

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diza 28 0,03 mg/3 mg 28 filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Gule tabletter (virkosomme tabletter):

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,03 mg etinyløstradiol og 3 mg drospirenon. Hjelpstoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 62 mg laktosemonohydrat.

Hvite tabletter (placebotabletter):

Tablettene inneholder ingen virkestoffer.

Hjelpstoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 89,5 mg laktose, vannfri. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Virkosomme tabletter: Gule, runde, filmdrasjerte tabletter.

Placebotabletter: Hvite, runde, filmdrasjerte tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Antikonsepsjon

Beslutningen om å forskrive Diza 28 bør være basert på den enkelte kvinnes nåværende risikofaktorer, spesielt risikofaktorer for venøs tromboembolisme og hvordan risikoen for venøs tromboembolisme med Diza 28 er sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hvordan man tar Diza 28

Tablettene må tas hver dag på omtrent samme tidspunkt, om nødvendig med litt væske, i den rekkefølgen som er vist på blisterbrettet. Tablettene skal tas kontinuerlig. 1 tablett tas daglig i 28 etterfølgende dager. Hvert påfølgende brett påbegynnes dagen etter siste tablett fra forrige brett. En bortfallsblødning starter vanligvis på dag 2-3 etter at placebotablettene er påbegynt (siste rad) og stanser kanskje ikke før neste brett er påbegynt.

Hvordan man starter med Diza 28

- Dersom ikke hormonell antikonsepsjon er brukt (de siste måneder)

Første tablett skal tas på dag 1 av kvinnens naturlige syklus (dvs. på menstruasjonsblødningens første dag).

- Ved bytte fra antikonseptiva med en kombinasjon av hormoner (kombinasjonspillen, vaginalring eller transdermalt plaster)

Kvinnen bør helst starte med Diza 28 dagen etter at hun tok siste virksomme tablett (den siste tablett som inneholdt virkestoffer) av sin forrige kombinasjonspille, og senest dagen etter den vanlige tablettfrie perioden (eller perioden med placebotabletter) med sin forrige kombinasjonspille. Dersom kvinnen har brukt vaginalring eller transdermalt plaster, bør hun helst starte med <DRSP/EE> den dagen ringen/plasteret fjernes, og senest den dagen neste ring/plaster skulle blitt tatt i bruk.

- Bytte fra metode med kun progestogen (minipille, injeksjon, implantat) eller fra et progestogen-frisettende intrauterint system (IUS/spiral)

Kvinnen kan bytte fra minipillen hvilken som helst dag (fra implantat eller IUS på den dagen det fjernes, fra injeksjon på den dagen neste injeksjon skulle blitt satt), men bør i alle disse tilfellene rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg de første 7 dagene hun tar tablettene.

- Etter abort i første trimester

Kvinnen kan starte umiddelbart. Da behøver hun ikke bruke annen antikonsepsjon i tillegg.

- Etter fødsel eller abort i andre/tredje trimester

Kvinnen bør rådes til å starte på dag 21 til 28 etter fødsel eller abort i andre/tredje trimester. Dersom hun starter senere, bør kvinnen rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg de første 7 dagene. Dersom hun allerede har hatt samleie, skal graviditet være avkreftet før hun begynner å bruke kombinasjonspillen. Eventuelt kan kvinnen vente til neste menstruasjonsperiode.

For ammende kvinner, se pkt. 4.6.

Veiledning ved glemte tabletter

Glemte tabletter fra siste rad på brettet, er placebotabletter og kan sees bort fra. De bør imidlertid kastes for å unngå at fasen med placebotabletter uforvarende blir forlenget.

Følgende råd angår kun glemte virksomme tabletter (rad 1-3 på brettet):

Dersom det er **mindre enn 12 timer** siden tablett skulle vært tatt, er ikke beskyttelsen redusert. Kvinnen skal ta tablett så snart hun kommer på det og ta neste tablett til vanlig tid.

Dersom det er **mer enn 12 timer** siden tablett skulle vært tatt, kan beskyttelsen være redusert. De følgende to grunnregler kan følges ved glemte tabletter:

1. Tablettbruken må aldri avbrytes i mer enn 7 dager
2. 7 dagers uavbrutt tablettbruk er nødvendig for å oppnå adekvat suppresjon av hypotalamus-hypofyse-ovarie-aksen.

På bakgrunn av dette kan følgende råd gis for daglig praksis:

- **Uke 1**

Brukeren skal ta den sist glemte tabletten så snart hun kommer på det, selv om det betyr at hun må ta to tabletter på en gang. Deretter skal hun fortsette å ta tablettene til vanlig tidspunkt. I tillegg bør en barrieremetode som kondom brukes de neste 7 dagene. Dersom kvinnen har hatt samleie i løpet av de 7 foregående dagene, bør muligheten for graviditet vurderes. Jo flere tabletter som er glemt og jo nærmere det er fasen med placebotabletter, desto høyere er risikoen for graviditet.

- **Uke 2**

Brukeren skal ta den sist glemte tabletten så snart hun kommer på det, selv om det betyr at hun må ta to tabletter på en gang. Deretter skal hun fortsette å ta tablettene til vanlig tidspunkt. Dersom kvinnen har tatt tablettene korrekt de 7 siste dagene før hun glemte en tablett, er det ikke nødvendig med ekstra antikonsepsjon. Dersom hun har glemt mer enn 1 tablett, bør imidlertid kvinnen rådes til å bruke ekstra antikonsepsjon i 7 dager.

- **Uke 3**

Risikoen for redusert beskyttelse er overhengende på grunn av den kommende 7-dagers fasen med placebotabletter. Ved å justere bruken av tablettene kan redusert beskyttelse likevel forebygges. Dersom ett av de to følgende alternativer følges, er det ikke nødvendig å bruke ekstra antikonsepsjon, forutsatt at kvinnen har tatt alle tabletter korrekt de siste 7 dagene før hun glemte tabletten. Dersom dette ikke er tilfellet, bør hun følge det første av disse to alternativene og bruke ekstra antikonsepsjon også de neste 7 dagene.

