

VALMISTEYHTEENVETO

Diza 0,02 mg / 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diza 0,02 mg / 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,02 mg etinyliestradiolia 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 laskimotromboemolian (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 tabletiton jakso, joka käynnistää tyhjennysvuodon. Tämä vähentää vuodon kokonaiskestoa.

Tabletiton jakso

Tabletiton 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 tablettittoman jakson aikana esiintyy yleensä vuotoa eikä se välttämättä ole päättynyt ennen seuraavan tablettikierron aloittamista.

Kunkin neljän päivän tablettittoman 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 tablettittoman jakson ja halutessaan jatkaa tablettien ottoa aina 120. päivään saakka.

Ei lainkaan neljän päivän tabletitonta jaksoa joustavan vaiheen aikana

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

Tablettien ottaminen pakollisen vaiheen aikana

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

Uusi läpipainopakkauskotelo 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.

- Vaihto hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari)

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

- Vaihto 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 injektiopäivänä). Kaikissa näissä tapauksissa tulee kuitenkin käyttää lisäehkäisyä jotain 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 tabletin 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, joita hän unohti tablettia. Tämän jälkeen aloitetaan uusi Diza-tablettikierron.

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

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä

Vaikkeiden 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.

Eritysisryhmiä koskevat lisätiedot

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät

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 ritonaviirin yhdistelmää sekä dasabuviiria tai glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 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 neuvota 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 harkitsevan 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, kehittyi VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä).

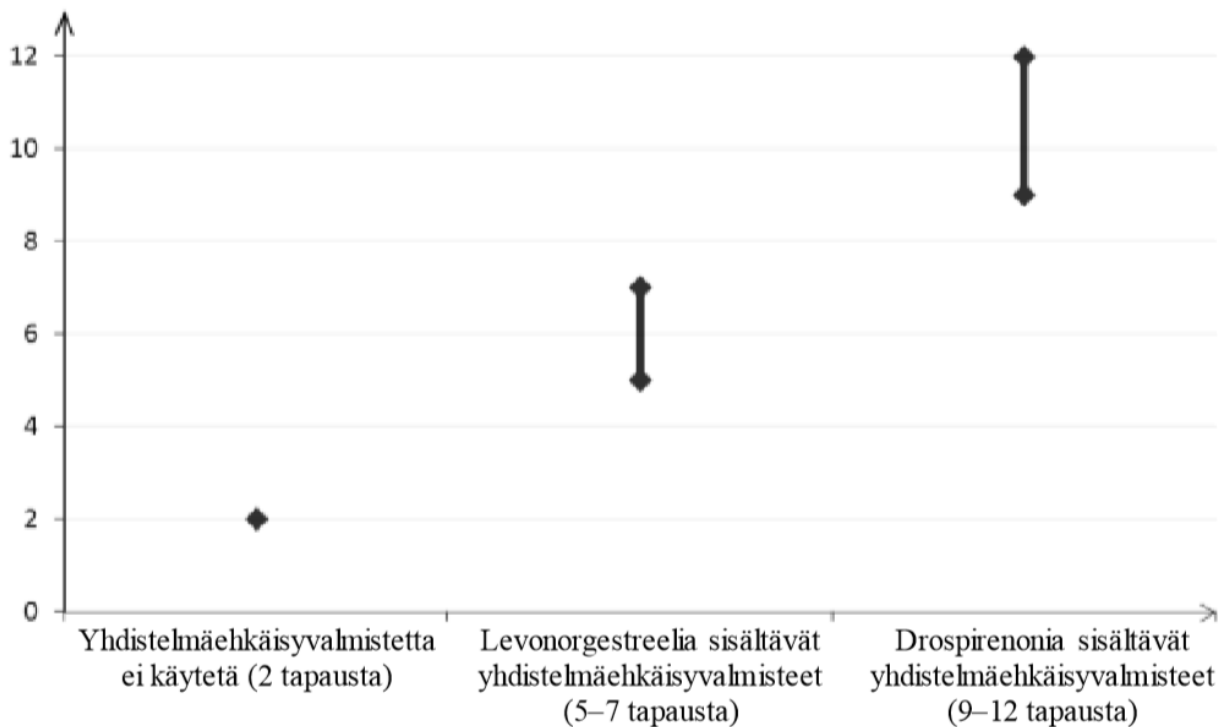
Arviolta noin 9 - 12 naisella¹ 10 000:sta, jotka käyttävät drospirenonia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyi VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on noin 6².

