbningar	Anorgasmi Insomni	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk	Yrsel Parestesi	Yrsel Skakningar	
<b>Ögon</b>			Konjunktivit Ögontorrhet Synrubbningar	
<b>Hjärtat</b>			Takykardi	
<b>Blodkärl</b>		**Migrän Åderbräck Hypertoni	Flebit Kärrubbningar Epistaxis Synkopé Venös trombo- embolism (VTE) Arteriell trombo- embolism (ATE)	
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående	Buksmärta Kräkningar Dyspepsi Väderspänningar Gastrit Diarré	Förstorad buk Gastrointestinala störningar Gastrointestinal mättnadskänsla Hiatus hernia Oral candidiasis Förstopning Muntorrhet	
<b>Lever och gallvägar</b>			Gallsmärta Kolecystit	

<b>Organsystem (MedDRA version 9.1)</b>	<b>vanliga (≥1/100 till &lt;1/10)</b>	<b>mindre vanliga (≥1/1 000 till &lt;1/100)</b>	<b>sällsynta (≥1/10 000 till &lt;1/1 000)</b>	<b>ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Acne Pruritus Utslag	Kloasma Eksem Alopeci Dermatitis acneiform Torr hud Erytema nodosum Hypertrikos Hudstörningar Hudbristningar Kontaktdermatit Ljuskänslig dermatit Hudtumörer	Erytema multiforme
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>		Ryggsmärta Smärta i extremiteter Muskelkramper		
<b>Reproduktionsorga n och bröstkörtel</b>	Bröstmärta Metrorragi *Amenorré	Vaginal candidiasis Bäckensmärta Brösthörning 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	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstäl let</b>		Asteni Ökad svettning Ödem (generaliserat ödem, perifert ödem, ansiktsödem)	Sjukdomskänsla	
<b>Undersökningar</b>		Viktökning	Viktminskning	

\* oregelbundna blödningar avtar oftast vid fortsatt behandling

\*\* Biverkningar som rapporterats som vanliga i kliniska studier för drospirenon 3 mg – etinylestradiol 0,02 mg administrerat genom en flexibel regim i upp till 120 dagar.

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

Särskilda varningar och försiktighet för användning vid:

- 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 erytematosus, 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.

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 av 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.

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Det finns hittills inga erfarenheter från överdosering med Diza. Baserat på allmänna erfarenheter av orala kombinations-p-piller, är de symtom som kan tänkas uppträda vid överdos av aktiva tabletter illamående, kräkningar och 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.

Drospirenon 3 mg och etinylestradiol 0,02 mg administrerat genom en traditionell 24/4 dagars regim (24 aktiva tabletter följt av en 4 dagars lång hormonfri period) visade ett 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)

Kliniska studier på kombinationen drospirenon 3 mg / etinylestradiol 0,02 mg administrerat genom en flexibel regim i upp till 120 dagar, kalkylerades följande pearl-index för metodmisslyckande: 0,59 (övre tvåsidig 95 % konfidensgräns: 1,22). Övergripande pearl-index (metodmisslyckande + patientmisslyckande): 0,63 (övre tvåsidig 95 % konfidensgräns: 1.24)

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

Diza är ett oralt kombinerat preventivmedel som innehåller 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 Diza ger en svagt antimineralkortikoid effekt.

Diza är ett kombinerat p-piller med frivillig, anpassningsbar förlängd användningsregim baserat på det konventionella kombinerade hormonella preventivmedlet drospirenon 3 mg – etinylestradiol 0,02 mg (24/4 regim; Yaz®). Det minsta sammanhängande tablettintaget är 24 dagar och längden på tablettuppehållet är 4 dagar.

En öppen, randomiserad multicenterstudie med parallella grupper (EU/Kanada) som jämförde drospirenon 3 mg / etinylestradiol 0,02 mg i en anpassningsbar regim i upp till 120 dagar med drospirenon 3 mg / etinylestradiol 0,02 mg administrerat i en konventionell 24/4 regim visade att den anpassningsbara regimen, när den användes för att åstadkomma maximal längd för blödningsfria perioder, reducerade det totala antalet blödningsdagar (under och mellan menstruationer) från i medeltal 66 dagar (24/4 regim) till i medeltal 41 dagar (anpassningsbar regim).

Två multicenter, dubbelblindade, randomiserade, placebokontrollerade studier har utförts för att utvärdera effektivitet och säkerhet av drospirenon 3 mg / etinylestradiol 0,02 mg administrerat genom en 24/4 dagars regim hos kvinnor med måttlig acne vulgaris.

Efter sex månaders behandling gav drospirenon 3 mg / etinylestradiol 0,02 mg administrerat genom en 24/4 dagars regim 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 bedömningskala (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 inte av samtidigt födointag.

### Distribution

Efter oral tillförelse 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 fria steroider. 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 laktoringen, och 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat. Båda dessa metaboliter bildas 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.

### Elimination

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 (kreatininclearance CLcr 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 (CLcr 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 mildt 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.

## Elimination

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 1,5 till 2,3.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Effekterna av drospirenon och etinylestradiol hos laboratedjur 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 Diza-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**

*Tablettkärna:*

- Laktosmonohydrat
- pregelatiniserad stärkelse (majs)
- Magnesiumstearat (E470b)
- Povidon K-30 (E1201)
- Kroskarmellosnatrium
- Polysorbat 80

*Filmdragering, tablett:*

- Polyvinylalkohol
- Makrogol 3350
- Talk (E553b)
- Titandioxid (E171)
- Röd järnoxid (E172)
- Gul järnoxid (E172)
- Svart järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister innehållande 24 filmdragerade tabletter per tablettkarta.

1 tablettkarta eller 5 tablettkartor i en kartong. Varje kartong innehåller totalt 24 eller 120 tabletter.

Varje kartong med Diza innehåller sju (1x7) eller 35 st. (5x7) klisterlappar med veckans sju dagar tryckta på dem.

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

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3). Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras 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**

33348

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

19.1.2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

7.12.2022