- 1 Brukeren skal ta den sist glemte tabletten så snart hun kommer på det, selv om det betyr at hun må ta to tabletter på én gang. Hun fortsetter så med å ta tabletter til vanlig tidspunkt inntil de virksomme tablettene er oppbrukt. De 7 tablettene fra siste rad (placebotabletter) må kastes. Neste blisterbrett påbegynnes med én gang. Brukeren vil sannsynligvis ikke få en bortfallsblødning før etter at alle virksomme tabletter på det andre brettet er oppbrukt, men hun kan oppleve spotting eller gjennombruddsblødning på dager hun tar tabletter.
- 2 Kvinnen kan også rådes til ikke å ta flere virksomme tabletter fra det blisterbrettet som er i bruk. Hun skal deretter ta tabletter fra siste rad (placebotabletter) i opptil 7 dager, inkludert de dagene hun glemte tabletten, og så fortsette med neste blisterbrett.

Dersom kvinnen har glemt å ta tabletter og deretter ikke får noen bortfallsblødning i fasen med placebotabletter, bør muligheten for graviditet vurderes.

Råd ved gastrointestinale forstyrrelser

Ved kraftige gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. oppkast eller diaré) kan det hende at absorpsjonen ikke er fullstendig, og ekstra antikonsepsjon bør brukes. Dersom kvinnen kaster opp innen 3-4 timer etter at hun tok en tablett, bør en ny tablett (erstatningstablett) tas så snart som mulig. Den nye tabletten skal om mulig tas innen 12 timer fra det klokkeslettet hun vanligvis tar tablettene. Dersom det går mer enn 12 timer, gjelder rådene under pkt. 4.2 "Veiledning ved glemte tabletter". Dersom kvinnen ikke ønsker å endre sitt vanlige system, må hun ta den/de ekstra tabletten(e) fra et annet blisterbrett.

Hvordan utsette en bortfallsblødning

For å utsette en bortfallsblødning kan kvinnen fortsette med et nytt blisterbrett med Diza 28 uten å ta placebotablettene på det forrige brettet. Bortfallsblødningen kan utsettes så lenge hun ønsker, inntil de virksomme tablettene på det andre brettet er oppbrukt. Under utsettelsen kan kvinnen oppleve gjennombruddsblødning eller spotting. Vanlig bruk av Diza 28 gjenopptas etter fasen med placebotabletter.

For å forskyve blødningen til en annen ukedag enn den dagen kvinnen er vant med fra sitt nåværende system, kan hun rådes til å forkorte den kommende fasen med placebotabletter med så mange dager hun ønsker. Jo kortere periode, desto høyere er risikoen for at hun ikke får en bortfallsblødning og for at hun vil oppleve gjennombruddsblødning og spotting ved bruk av det neste brettet (akkurat som ved utsettelse av en bortfallsblødning).

Tilleggsinformasjon om spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Diza 28 er kun indisert etter menarke. Basert på epidemiologiske data innsamlet fra mer enn 2000 unge kvinner under 18 år, finnes det ingen data som tyder på at sikkerhet og effekt i denne unge aldersgruppen er ulik det som er kjent hos kvinner over 18 år.

Eldre

Diza 28 er ikke indisert etter overgangsalderen.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Diza 28 er kontraindisert hos kvinner med alvorlige leversykdommer (se pkt. 4.3 og 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Diza 28 er kontraindisert hos kvinner med alvorlig nyreinsuffisiens eller akutt nyresvikt (se pkt. 4.3 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler skal ikke brukes ved følgende tilstander.

Skulle noen av tilstandene vises for første gang under bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, bør produktet seponeres umiddelbart.

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Forekomst av eller risiko for venøs tromboembolisme
 - Venøs tromboembolisme – nåværende venøs tromboembolisme (på antikoagulerende midler) eller tidligere (f.eks. dyp venetrombose eller lungeemboli)
 - Kjent arvelig eller tilegnet predisposisjon for venøs tromboembolisme, f.eks. APC- resistens (inkludert Faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
 - Omfattende kirurgi med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
 - En høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av tilstedeværelsen av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
- Forekomst av eller risiko for arteriell tromboembolisme
 - Arteriell tromboembolisme – nåværende arteriell tromboembolisme, tidligere arteriell tromboembolisme (f.eks. hjerteinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulær sykdom – nåværende slag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk attack, TIA)

- Kjent areditær eller tilegnet predisposisjon for arteriell tromboembolisme, for eksempel hyperhomocysteinemi og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupusantikoagulanter)
- Migrene med fokale nevrologiske symptomer i anamnesen
- En høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere enn én risikofaktor (se pkt. 4.4) eller på grunn av tilstedeværelse av én alvorlig risikofaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
 - alvorlig hypertensjon

- alvorlig dyslipoproteinemi
- Alvorlig leversykdom, foreliggende eller i anamnesen, såfremt leververdiene ikke er blitt normale igjen
- Alvorlig nyreinsuffisiens eller akutt nyresvikt
- Levertumor (benign eller malign), foreliggende eller i anamnesen
- Kjente eller antatte maligniteter som påvirkes av kjønns hormoner (f.eks. i genitalia eller bryster)
- Udiagnostisert vaginalblødning

Diza 28 er kontraindisert ved samtidig bruk av legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, og dasabuvir, legemidler som inneholder glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene som er nevnt over, er til stede, bør egnethet av Diza 28 diskuteres med kvinnen.

Ved forverring eller første forekomst av noen av disse tilstandene eller risikofaktorer skal kvinnen kontakte legen sin. Legen skal da avgjøre om bruk av Diza 28 skal seponeres.

Ved tilfeller av mistenkt eller bekreftet venøs tromboembolisme eller arteriell tromboembolisme, skal bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler seponeres. Ved tilfeller der behandling med antikoagulanter er igangsatt skal passende alternative prevensjonsmetoder initieres på grunn av antikoagulantbehandlingsens teratogenisitet (kumariner).

