

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diane<sup>®</sup> Nova tabletti, päällystetty

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2 mg syproteroniasetaattia ja 35 mikrogrammaa etinyyliestradiolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 30,97 mg, 19,37 mg sakkaroosi.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty

*Valmisteen kuvaus:* Beigen värinen, pyöreä, kupera, sokeripäällysteinen tabletti.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean, androgeeniherkkyyteen liittyvän aknen (johon saattaa liittyä seborrea) ja/tai hirsutismin hoito hedelmällisessä iässä olevilla naisilla.

Diane Nova -valmistetta tulee käyttää aknen hoitoon vain siinä tapauksessa, että paikallinen hoito tai systeemiset antibiootit eivät tuota riittävää hoitotulosta.

Koska Diane Nova toimii myös hormonaalisena ehkäisyvalmisteena, sitä ei pidä käyttää yhdessä muiden hormonaalisten ehkäisymenetelmien kanssa (ks. kohta 4.3).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Estämällä ovulaation Diane Nova estää hedelmöityksen, minkä vuoksi potilaat, jotka käyttävät Diane Nova -tabletteja, eivät tarvitse muuta hormonaalista ehkäisyä. Hormonaalisen lisäehkäisyn käyttäminen altistaisi potilaan liiallisille hormoniannoksille. Lisäehkäisyä ei tarvita tehokkaan ehkäisytehon aikaansaamiseksi.

Samasta syystä naisten, jotka haluavat tulla raskaaksi, ei tule käyttää Diane Nova -tabletteja.

Terapeuttisen vaikutuksen ja tarvittavan ehkäisytehon aikaansaamiseksi Diane Nova -tabletit tulee ottaa säännöllisesti. Aiemmin käytetty hormonaalinen ehkäisy tulee lopettaa. Diane Nova -tabletteja käytetään samaan tapaan kuin useimpia yhdistelmäehkäisyvalmisteita, minkä vuoksi niiden annostelussa noudatetaan samoja ohjeita. Diane Nova -tablettien epäsäännöllinen käyttö voi aiheuttaa potilaalle välivuotoja ja se voi heikentää valmisteen terapeuttista vaikutusta ja ehkäisyn luotettavuutta.

##### Miten Diane Nova -tabletteja käytetään

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Tabletteja otetaan yksi päivässä 21 perättäisen päivän ajan. Ennen uuden pakkauksen aloittamista pidetään tablettien ottamisessa 7 päivän tauko, jonka aikana tulee yleensä tyhjennysvuoto. Vuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivän kuluttua viimeisen tabletin ottamisesta eikä välttämättä ole päättynyt ennen seuraavan pakkauksen aloittamista. Ehkäisyntodennäköisyys voi lisääntyä, jos tabletteja jää ottamatta tai niitä ei oteta ohjeiden mukaisesti.

### Miten Diane Nova -tablettien käyttö aloitetaan

#### *Ei hormonaalista ehkäisyä edeltäneen kuukauden aikana*

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (= ensimmäinen vuotopäivä).

Tablettien käyttö voidaan aloittaa myös 2.–5. vuotopäivänä, mutta tällöin suositellaan lisäksi jonkin estemenetelmän käyttöä ensimmäisen kierron 7 ensimmäisen päivän ajan.

#### *Vaihto Diane Nova -valmisteeseen toisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari)*

Diane Nova -tablettien käyttö tulisi mieluiten aloittaa seuraavana päivänä, kun aiemmin käytössä olleiden yhdistelmäehkäisytablettien viimeinen hormonia sisältävä tabletti (viimeinen vaikuttavaa ainetta sisältävä tabletti) otetaan, kuitenkin viimeistään aiempien yhdistelmäehkäisytablettien tavanomaista tablettitaukoa tai viimeisen hormonia sisältämättömän tabletin ottamista seuraavana päivänä. Jos käytössä on ollut ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari Diane Nova -valmisteen käyttö tulisi aloittaa mieluiten syklipakkauksen viimeisimmän renkaan tai laastarin poistamispäivänä, mutta kuitenkin viimeistään sinä päivänä, jolloin uusi ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari pitäisi asettaa paikalleen.