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).

Lasikimotromboembolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien lasikimotromboembolisten 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).

Taulukko: Lasikimotromboembolian riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
-------------	-----------

¹ Ilmaantuvuus arvioitiin kaikista epidemiologisista tutkimustuloksista vertaamalla eri valmisteiden suhteellisia riskejä levonorgestreelia sisältäviin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin.

² 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.

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma	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.
Huomaa: Väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä.	
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.

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

Laskimotromboembolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

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

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

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

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

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

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

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

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käytäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehotettava käyttämään jotakin muuta ehkäisy menetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston häirtä tapahtumiin 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 merkitsevää, 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.

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

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot 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 etinyyliestradiolia) 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.

Maksäläiskä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksäläiskien 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 harvinainen 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”.

ALAT-arvojen kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat hepatiitti C -virusinfektion hoitoon ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviriin yhdistelmää sisältävää lääkevalmistetta sekä dasabuviiria yhdessä ribaviiriin kanssa tai ilman, transaminaasiarvot (ALAT) kohosivat yli 5-kertaisiksi normaaliarvoihin (upper limit of normal, ULN) nähden merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä valmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita). Lisäksi myös glekapreviirillä/pibrentasviirillä hoidetuilla potilailla havaittiin ALAT-arvon nousua naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä, kuten yhdistelmäehkäisyvalmisteita (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

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 kestävän 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 tabletittoman 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 lääkeshoidon päätyttyä.

Lyhytaikainen hoito

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

Pitkäaikainen hoito

Naisille, jotka pitkäaikaisesti käyttävät entsyymejä indusoivia 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 moniannostuskokeessa 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* -yhteisvaikutusotukimusten (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

Samanaikainen käyttö lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria yhdessä ribaviriinin tai glekapreviirin/pibrentasviirin kanssa tai ilman, saattaa lisätä ALAT-arvon nousun riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).. Diza-valmisteen käyttäjien onkin siirryttävä käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää (esim. pelkkää progestiinia sisältävää ehkäisyä tai hormonitonta ehkäisyä) ennen

tällaisen yhdistelmälääkityksen käytön aloittamista. Diza-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua tällaisen yhdistelmälääkityksen 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

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, kantajaproteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiainevaihdunnan 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 / etinyyliestradioli 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	
Psyykkiset häiriöt	Mielialan ailahtelu	**Masennus Hermostuneisuus Uneliaisuus	Anorgasmia Unettomuus	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Parestesia	Kiertohuimaus Vapina	
Silmät			Konjunktiviitti Silmien kuivuus Silmien häiriöt	
Sydän			Takykardia	
Verisuonisto		**Migreeni Suonikohjut Korkea verenpaine	Flebiitti Verisuoniin liittyvät häiriöt Epistaksis Synkopee Laskimotromboembolia Valtimotromboembolia	

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)
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Vatsakipu Oksentelu Dyspepsia Ilmavaivat Gastriitti Ripuli	Suurentunut vatsa Ruoansulatuskanavan häiriöt Ruoansulatuskanavan kylläisyydentunne Hiatus tyrä 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		
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 / etinyyliestradioli 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”:

- Laskimotromboemبولiset tapahtumat
- Valtimotromboemبولiset 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, hemolyttis-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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*.

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 työillä myös ennen kuukautisten alkamista, jos he vahingossa ottavat tätä lääkevalmistetta. Antidoottia ei ole ja hoito on oireenmukaista.

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'n 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 -valmisteeseen (antotapa 24/4; Yaz®). Toisin sanoen tabletteja otetaan keskeytyksettä vähintään 24 päivän ajan ja tabletiton 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 -valmisteeseen. 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 lumelääkeryhmässä 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 metabolinen 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.

Erytispotilasryhmät

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 kortikosteroidoja 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 kumuloiduu noin 1,5 - 2,3-kertaiseksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laboratorioeläimillä drospirenonin ja etinyyliestradiolin vaikutukset rajoittuivat 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 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

09.11.2021