Sirkulasjonsforstyrrelser

Risiko for venøs tromboembolisme

Bruk av alle typer kombinerte hormonelle prevensjonsmidler innebærer økt risiko for venøs tromboembolisme sammenlignet med ingen bruk. **Produkter som inneholder levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron er forbundet med lavest risiko for venøs tromboembolisme. Andre produkter som Diza 28 kan ha opptil to ganger så høy risiko for venøs tromboembolisme. Beslutningen om å bruke andre produkter enn de med lavest risiko for venøs tromboembolisme må kun tas etter å ha diskutert dette med kvinnen for å sikre at hun forstår risikoen for venøs tromboembolisme med Diza 28, hvordan nåværende risikofaktorer påvirker denne risikoen og at risikoen for venøs tromboembolisme er høyest det første året. Dokumentasjon viser også at risikoen er økt når bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler gjenopptas etter en pause på 4 uker eller mer.**

Hos kvinner som ikke bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler og som ikke er gravide, vil cirka 2 av 10 000 utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Hos hver enkelt kvinne kan imidlertid risikoen være langt høyere avhengig av underliggende risikofaktorer (se under).

Det er anslått at ca. 9-12¹ av 10 000 kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder drospirenon, vil utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Til

¹

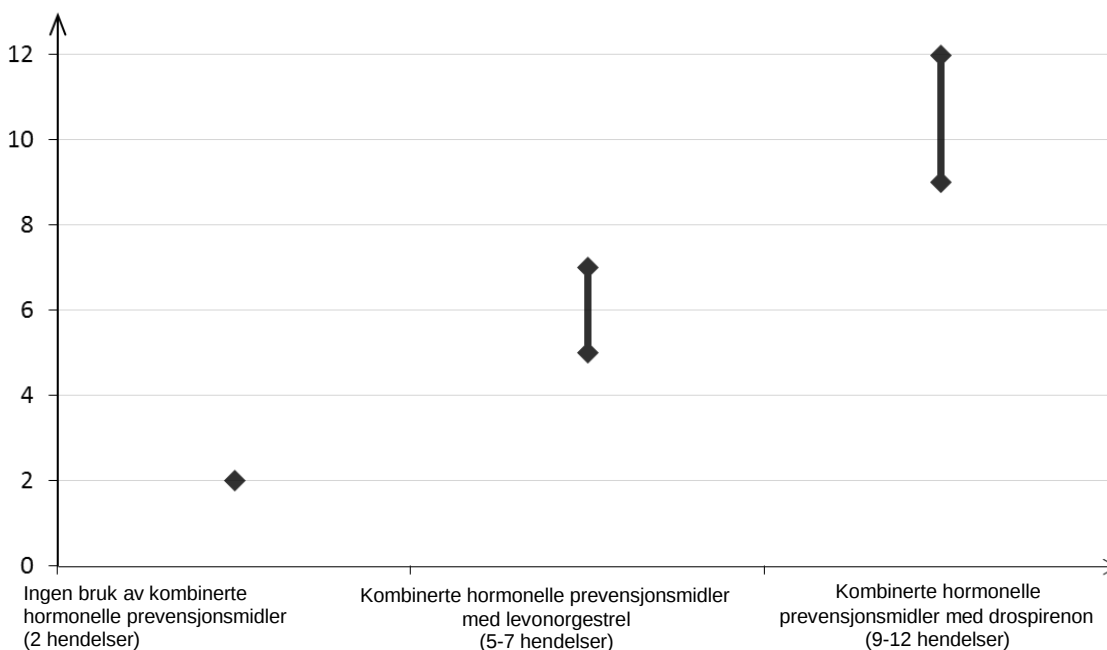
sammenligning er det cirka 6² kvinner ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel.

I begge tilfellene er antall tilfeller av venøs tromboembolisme per år lavere enn antallet som er forventet ved graviditet eller i post partum-perioden.

Venøs tromboembolisme kan være dødelig i 1-2 % av tilfellene.

Antall VTE-hendelser per 10 000 kvinner i løpet av ett år

Antall
VTE-hendelser



I ekstremt sjeldne tilfeller er det rapportert at trombose har inntruffet i andre blodårer, f.eks. i vener og arterier i leveren, mesenteriet, nyrer eller i retina hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risiko ved venøs tromboembolisme hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan øke betraktelig hos en kvinne med ytterligere risikofaktorer, spesielt hvis det er flere enn én risikofaktor til stede (se tabell).

Diza 28 er kontraindisert hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor som gir henne høy risiko for venøs trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at økt risiko er større enn summen av de enkelte faktorene – i slike tilfeller må kvinnens totale risiko for venøs

¹ Disse insidensene ble estimert ut fra alle de epidemiologiske studiedataene ved bruk av relativ risiko for de ulike produktene sammenlignet med kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel.

² Midtpunktet i området 5–7 per 10 000 kvinner/år basert på relativ risiko for kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel versus ingen bruk på cirka 2,3- til 3,6

tromboembolisme tas i betraktning. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig med økende BMI Dette er spesielt viktig å ta hensyn til dersom andre risikofaktorer også er til stede.
Langvarig immobilisering, omfattende kirurgi, all kirurgi som omfatter bein eller bekken, nevrokirurgi eller store traumer Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise >4 timer kan også være en risikofaktor for venøs tromboembolisme, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer	I slike situasjoner anbefales det å seponere bruk av p-piller (minst 4 uker før eventuell planlagt kirurgi) og ikke gjenoppta bruk før 2 uker etter fullstendig remobilisering. Andre prevensjonsmetoder skal brukes for å unngå utilsiktet graviditet. Antitrombotisk behandling skal vurderes dersom Diza 28 ikke er seponert i forkant.
Positiv familiehistorie (venøs tromboembolisme hos søsken eller foreldre spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder)	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for rådgivning før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas
Andre medisinske tilstander forbundet med venøs tromboembolisme	Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom
Økende alder	Spesielt eldre enn 35 år

Det er ikke enighet om rollen åreknuter og overfladisk tromboflebitt har for oppstart eller forverring av venetrombose.

Den økte risikoen for tromboembolisme ved graviditet og spesielt de første seks ukene av post-partum-perioden må vurderes (for informasjon om “Graviditet og amming”, se pkt. 4.6).