*Vaihto Diane Nova -valmisteeseen pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (pelkkää progestiinia sisältävä ehkäisytabletti, injektio, implantaatti) tai kohdunsisäisestä ehkäisimestä*  
Pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisytablettista voidaan siirtyä käyttämään Diane Nova -tabletteja koska tahansa, (implantaatista sekä kohdunsisäisestä ehkäisimestä sen poistopäivänä ja injektiosta seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä). Kaikissa näissä tapauksissa naisen tulee käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

#### *Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*

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

#### *Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*

Imetys, ks. kohta 4.6.

Tablettien käyttö aloitetaan 21–28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, tulee 7 ensimmäisen tablettipäivän aikana käyttää lisäksi jotain estemenetelmää. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskaus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

### Tabletin unohtaminen

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut alle 12 tuntia, valmisteen ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut yli 12 tuntia, valmisteen ehkäisyteho voi olla heikentynyt.

Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

1. Tablettien ottamista ei tule koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

### *1. tabletti*

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan tulee käyttää jotain estemenetelmää, kuten kondomia. Jos nainen on ollut yhdynnässä tabletin unohtamista edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä säännöllistä tablettitaukoa unohtuneet tabletit ovat.

### *2. tabletti*

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 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos tabletteja ei ole otettu ohjeiden mukaan tai jos nainen on unohtanut useampia tabletteja, häntä on neuvottava käyttämään lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

### *3. tabletti*

Ehkäisytehoa heikentää lähenevä 7 päivän tablettitauko. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla tablettien ottoaikataulua joka alla olevan ohjeen 1 tai ohjeen 2 mukaisesti. Toimittaessa ohjeen 1 tai ohjeen 2 mukaan lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletteja on otettu oikein 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos tabletteja ei ole otettu oikein, tulee toimia ohjeen 1 mukaan ja käyttää lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan heti, kun käytössä olevan läpipainopakkauksen tabletit loppuvat, niin että tablettien ottamisen väliin ei jää taukoa. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Tablettien ottaminen käytössä olleesta läpipainopakkauksesta voidaan myös keskeyttää ja aloittaa 7 päivän tablettitauko. Taukoon luetaan mukaan ne päivät, jolloin tabletit on unohtettu ottaa. Tablettien ottaminen aloitetaan uudesta läpipainopakkauksesta korkeintaan 7 päivän tauon jälkeen.

Jos useampi tabletti on jäänyt ottamatta eikä tyhjennysvuotoa tule ensimmäisen normaalin tablettitauon aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

### Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden varalle

Vaikeiden ruoansulatuskanavaoireiden yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin naisen tulee käyttää lisäehkäisyä.

Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta, naisen tulee soveltaa tablettien unohtamista koskevia ohjeita. Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräiset tabletit toisesta läpipainopakkauksesta.

### Kuukautisten alkamispäivän muuttaminen tai kuukautisten siirtäminen

Kuukautisia voidaan siirtää aloittamalla uusi läpipainopakkaus heti edellisen loputtua ilman taukoa. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, kuitenkin enintään toisen läpipainopakkauksen loppumiseen saakka. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Diane Nova -tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan tavanomaisen 7 päivän tablettitauon jälkeen.

Jos nainen haluaa muuttaa kuukautisten alkamispäivää nykyisestä joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan neuvoa lyhentämään seuraavaa tablettitaukoa niin monella päivällä kuin hän haluaa. Mitä lyhyempi tauko on, sitä suurempi on riski, että tyhjennysvuotoa ei tule ja että seuraavan pakkauksen käytön aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

### Käytön kesto

Hoidon pituus riippuu androgenisaation oireiden vaikeusasteesta ja niiden vasteesta hoitoon. Yleensä hoidon tulisi jatkua useiden kuukausien ajan. Oireiden lieventyminen kestää vähintään kolme kuukautta. Normaalisti akne ja seborrea reagoivat hoitoon nopeammin kuin hirsutismi tai hiustenlähtö. Hoitavan lääkärin tulee säännöllisesti arvioida hoidon jatkamisen tarve.

Diane Nova -hoitoa suositellaan jatkettavaksi vielä 3–4 kuukautiskierron ajan oireiden hävittyä. Jos oireita ilmaantuu uudelleen muutaman viikon tai kuukauden kuluttua valmisteiden käytön lopettamisen jälkeen, hoito voidaan aloittaa uudelleen. Jos Diane Nova -hoito aloitetaan uudelleen yli kuukauden tauon jälkeen, on otettava huomioon lisääntynyt laskimotromboemolian riski (ks. kohta 4.4).

### Erityispotilasryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Diane Nova on tarkoitettu käytettäväksi vain kuukautisten alkamisen jälkeen.

#### *Iäkkäät potilaat*

Diane Nova ei ole tarkoitettu käyttöön vaihdevuosien jälkeen.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Diane Nova -tabletteja ei saa käyttää naisille, joilla on vaikea maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksantoimintaa kuvaavat arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi. Ks. myös kohta 4.3.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Diane Nova -tablettien käyttöä erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu eikä niitä siten suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yhdistelmäehkäisytabletteja ei tule käyttää alla lueteltujen tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, valmisteiden käyttö on lopetettava heti:

- samanaikainen käyttö muun hormonaalisen ehkäisymenetelmän kanssa (ks. kohta 4.1)
- tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu laskimotromboosi (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- vahvistettu idiopaattinen laskimotromboembolia anamneesissa tai sukuanamneesissa (ts. laskimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena)
- tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu valtimotromboosi (esim. sydäninfarkti) tai tromboosin ennako-oire (esim. *angina pectoris* ja ohimenevä aivoverenkiertohäiriö)
- tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu aivoverisuonitapahtuma
- laskimo- tai valtimotromboosin huomattava riskitekijä tai useat riskitekijät (ks. kohta 4.4), kuten:
  - diabetes mellitus, johon liittyy verisuonioireita
  - vaikea hypertensio
  - vaikea dyslipoproteinemia
- perinnöllinen tai hankittu laskimo- tai valtimotromboosialttius, kuten aktivoituneen proteiini C:n (APC) resistenssi, antitrombiini III:n puutos, proteiini C:n puutos, proteiini S:n puutos, hyperhomokysteinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
- anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
- vaikea maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahalaatuinen maksakasvain
- sukupuolihormoneista riippuvaiset kasvaimet tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)

- tuntemattomasta syystä johtuva verenvuoto emättimestä
- todettu tai epäilty raskaus
- meningiooma tai aiemmin sairastettu meningiooma
- imetys
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofobuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Diane Nova -valmistetta ei saa määrätä miehille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Diane Nova sisältää syproteroniasetaattia (progestogeeni) ja etinyyliestradiolia (estrogeeni) ja tabletti otetaan 21 päivänä kuukaudessa. Se on koostumukseltaan samanlainen kuin yhdistelmäehkäisytabletti.

Diane Nova -valmisteen kaltaisten estrogeeni/progestiini-yhdistelmävalmisteiden kliininen ja epidemiologinen kokemus perustuu pääosin yhdistelmäehkäisytableteilla saatuihin kokemuksiin. Tämän vuoksi seuraavat yhdistelmäehkäisytabletteja koskevat varoitukset koskevat myös Diane Nova -valmistetta.

##### Käytön kesto

Oireiden lieventyminen kestää vähintään kolme kuukautta. Hoitavan lääkärin tulee säännöllisesti arvioida hoidon jatkamisen tarve (ks. kohta 4.2).

##### Varoitukset

Minkä tahansa alla mainitun tilan/riskitekijän ilmetessä on Diane Nova -valmisteen käytöstä aiheutuvaa hyötyä punnittava siitä mahdollisesti koituvia haittoja vasten erikseen kussakin tapauksessa, ja käyttäjän kanssa on keskusteltava asiasta ennen kuin hän päättää Diane Nova -valmisteen käytön aloittamisesta. Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmaantuu ensimmäisen kerran, käyttäjän on otettava yhteys lääkäriin. Lääkärin tulee tällöin päättää, onko Diane Nova -valmisteen käyttö keskeytettävä.