Symptomer på venøs tromboembolisme (dyp venetrombose og lungeemboli)

Ved forekomst av symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere helsepersonell om bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på dyp venetrombose kan omfatte:

- unilateral hevelse i beinet og/eller foten eller langs en vene i beinet
- smerte eller ømhet i beinet som, i noen tilfeller, kan merkes i oppreist stilling eller under gange
- økt varmek følelse i det aktuelle beinet. Rød eller misfarget hud på beinet.

Symptomer på lungeemboli kan omfatte:

- plutselig, og uforklarlig kortpustethet eller rask pust
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse
- sterke brystmerter
- alvorlig ørhet eller svimmelhet
- rask eller uregelmessig hjerterytme.

Noen av disse symptomene (f.eks. kortpustethet og hoste) er ikke-spesifikke og kan mistolkes som vanlige eller mindre alvorlige hendelser (f.eks. luftveisinfeksjoner).

Andre tegn på vaskulær okklusjon kan omfatte: plutselige smerter, hevelse og lett blå misfarging av en ekstremitet.

Dersom okklusjon forekommer i øyet, kan symptomene strekke seg fra tåkesyn uten smerter til utvikling av synstap. I enkelte tilfeller kan synstap oppstå nesten umiddelbart.

Risiko for arteriell tromboembolisme

Epidemiologiske studier har vist at bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan være forbundet med økt risiko for arteriell tromboembolisme (hjerteinfarkt) eller cerebrovaskulære hendelser (f.eks. transitorisk iskemisk attack, slag). Arterielle tromboemboliske hendelser kan være dødelige.

Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme

Hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler øker risikoen for arterielle tromboemboliske komplikasjoner eller en cerebrovaskulær hendelse dersom risikofaktorer (se tabell) er til stede. Diza 28 er kontraindisert dersom en kvinne har én alvorlig risikofaktor eller flere risikofaktorer for arteriell tromboembolisme som gir henne høy risiko for arteriell trombose (se pkt. 4.3). Dersom en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at den økte risikoen er større enn summen av enkeltfaktorene – i slike tilfeller bør kvinnens totale risiko tas i betraktning. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme

Risikofaktor	Kommentar
Økende alder	Spesielt eldre enn 35 år
Røyking	Kvinner bør rådes til ikke å røyke dersom de ønsker å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner eldre enn 35 år som fortsetter å røyke, bør sterkt oppfordres til å

	bruke andre prevensjonsmetoder.
Hypertensjon	
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig med økende BMI Dette er spesielt viktig å ta hensyn til dersom andre risikofaktorer også er til stede
Positiv familiehistorie (arteriell tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder).	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for rådgivning før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas
Migrene	Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene under bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (som kan være forløper for en cerebrovaskulær hendelse) kan være en grunn til umiddelbar seponering
Andre medisinske tilstander forbundet med uønskede vaskulære hendelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og forkammerflimmer, dyslipoproteinanemi og systemisk lupus erythematosus.

Symptomer på arteriell tromboembolisme

Ved forekomst av symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere om at hun bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på cerebrovaskulær hendelse kan omfatte:

- plutselig nummenhet eller svekkelse i ansiktet, armen eller beinet, spesielt på én side av kroppen
- plutselige vanskeligheter med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig forvirring, problemer med å snakke eller å forstå
- plutselige problemer med å se på det ene eller begge øynene
- plutselig, alvorlig eller langvarig hodepine uten kjent årsak
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall.

Forbigående symptomer antyder at hendelsen er et transitorisk iskemisk angrep (TIA).

Symptomer på hjerteinfarkt kan omfatte:

- smerter, ubehag, følelse av trykk, tyngde, press eller fullhet i brystet, armen eller under brystbeinet
- ubehag som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen, magen
- følelse av å være mett, ha fordøyelsesproblemer eller kvalningsfølelse
- svette, kvalme, oppkast eller svimmelhet

- ekstrem svekkelse, angst eller kortpustethet
- raske eller uregelmessige hjerteslag.

Svulster

I noen epidemiologiske studier er det rapportert økt risiko for kreft i livmorhalsen hos kvinner som har brukt kombinasjonspiller i > 5 år, er rapportert i noen epidemiologiske studier, men det er uenighet om i hvilken grad dette funnet kan tilskrives effekter av seksualatferd og andre faktorer som humant papillomvirus (HPV).

Fra en metaanalyse av 54 epidemiologiske studier er det rapportert om en svakt økt relativ risiko (RR = 1,24) for diagnosen brystkreft hos kvinner som bruker kombinasjonspiller. Den økte risikoen synker gradvis i løpet av de første 10 år etter seponering av kombinasjonspillen. Siden brystkreft forekommer sjeldent hos kvinner under 40 år, er det økte antallet brystkreftdiagnoser hos kvinner som bruker eller nylig har brukt kombinasjonspiller, lite i forhold til den totale risiko for brystkreft. Disse studiene viser ingen evidens for kausalitet. Det observerte mønsteret for økt risiko kan skyldes tidligere brystkreftdiagnose hos brukere av kombinasjonspiller, biologiske effekter av kombinasjonspiller eller en kombinasjon av disse årsakene. Brystkreft som blir diagnostisert hos personer som bruker/har brukt kombinasjonspiller, synes å være mindre klinisk fremskreden enn kreft som blir diagnostisert hos ikke-brukere.

Sjeldne tilfeller av benign levertumor, og enda sjeldnere tilfeller av malign levertumor, er rapportert hos brukere av kombinasjonspiller. I isolerte tilfeller har slike svulster ført til livstruende intra-abdominal blødning. En levertumor bør tas i betraktning som differensialdiagnose når kvinner som bruker kombinasjonspiller, får kraftig smerte i øvre abdomen, leverforstørrelse eller tegn på intra-abdominal blødning.

Ved bruk av høydoserte kombinasjonspiller (50 µg etinyløstradiol) er risikoen for endometriekreft og eggstokkreft redusert. Hvorvidt dette også gjelder ved bruk av lavdoserte kombinasjonspiller, er ikke fastslått.

Andre tilstander

Progestogenkomponenten i Diza 28 er en aldosteronantagonist med kaliumsparende egenskaper. I de fleste tilfeller forventes ikke økt kaliumnivå. I en klinisk studie ble det imidlertid observert en svak, men ikke signifikant, økning i kaliumnivåer ved inntak av dospirenon hos pasienter som hadde lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon og samtidig brukte kaliumbesparende legemidler. Det anbefales derfor å sjekke serumkalium under første behandlingssyklus hos pasienter som før behandling har serumkalium i øvre normalområde samt nyreinsuffisiens, og spesielt ved samtidig bruk av kaliumsparende legemidler. Se også pkt. 4.5.

Kvinner med hypertriglyseridemi eller en arvelig betinget historie med dette, kan ha økt risiko for pankreatitt ved bruk av kombinasjonspiller.

Lett forhøyet blodtrykk er rapportert hos mange kvinner som bruker kombinasjonspiller, men klinisk relevant økning forekommer sjeldent. Kun i disse sjeldne tilfellene er umiddelbar seponering av kombinasjonspiller berettiget. Dersom en kvinne som har hypertensjon begynner å bruke kombinasjonspiller og får konstant forhøyet blodtrykk eller signifikant forhøyet blodtrykk og ikke responderer tilstrekkelig på antihypertensiv behandling, må kombinasjonspillen seponeres. Hvis det betraktes som forsvarlig, kan bruken av kombinasjonspillen gjenopptas dersom normotensive verdier oppnås ved bruk av antihypertensiv behandling.

Følgende tilstander er rapportert å oppstå eller forverres under både graviditet og bruk av kombinasjonspiller, men det er ikke bevist at det har sammenheng med bruk av kombinasjonspiller: ikterus og/eller pruritt relatert til kolestase; gallesten; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hemolytisk-uremisk syndrom; Sydenhams chorea; herpes gestationis; otosklerose-relatert hørselstap.

Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvet angioødem. Akutt eller kronisk forstyrret leverfunksjon kan nødvendiggjøre seponering av kombinasjonspillen inntil leververdiene er normale igjen. Ved tilbakefall av kolestatisk ikterus og/eller kolestase-relatert pruritt som tidligere har forekommet under graviditet eller tidligere bruk av kjønnshormoner, må kombinasjonspillen seponeres.

Selv om kombinasjonspiller kan ha en effekt på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, er det ingen evidens for at det er nødvendig å endre behandlingsregimet hos diabetikere som bruker lavdose kombinasjonspiller (< 0,05 mg etinyløstradiol). Kvinner med diabetes bør imidlertid følges nøye, spesielt den første tiden etter at hun har begynt å bruke kombinasjonspiller.

Forverring av endogen depresjon, epilepsi, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt er rapportert ved bruk av kombinasjonspiller.

Kloasma kan forekomme i noen tilfeller, spesielt hos kvinner med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinner med tendens til kloasma, bør unngå eksponering for sollys eller ultrafiolett stråling mens de bruker kombinasjonspiller.

Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og selvmord. Kvinner bør rådes til å kontakte lege ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før igangsetting eller gjenopptak av Diza 28 bør en fullstendig anamnese (inkludert familieanamnese) innhentes og graviditet må utelukkes. Blodtrykket bør måles og en fysisk undersøkelse bør gjennomføres veiledet av kontraindikasjonene (se pkt. 4.3) og advarslene (se pkt. 4.4). Det er viktig å gjøre kvinnen oppmerksom på informasjonen om venøs og arteriell trombose, inkludert risiko ved bruk av Diza 28 sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, symptomer på venøs tromboembolisme og arteriell tromboembolisme, kjente risikofaktorer og tiltak dersom trombose mistenkes.

Kvinnen bør også oppfordres til å lese pakningsvedlegget nøye og å følge rådene som gis der. Undersøkelsenes hyppighet og innhold bør være basert på etablerte retningslinjer og tilpasses hver enkelt kvinne.

Kvinnen bør informeres om at hormonelle prevensjonsmidler ikke beskytter mot HIV-infeksjon (AIDS) og andre seksuelt overførbare sykdommer.

Redusert effekt

Effekten av kombinasjonspiller kan bli redusert dersom f.eks. en virksom tablett glemmes (se pkt. 4.2), ved gastrointestinale forstyrrelser (se pkt. 4.2) eller ved samtidig bruk av andre legemidler (se pkt. 4.3 og 4.5).

Redusert sykluskontroll

Som med alle kombinasjonspiller kan uregelmessig blødning (spotting eller gjennombruddsblødning) forekomme, spesielt de første månedene. Evaluering av eventuelle uregelmessige blødninger er derfor ikke relevant før etter en tilpasningsperiode på ca. tre sykluser.

Dersom uregelmessige blødninger vedvarer eller forekommer etter tidligere regelmessige blødninger, bør ikke-hormonelle årsaker vurderes, og adekvat diagnostikk er indisert for å avkrefte malignitet eller graviditet. Dette kan omfatte utskrapning.

Noen kvinner får ikke bortfallsblødning i fasen med placebotabletter. Dersom kombinasjonspillen er tatt i samsvar med retningslinjene som er beskrevet i pkt. 4.2, er det lite trolig at kvinnen er gravid. Dersom kombinasjonspillen ikke er tatt i samsvar med disse retningslinjene i tiden før første uteblitte bortfallsblødning, eller dersom to bortfallsblødninger uteblir, må imidlertid graviditet avkrefte før bruken av kombinasjonspillen kan fortsette.

Laktose

For dette legemidlet inneholder hver gule tablett 62 mg laktose, og hver hvite tablett inneholder 89,5 mg laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merk: Preparatomtalen for legemidler som brukes samtidig, bør konsulteres for å kartlegge mulige interaksjoner.

- *Andre legemidlers innvirkning på Diza 28*

Interaksjoner kan forekomme med legemidler som induserer mikrosomale enzymer som kan resultere i økt clearance av kjønnshormoner og som kan føre til gjennombruddsblødning og/eller prevensjonssvikt.

Behandling

Enzyminduksjon kan sees etter noen dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon sees vanligvis innen få uker. Etter opphør av medikamentell behandling kan enzyminduksjon vedvare i ca 4 uker.