##### *Verenkiertohäiriöt*

Diane Nova -valmisteen käyttö lisää laskimotromboemolian (VTE) riskiä ei-käyttäjiin verrattuna. Laskimotromboemolian lisääntynyt riski on suurin Diane Nova -valmisteen ensimmäisen käyttövuoden aikana, kun käyttö aloitetaan ensimmäistä kertaa tai uudelleen tai vaihdon yhteydessä vähintään kuukauden tablettitauon jälkeen. Laskimotromboemoliaan liittyvä kuolleisuus on 1–2 %.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimotromboemolian ilmaantuvuus on 1,5–2 kertaa suurempi Diane Nova -valmisteen käyttäjillä verrattuna levonorgestrelia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiin ja se saattaa olla samankaltainen kuin desogestrelia/gestodeenia/drospirenonia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.

Diane Nova -valmisteen käyttäjäryhmä sisältää todennäköisesti potilaita, joilla saattaa olla luonnostaan kohonnut kardiovaskulaarinen riski, kuten esimerkiksi munasarjojen monirakkulataudin (PCOS) yhteydessä.

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat myös siihen, että hormonaalisten ehkäisy menetelmien käyttö ja valtimotromboemolian (sydäninfarkti, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö) suurentunut riski ovat yhteydessä toisiinsa.

Muiden verisuonten, kuten maksan, suoliliepeen, munuaisten, aivojen tai verkkokalvon laskimo- ja valtimotrombooseja on raportoitu erittäin harvoin hormonaalisten ehkäisy menetelmien käyttäjillä.

Laskimo- tai valtimotromboosin tai aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla: jalan toispuolinen epätavallinen kipu ja/tai turvotus; äkillinen voimakas rintakipu, riippumatta siitä, säteileekö se vasempaan käsivarteeseen vai ei; äkillinen hengästyminen; äkillisesti alkanut yskä; poikkeuksellinen, voimakas, pitkittynyt päänsärky; äkillinen osittainen tai täydellinen näönmenetys; kaksoiskuvat; puheen puuroutuminen tai afasia; kiertoahuimaus; pyörtyminen, johon voi liittyä fokaalinen kohtaus; vartalon toisen puolen tai jonkin ruumiinosan äkillinen heikkous tai erittäin huomattava tunnottomuus; motoriset häiriöt; akuutti vatsa.

Laskimon tromboembolisten tapahtumien riskiä suurentavat seuraavat tekijät:

- ikä (riski suurenee iän myötä)
- tupakointi (runsaan tupakoinnin ja iän myötä riski kasvaa entisestään, etenkin yli 35-vuotiailla naisilla. Yli 35-vuotiaita naisia tulisi vakavasti kehottaa lopettamaan tupakointi, jos he haluavat käyttää Diane Nova -valmistetta.)
- positiivinen sukuanamneesi (esim. laskimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkärin konsultaatioon, ennen kuin minkään hormonaalisen ehkäisymenetelmän käytöstä päätetään.
- pitkäaikainen immobilisaatio, suuri leikkaus, mikä tahansa alaraajaleikkaus tai suuri trauma. Näissä tilanteissa valmisteen käyttö on syytä keskeyttää (vähintään neljä viikkoa ennen elektiivistä kirurgiaa) ja aloittaa uudelleen aikaisintaan kahden viikon kuluttua siitä, kun liikuntakyky on täysin palautunut. Antitromboottista lääkitystä tulee harkita, jos Diane Nova -valmisteen käyttöä ei ole keskeytetty etukäteen.
- lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m<sup>2</sup>).

Valtimon tromboemboliset tapahtumat voivat olla henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia.

Naisilla, joilla on useita riskitekijöitä tai yksittäisen riskitekijän vaikeusaste on suurentunut, on otettava huomioon mahdollinen tromboosiriskin synergistinen kasvu. Tämä kohonnut riski voi olla suurempi kuin yksittäisten tekijöiden kumulatiivinen riski. Diane Nova -valmistetta ei pidä määrätä, jos riski-hyöty-arvio on negatiivinen (ks. kohta 4.3)

Valtimon tromboembolisten tapahtumien ja aivoverisuonitapahtumien riskiä lisäävät seuraavat tekijät:

- ikä (riski suurenee iän myötä)
- tupakointi (runsaan tupakoinnin ja iän myötä riski kasvaa entisestään, etenkin yli 35-vuotiailla naisilla. Yli 35-vuotiaiden naisia tulisi vakavasti kehottaa lopettamaan tupakointi, jos he haluavat käyttää Diane Nova -valmistetta.)
- dyslipoproteinemiamia
- lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m<sup>2</sup>)
- korkea verenpaine
- migreeni
- sydämen läppävika
- eteisvärinä
- positiivinen sukuanamneesi (esim. valtimotromboosi sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkärin konsultaatioon, ennen kuin minkään hormonaalisen ehkäisymenetelmän käytöstä päätetään.