Korttidsbehandling

Kvinner som behandles med enzyminduserende legemidler bør midlertidig bruke en barrieremetode eller en annen prevensjonsmetode i tillegg til COC. Barrieremetoden må brukes under hele tiden ved samtidig medikamentell behandling og i 28 dager etter seponering. Dersom behandlingen med legemidlet fortsetter etter at alle de aktive tablettene i pakningen med kombinasjons-p-pillene er tatt, må placebotablettene kastes og kvinnen bør begynne på neste pakning med kombinasjons-p-piller med én gang.

Langtidsbehandling

I kvinner på langtidsbehandling med leverenzyminduserende virkestoffer, anbefales en annen pålitelig, ikke-hormonell, prevensjonsmetode.

Følgende interaksjoner er rapportert i litteraturen.

Stoffer som øker clearance av kombinasjonspiller (reduisert effekt av p-piller av enzyminduksjon), for eksempel:

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin, og hiv medisiner ritonavir, nevirapin og efavirenz og muligens også felbamat, griseofulvin, okskarbazepin, topiramat og plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Stoffer med varierende effekt på clearance av kombinasjonspiller:

Når slike legemidler gis samtidig med kombinasjonspiller, mange kombinasjoner av HIV proteasehemmere og ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere, inkludert kombinasjoner med HCV-hemmere, kan det øke eller redusere plasmakonsentrasjonen av østrogen eller progestin. Nettoeffekten av disse endringene kan være klinisk relevant i noen tilfeller.

Derfor bør preparatomtalen for samtidige HIV / HCV medisiner konsulteres for å identifisere potensielle interaksjoner og andre relaterte anbefalinger. Ved tvil, bør en ekstra barriere prevensjonsmetode brukes av kvinner på proteasehemmer eller ikke-nukleosid revers transkriptase-hemmere

Substanser som reduserer clearance av kombinasjons-p-piller (enzymhemmere):

Den kliniske relevansen av mulige interaksjoner med enzymhemmere er ikke kjent.

Samtidig administrering av sterke CYP3A4-hemmere kan øke plasmakonsentrasjonene av østrogen eller progestin eller begge.

I en flerdosestudie med kombinasjonen drospirenon (3 mg/dag) / etinyløstradiol (0,02 mg/dag) og samtidig administrering av den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol i 10 dager, økte AUC (0- 24 timer) for drospirenon og etinyløstradiol med henholdsvis 2,7 og 1,4 ganger.

Doser med etorikoksib på 60-120 mg/dag økte plasmakonsentrasjonene av etinyløstradiol med henholdsvis 1,4 og 1,6 ganger, når de ble tatt samtidig med et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som inneholdt 0,035 mg etinyløstradiol.

- *Effekter av Diza 28 på andre legemidler*

Kombinasjons-p-piller kan påvirke metabolismen av andre virkestoffer. Derfor kan plasma- og vevskonsentrasjonen enten bli høyere (f.eks. ciklosporin) eller lavere (f.eks. lamotrigin).

På grunnlag av interaksjonsstudier *in vivo* hos frivillige kvinner som brukte omeprazol, simvastatin eller midazolam som markørsubstrat, er det lite sannsynlig at drospirenon i doser på 3 mg vil gi en klinisk relevant interaksjon med den cytokrom P450-medierte metabolismen til andre virkestoffer.

Kliniske data indikerer at etinyløstradiol hemmer clearance av CYP1A2-substrater og gir en svak (f.eks. teofyllin) eller moderat (f.eks. tizanidin) økning i plasmakonsentrasjonene.

- *Farmakodynamiske interaksjoner*

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C-virusinfeksjoner (HCV) med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, med eller uten ribavirin, forekom forhøyede transaminaseverdier (ALAT) over 5 ganger den øvre grensen for normalområdet (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Forhøyede ALAT-verdier er også observert med legemidler som inneholder glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.3) hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Derfor må brukere av Diza 28 bytte til alternativ prevensjon (f.eks. progesteron prevensjon eller ikke-hormonelle metoder) før oppstart av behandling med disse kombinasjonsbehandlingene. Bruk av Diza 28 kan startes igjen to uker etter fullført behandling med disse legemiddelkombinasjonene.

Hos pasienter uten nyreinsuffisiens, hadde samtidig bruk av drospirenon og ACE-hemmere eller NSAIDs ikke signifikante effekter på serumkalium. Samtidig bruk av Diza 28 og aldosteronantagonister eller kaliumsparende diuretika er imidlertid ikke undersøkt. I slike tilfeller bør serumkalium sjekkes under første behandlingssyklus. Se også pkt. 4.4.

- *Andre former for interaksjoner*

Laboratorieprøver

Bruk av antikonsepsjonssteroider kan påvirke resultatene av visse laboratorieprøver, inkludert biokjemiske parametre for funksjonen til lever, thyroidea, binyrer og nyrer, plasmanivået av (transporter) proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoprotein-fraksjoner, parametre for karbohydratmetabolisme og parametre for koagulering og fibrinolyse. Emdringene er vanligvis innenfor normalområdet. Drospirenon forårsaker forhøyet plasmaprenin og plasmaaldosteron på grunn av dens svake antimineralkortikoide virkning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Diza 28 er ikke indisert under graviditet.

Dersom kvinnen blir gravid mens hun bruker Diza 28, skal preparatet straks seponeres. Omfattende epidemiologiske studier har hverken vist økt risiko for misdannelser hos barn av kvinner som brukte kombinasjonspiller før graviditeten, eller teratogen effekt ved utilsiktet bruk av kombinasjonspiller under graviditet.

Dyrestudier har vist uønskede virkninger under graviditet og diegiving (se pkt. 5.3). På bakgrunn av resultatene fra disse dyrestudiene, kan ikke uønskede virkninger forårsaket av virkestoffenes hormonelle aktivitet utelukkes. Generell erfaring med kombinasjonspiller under graviditet viser ingen evidens for faktiske uønskede virkninger hos mennesker.