Muita haitallisiin verisuonitapahtumiin yhdistettyjä tiloja ovat diabetes mellitus, systeeminen *lupus erythematosus* (SLE), hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (kuten Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia.

Tromboembolian lisääntynyt riski lapsivuodeaikana on otettava huomioon (ks. kohta 4.6).

Jos migreenikohtaukset tihenevät tai voimistuvat (mahdollinen aivoverisuonitapahtuman ennakkooire) Diane Nova -valmisteen käytön aikana, Diane Nova -valmisteen käyttö voi olla syytä lopettaa heti.

Diane Nova -valmistetta käyttäviä naisia tulee selkeästi neuvoa ottamaan yhteys lääkäriin, jos he havaitsevat tromboosiin viittaavia oireita. Diane Nova -valmisteen käyttö tulee keskeyttää tromboosilöydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Asianmukainen ehkäisymenetelmä tulee ottaa käyttöön antikoagulanttihoidon (kumariini) teratogeenisyyden vuoksi.

Suonikohjujen tai spontaanin pinnallisen tromboflebitin ja laskimotromboosin välisestä yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

#### *Kasvaimet*

Kohdunkaulan syövän suurin riskitekijä on persistentti HPV-infektio (ihmisen papilloomavirusinfektio). Joidenkin epidemiologisten tutkimusten mukaan yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäyttö saattaa vaikuttaa riskiä lisäävästi. Yksimielisyyttä ei kuitenkaan ole siitä, missä määrin kyseiseen havaintoon ovat vaikuttaneet sekoittavat tekijät, kuten Papa-kokeiden seulontatiheys, seksikäyttäytyminen ja estemenetelmien käyttö.

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, on yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Tutkimukset eivät anna kuitenkaan näyttöä syuseuraussuhteesta. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjillä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

Joskus harvoin yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat aiheuttaneet hengenvaarallisia sisäisiä vatsaonteloverenvuotoja. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Kasvaimet voivat olla henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia.

#### *Meningiooma:*

Meningioomien (yksittäisten ja multippelien) esiintymiä on raportoitu syproteroniasetaatin käytön yhteydessä, varsinkin suurilla annoksilla (25 mg ja suuremmat) ja pitempiaikaisessa käytössä (ks. kohta 5.1). Jos potilaalla diagnosoidaan meningiooma, hoito kaikilla syproteroniasetaattia sisältävillä valmisteilla on varoimenpiteenä lopetettava, mukaan lukien Diane Nova -hoito.

#### *Muut tilat*

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

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien tai Diane Nova – valmisteen käyttäjillä, mutta kliinisesti merkitsevä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa kliinisesti merkitsevästi yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, lääkärin tulisi keskeyttää valmisteen käyttö ja hoitaa hypertensiota. Valmisteen 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* (SLE), hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema, epilepsia.

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.

Eksogeeniset estrogeenit voivat aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktiot ovat normalisoituneet.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana ilmennyt tai aiemman sukupuolihormonien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä keltaisuus uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukoosinsietoon, matalaestrogeenisia yhdistelmäehkäisytabletteja (alle 0,05 mg etinyyliestradiolia) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee seurata huolellisesti.

Crohnin tauti ja *colitis ulcerosa* on yhdistetty yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön.

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

Jos hirsutismia sairastavalle naiselle ilmaantuu uusia oireita tai ne lisääntyvät merkittävästi, niiden syy (androgenia tuottava kasvain, lisämunuaisperäinen entsyymivajaus) tulee selvittää erotusdiagnostisesti.