Tilgjengelige data på bruk av Diza 28 under graviditet er for begrenset til å kunne trekke noen konklusjoner angående negative effekter av Diza 28 på svangerskapsforløp og helsen til fostre eller nyfødte. Per i dag foreligger det ingen relevante epidemiologiske data.

Den økte risikoen for venøs tromboembolisme i løpet av post partum-perioden bør tas i betraktning når bruk av Diza 28 gjenopptas etter fødsel (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amming

Amming kan påvirkes av kombinasjonspiller siden de kan redusere mengden og endre sammensetningen av morsmelken. Derfor er bruk av kombinasjonspiller generelt ikke anbefalt før ammingen er fullstendig avsluttet. Små mengder av antikonseptive steroider og/eller deres metabolitter kan utskilles i morsmelk ved bruk av kombinasjonspiller. Disse mengdene kan påvirke barnet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det er ikke observert at bruk av kombinasjonspiller har noen effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

For alvorlige bivirkninger hos brukere av kombinasjons p-piller, se pkt. 4.4.

Følgende bivirkninger er rapportert ved bruk av Diza 28:

Organklassesystem	Bivirkningsfrekvens			Ikke kjent
	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	
	≥1/100 til <1/10	≥1/1,000 til <1/100	≥10,000 til <1/1,000	
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet Astma	Forverring av symptomer på arvet og ervervet angioødem
Psykiatriske lidelser	Nedstemthet	Økt libido, nedsatt libido		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine			
Sykdommer i øre og labyrint			Hypakusi	
Karsykdommer	Migrene	Hypertensjon Hypotensjon	Venøs tromboembolisme (VTE) Arteriell tromboembolisme (ATE)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast Diaré		
Hud- og underhudssykdommer		Akne Eksem Pruritt Alopesi	Erythema nodosum Erythema multiforme	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Menstruasjonsforstyrrelser Blødning mellom menstruasjoner Brystsmerte Ømme bryster Vaginal utflod Vulvovaginal candidiasis	Brystforstørrelse Vaginal infeksjon	Brystsekresjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Væskeretensjon Vektøkning, Vektreduksjon		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert myokardinfarkt, slag, såkalt transitorisk iskemisk attack, venøs trombose og lungeemboli er observert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, for flere detaljer se pkt. 4.4.

Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert hos kvinner som bruker kombinasjonspiller, og er omtalt under pkt. 4.4:

- Venøse tromboemboliske sykdommer;
- Arterielle tromboemboliske sykdommer;
- Hypertensjon;
- Levertumorer;
- En årsakssammenheng mellom bruk av kombinasjonspiller og opptreden eller forverring av følgende tilstander kan ikke fastslås: Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, epilepsi, uterusmyom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams chorea, hemolytisk uremisk syndrom, kolestatisk ikterus;
- Kloasme;
- Akutt eller kronisk forstyrrelse av leverfunksjonen kan nødvendiggjøre seponering av kombinasjonspillen inntil leververdiene er normale igjen.

Insidensen av brystkreftdiagnoser er lett forhøyet blant kvinner som bruker perorale antikonseptiva. Siden brystkreft forekommer sjeldent hos kvinner under 40 år, er den økte insidensen liten i forhold til den totale risiko for brystkreft. Årsakssammenhengen med bruk av kombinasjonspiller er ukjent. For ytterligere informasjon, se pkt. 4.3 og 4.4.

Interaksjoner

Gjennombruddsblødning og / eller prevensjonssvikt kan skyldes interaksjoner av andre legemidler (enzyminduserende) med orale prevensjonsmidler (se pkt 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Den gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er hittil ingen erfaring med overdosering av Diza 28. På bakgrunn av den generelle erfaring med kombinasjonspiller kan følgende symptomer forekomme i slike tilfeller: kvalme, oppkast og bortfallsblødning. Bortfallsblødning kan til og med forekomme hos jenter før menarke, hvis de ved et uhell tar legemidlet. Det finnes ingen antidot, og ytterligere behandling bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Progestogener og østrogener, faste kombinasjoner
ATC- kode: G03AA12

Pearl-indeks for metodesvikt: 0,09 (øvre tosidig 95 % konfidensgrense: 0,32)

Total Pearl-indeks (metodesvikt + pasientsvikt): 0,57 (øvre tosidig 95 % konfidensgrense: 0,90).

Virkningsmekanisme

Den antikonseptive effekten av Diza 28 er basert på interaksjon mellom forskjellige faktorer, hvor de viktigste anses å være hemming av eggøsning og endring av endometriet.

Farmakodynamiske effekter

Diza 28 er et peroralt antikonseptivum av kombinasjonstypen som inneholder etinyløstradiol og progestogenet drospirenon. I terapeutisk dose har drospirenon også antiandrogene og svake antimineralkortikoide egenskaper. Det har ingen østrogen-, glukokortikoid- og antiglukokortikoidaktivitet. Det innebærer at drospirenon har en farmakologisk profil som er meget lik det naturlige hormonet progesteron.

Fra kliniske studier er det indikasjoner for at de svake antimineralkortikoide egenskapene til Diza 28 fører til en svak antimineralkortikoid effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Drospirenon

Absorpsjon

Peroralt administrert drospirenon blir raskt og nesten fullstendig absorbert. Maksimumkonsentrasjonen av virkestoffet i serum er ca. 38 ng/ml og nås ca. 1 - 2 timer etter inntak av en enkel dose. Biotilgjengeligheten er mellom 76 og 85 %. Biotilgjengeligheten til drospirenon påvirkes ikke av samtidig inntak av mat.

Distribusjon

Etter oral administrering er halveringstiden for drospirenon i serum 31 timer. Drospirenon bindes til serumalbumin, men bindes ikke til kjønnshormonbindende globulin (SHBG) eller kortikoidbindende globulin (CBG). Bare 3 - 5 % av virkestoffet i serum finnes som fritt steroid. Etinyløstradiolindusert økning av SHBG påvirker ikke serumproteinbindingen av drospirenon. Det gjennomsnittlige tilsynelatende distribusjonsvolumet til drospirenon er $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformasjon

Drospirenon metaboliseres i stor grad etter peroral administrering. Hovedmetabolittene i plasma er den sure formen av drospirenon, som dannes ved åpningen av laktonringen og 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, dannet ved reduksjon og deretter sulfatering. Drospirenon gjennomgår også oksidativ metabolisme katalysert av CYP3A4.

Drospirenon kan *in vitro* gi en svak til moderat hemming av cytokrom P450-enzymene CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4.

Eliminasjon

Metabolsk clearancehastighet for drospirenon fra serum er $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Uendret drospirenon utskilles i kun minimale mengder. Metabolittene av drospirenon utskilles i fæces og urin i et forhold på ca. 1,2 til 1,4. Halveringstiden for utskillelse av metabolittene i urin og fæces er ca. 40 timer.

Steady state

Under en behandlingssyklus er maksimal steady state-konsentrasjon av drospirenon i serum ca. 70 ng/ml og nås etter ca. 8 dagers behandling. Serumnivået av drospirenon akkumuleres med en faktor på ca. 3 som et resultat av forholdet mellom terminal halveringstid og doseringsintervall.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Steady state serumnivå av drospirenon hos kvinner med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance CLcr, 50-80 ml/min) var omtrent som serumnivået hos kvinner med normal nyrefunksjon. Serumnivået av drospirenon var gjennomsnittlig 37 % høyere hos kvinner med moderat nedsatt nyrefunksjon (CLcr, 30 - 50 ml/min) enn hos kvinner med normal nyrefunksjon. Drospirenonbehandling ble dessuten godt tolerert hos kvinner med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon. Drospirenonbehandling hadde ingen klinisk signifikant effekt på serumkonsentrasjonen av kalium.

Nedsatt leverfunksjon

I en enkeltdosestudie ble peroral clearance (CL/F) redusert med omtrent 50 % hos frivillige med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Den observerte reduksjon i drospirenonclearance hos frivillige med moderat nedsatt leverfunksjon, medførte ingen tydelig forskjell i serumkonsentrasjonen av kalium. Selv ved diabetes og samtidig behandling med spironolakton (to faktorer som kan predisponere for hyperkalemi) ble det ikke observert noen økning av serumkonsentrasjonen av kalium til over øvre normalverdi. Det kan konkluderes med at drospirenon blir godt tolerert hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B).

Etniske grupper

Det er ikke observert noen klinisk relevant forskjell i farmakokinetikken til drospirenon eller etinyløstradiol hos japanske og kaukasiske kvinner.

Etinyløstradiol

Absorpsjon

Etinyløstradiol blir absorbert raskt og fullstendig etter inntak. Etter administrering av 30 µg nås maksimal plasmakonsentrasjon på 100 pg/ml 1-2 timer etter inntak av enkeltdose. Etinyløstradiol gjennomgår omfattende førstepassasje-metabolisme med stor inter-individuell variasjon. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 45 %.

Distribusjon

Etinyløstradiol har et tilsynelatende distribusjonsvolum på 5 l/kg, og bindingen til plasmaproteiner er ca. 98 %. Etinyløstradiol induserer leversyntesen av SHBG og CBG. Under behandling med 30 µg etinyløstradiol øker plasmakonsentrasjonen av SHBG fra 70 til ca. 350 nmol/l. Etinyløstradiol utskilles i morsmelk i små mengder (0,02 % av dosen).

Biotransformasjon

Etinyløstradiol gjennomgår en betydelig førstepassasjemetabolisme i tarm og lever. Etinyløstradiol metaboliseres hovedsakelig ved aromatisk hydroksylering, men det dannes et bredt spekter av hydroksylerte og metylerte metabolitter. Disse finnes som frie metabolitter og som konjugater med glukoronider og sulfat. Den metabolske plasmaclearance av etinyløstradiol er ca. 5 ml/min/kg.

Etinyløstradiol er in vitro en reversibel hemmer av CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2, samt en mekanismebasert hemmer av CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2.

Eliminasjon

Etinyløstradiol utskilles ikke i uendret form i nevneverdig grad. Metabolittene av etinyløstradiol utskilles i urin og galle i forholdet 4:6. Halveringstiden for utskillelse av metabolittene er ca. 1 døgn. Eliminasjonshalveringstiden til etinyløstradiol er 20 timer.

Steady state

Steady state-tilstander nås under siste halvdel av en behandlingssyklus, og etinyløstradiol akkumuleres i serum med en faktor på ca. 1,4 til 2,1.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hos forsøksdyr var effektene av drospirenon og etinyløstradiol begrenset til effektene av den kjente farmakologiske virkningen. Dyrestudier av reproduksjonstoksisitet har vist embryotoksiske og føtotoksiske effekter som betraktes som artsspesifikke. Ved høyere eksponering enn hos brukere av Diza 28, ble effekter på kjønnsdifferensiering observert hos rottefostre, men ikke hos aper.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Virksomme tabletter (gule tabletter):

Tablettkjerne:

- Laktosemonohydrat
- Maissstivelse
- Stivelse, pregelatinisert (mais)
- Krysspovidon
- Povidon
- Polysorbat 80
- Magnesiumstearat

Tablettddrasjering:

- Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert
- Titandioksid (E171)
- Makrogol 3350
- Talkum
- Gult jernoksid (E172)

Placebotabletter (hvite tabletter):

Tablettkjerne:

- Laktose, vannfri
- Povidon
- Magnesiumstearat

Drasjering:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomtrykkspakninger (blisterbrett) av aluminiumsfolie og PVC/PVDC-film.

Pakningsstørrelser:

1 x 28 filmdrasjerte tabletter (21 virksomme tabletter pluss 7 placebotabletter)
2 x 28 filmdrasjerte tabletter (21 virksomme tabletter pluss 7 placebotabletter)
3 x 28 filmdrasjerte tabletter (21 virksomme tabletter pluss 7 placebotabletter)
6 x 28 filmdrasjerte tabletter (21 virksomme tabletter pluss 7 placebotabletter)
13 x 28 filmdrasjerte tabletter (21 virksomme tabletter pluss 7 placebotabletter)
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley
Brädgårdsvägen 28
23632 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10-7515 / 02.07.2014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

07.03.2012

10. OPPDATERINGSDATO

13.10.2022