Tabletit sisältävät laktoosia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi- tai fruktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos, glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltiaasin vajaatoimintaa, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### Lääkärintutkimus

Ennen Diane Nova -tablettien käytön aloittamista ensi kertaa tai uudelleen on käyttäjälle tehtävä vasta-aiheet (kohta 4.3) ja varoitukset (kohta 4.4) huomioonottava täydellinen anamneesi (myös sukuanamneesi) sekä lääkärintarkastus, jotka toistetaan säännöllisesti. Myös säännöllinen terveydentilan arviointi on tärkeää, koska vasta-aiheet (esim. ohimenevä iskeeminen kohtausta) tai riskitekijät (esim. sukuanamneesi laskimo- tai valtimotromboosin suhteen) voivat ilmetä ensimmäistä kertaa valmisteiden käytön aikana. Tarkastusten tiheys ja luonne sovitetaan yksilöllisesti vallitsevan käytännön mukaisesti, mutta yleensä tutkitaan erityisesti verenpaine, rinnat, vatsa ja sisäsynnyttimet sekä tehdään kohdunkaulan irtosolututkimus.

Käyttäjälle on kerrottava, että Diane Nova -tablettien kaltaiset valmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) eivätkä muilta seksitaudeilta.

### Tehon heikkeneminen

Mm. tablettien unohtaminen (kohta 4.2), ruoansulatuskanavaoireet (kohta 4.2) ja samanaikainen lääkitys tai mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden käyttö (kohta 4.5) voivat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

### Syklikontrollin heikentyminen

Kaikki estrogeeni/progestiini-valmisteet 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 (mahdollisesti kohdun kaavinta) ovat perusteltuja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi.

Joskus tablettitauon aikana ei tule tyhjennysvuotoa. Jos valmistetta on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, nainen ei todennäköisesti ole raskaana. Jos valmistetta ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä, tai jos jo kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen valmisteen käytön jatkamista.

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

Huomautus: Mahdolliset yhteisvaikutukset tulee tarkastaa samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvedosta.

##### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Diane Nova -valmisteseen

Lääkeaineinteraktioita voi esiintyä käytettäessä maksaentsyymejä indusoivia lääkkeitä, mikä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan ja voi heikentää ehkäisyvalmisteen tehoa ja/tai aiheuttaa läpäisyvuotoja. Entsyymi-induktio on havaittavissa jo muutaman hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen induktio havaitaan yleensä muutaman viikon sisällä. Entsyymi-induktio voi jatkua vielä neljän viikon ajan lääkeshoidon päätyttyä.

Käytettäessä mitä tahansa alla mainittua lääkeainetta, tulee Diane Nova -valmisteen lisäksi käyttää lisäehkäisyä tilapäisesti jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää tulee käyttää koko lääkeshoidon ajan ja vielä 28 päivää sen loppumisen jälkeen. Jos samanaikainen lääkeshoito kestää kauemmin kuin Diane Nova -tablettien läpipainopakkaus, tulee seuraava tablettiliuska aloittaa heti edellisen loputtua ilman tavanomaista tablettitaukoa.

*Lääkeaineet, jotka lisäävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehon heikkeneminen):*

hydantoinijohdokset (esim. fenytoiini), barbituraatit, primidoni, karbamatsapiini, rifampisiini ja mahdollisesti myös okskarbatsapiini, topiramaatti, felbamaatti, griseofulviini ja mäkikuismauutetta (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävää rohdosvalmistetta ei tule käyttää samanaikaisesti Diane Nova -tablettien kanssa, koska seurauksena voi olla Diane Nova -tablettien ehkäisytehon heikkeneminen. Läpäisyvuotoja ja tahattomia raskauksia on raportoitu. Vaikutus perustuu mäkikuisman maksaentsyymejä indusoiviin ominaisuuksiin. Entsyymi-induktio voi kestää 2 viikkoa mäkikuismahoidon lopettamisen jälkeen.

*Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus sukupuolihormonien puhdistumaan:*

Useat HIV/HCV-proteaasin estäjät ja ei-nukleosidiset käänneisokopioijaentsyymien estäjät saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin plasmakonsentraatiota. Nämä muutokset saattavat tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittäviä.

*Lääkeaineet, jotka vähentävät yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit)*

Entsyymi-inhibiittoreiden aiheuttamien mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkitys on tuntematon. Samanaikainen voimakkaiden CYP3A4-entsyymien estäjien käyttö voi nostaa estrogeenin ja/tai progestiinin plasmapitoisuutta.

Etorikoksibin 60–120 mg:n päiväannosten on osoitettu suurentavan etinyyliestradiolin plasmapitoisuutta 1,4–1,6-kertaiseksi, kun etorikoksibia otettiin samanaikaisesti 35 mikrogrammaa etinyyliestradiolia sisältävän yhdistelmäehkäisyvalmisteen kanssa.

##### Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Yhdistelmäehkäisytabletit, kuten Diane Nova, voivat vaikuttaa joidenkin tiettyjen lääkkeiden metaboliaan. Pitoisuus plasmassa ja kudoksissa voi joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini). Kliinisen tiedon perusteella etinyyliestradioli estää CYP1A2-substraattien puhdistumaa aiheuttaen heikon (esim. teofylliini) tai kohtalaisen (titsanidiini) plasmapitoisuuden nousun.

Huom: Mahdolliset yhteisvaikutukset tulee tarkastaa samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvedosta.

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä ja dasabuviriilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvon (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviriin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla ALAT-arvojen kohoamista havaittiin etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta (kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta) käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3).

Tämän vuoksi Diane Nova -valmisteen käyttäjien pitää vaihtaa toisen ehkäisy menetelmän käyttöön (pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai ei-hormonaaliset menetelmät) ennen kyseisten yhdistelmähoitojen aloittamista. Diane Nova -valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudestaan 2 viikkoa näiden yhdistelmähoitojen päättymisen jälkeen.

#### Muut yhteisvaikutukset

##### *Laboratoriokokeet*

Diane Nova -tablettien kaltaisten valmisteiden käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihdyraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset tapahtuvat yleensä viitealueen sisällä.

## **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Jos nainen tulee Diane Nova -tablettien käytön aikana raskaaksi, valmisteen käyttö tulee lopettaa heti (ks. kohta 5.3).

### Imetys

Valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana, koska syproteroniasetaatti erittyy äidinmaitoon. Noin 0,2 % äidin annoksesta siirtyy vastasyntyneeseen äidinmaidon välityksellä, mikä vastaa noin 1 mikrog/kg annosta. Noin 0,02 % äidin päivittäisestä etinyyliestradioliannoksesta voi siirtyä vastasyntyneeseen äidinmaidon välityksellä imetyksen aikana.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Diane Nova -valmisteella ei ole havaittu haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Diane Nova -valmisteen yhteydessä yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, vatsakipu, painonnousu, päänsärky, masentuneisuus, mielialan muutokset ja rintojen kipu tai arkuus. Näitä esiintyy  $\geq 1$  prosentilla käyttäjistä.

Tromboemolian riski on suurentunut kaikilla Diane Nova -valmistetta käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.4). Vakavimmat yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvät haittavaikutukset on listattu kohdassa 4.4.

#### Haittavaikutustaulukko

| <b>Elinjärjestelmä</b><br>(MedDRA) | <b>Yleinen</b><br>( $\geq 1/100$ , $<1/10$ ) | <b>Melko harvinainen</b><br>( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ ) | <b>Harvinainen</b><br>( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ ) | <b>Tuntematon</b><br>(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) |
|------------------------------------|--|---|---|--|
| Silmät                             |  |   | piilolinssien huono sieto                                 |  |
| Verisuonisto                       |  |   | tromboembolia   | kohonnut verenpaine / hypertensio  |
| Ruoansulatuselimistö               | pahoinvointi, vatsakipu                      | oksentelu, ripuli   |   |  |
| Immuunijärjestelmä                 |  |   | yliherkkyysoireet   | Perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireiden paheneminen          |
| Tutkimukset                        | painonnousu                                  |   | painonlasku   |  |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus      |  | nesteretentio   |   |  |
| Hermosto                           | päänsärky                                    | migreeni  |   |  |
| Psyykkiset haitat                  | masentuneisuus, mielialan muutokset          | libidon väheneminen   | libidon lisääntyminen                                     |  |
| Sukupuolielimet ja rinnat          | rintojen kipu ja herkkyys                    | rintojen turvotus   | vaginaeritteen muutokset, eritevuoto rinnoista            |  |
| Iho ja ihonalainen kudokset        |  | ihottuma, urtikaria   | kyhmyruusu, erythema multiforme                           |  |

#### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on havaittu valtimoiden ja laskimoiden tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näitä tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), laskimoveritulppa ja keuhkoembolia. Tapahtumia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Seuraavia haittavaikutuksia, joita kuvataan kohdassa 4.4, on raportoitu yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla.

- laskimotromboemoliset tapahtumat
- valtimotromboemoliset tapahtumat
- kohonnut verenpaine
- maksakasvaimet
- seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole varmaa näyttöä: Crohnin tauti, haavainen koliitti, epilepsia, kohdun myooma, porfyria, systeeminen *lupus erythematosus* (SLE), *herpes gestationis*, Sydenhamin korea, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, kolestaattinen ikterus
- maksaläiskät

- akuutin tai kroonisen maksan toimintahäiriön yhteydessä saattaa olla tarpeen keskeyttää yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö kunnes maksan toimintaa kuvaavat arvot palaavat normaaliksi.

Rintasyöpädiagnoosien määrä on hieman kohonnut ehkäisytablettien käyttäjillä (suhteellinen riskikerroin 1,24). Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, on yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä rintasyöpädiagnoosien ylimäärä pieni verrattuna rintasyövän kokonaisriskiin. Varmaa näyttöä rintasyöpäriskin yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole. Ks. lisätietoja kohdista 4.3 ja 4.4.

#### Yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden (entsyymi-induktorit) samanaikainen käyttö yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa voi aiheuttaa läpäisyvuotoa ja/tai yhdistelmäehkäisyvalmisteen ehkäisytehon heikkenemistä (ks. kohta 4.5)

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Yliannostuksen ei ole raportoitu aiheuttavan vakavia haittavaikutuksia. Mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja tyhjennysvuoto. Tyhjennysvuotoa voi esiintyä tytöillä myös ennen kuukautisten alkamista, jos he vahingossa ottavat tätä lääkevalmistettä. Antidoottia ei ole ja hoito on oireenmukaista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antiandrogeenit ja estrogeenit, ATC-koodi: G03HB01

Talirauhanen ja karvatuppi muodostavat androgeenille herkän ihon osan, jonka poikkeamat voivat aiheuttaa aknea, seborreaa, hirsutismia ja androgeneettista hiustenlähtöä. Poikkeama voi olla suurentunut herkkyys androgeenille tai plasman suurentuneet androgeeni-pitoisuudet. Molemmilla Diane Nova - tablettien lääkeaineilla on hyperandrogeenista tilaa parantava vaikutus: syproteroniasetaatti on androgeenireseptoreiden kilpaileva antagonisti, estää androgeenisynteesiä kohde-elimen soluissa ja laskee veren androgeenipitoisuutta antigonadotropisella vaikutuksella. Etinyyliestradioli lisää antigonadotrooppista vaikutusta säätelemällä sukupuolihormoneja säätelevien globuliinien synteesiä plasmassa jolloin vapaan biologisesti käytettävissä olevan androgeenin määrää verenkierrossa pienenee. Akne paranee yleensä 3–4 kuukauden Diane Nova -hoidon jälkeen. Hiusten ja ihon liiallinen rasvoittuminen häviää yleensä jo aiemmin. Myös seborreaan usein liittyvä hiustenlähtö vähenee.

Lievän, erityisesti kasvoissa esiintyvän hirsutismin hoidossa vaikutus on kuitenkin nähtävissä vasta useiden kuukausien käytön jälkeen.

Edellä mainitun antiandrogenisen vaikutuksen lisäksi syproteroniasetaatilla on selvä progestiinivaikutus. Progestiinivaikutuksen vuoksi syproteroniasetaatti yksinään annettuna aiheuttaisi kuukautiskierron häiriöitä, mitkä voidaan välttää yhdistämällä siihen Diane Nova -tableteissa etinyyliestradioli. Tämä edellyttää sitä, että valmistetta otetaan säännöllisesti annostusohjeiden mukaisissa jaksoissa.

Diane Nova -valmisteen ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja kohdunkaulan liman koostumuksen muuttuminen. Ehkäisyvaikutuksen lisäksi estrogeeni/progestiini-valmisteilla on haittavaikutusten ohella (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.8) myös myönteisiä vaikutuksia: Kierto on säännöllisempi, kuukautiset vähemmän kivuliaat ja vuoto vähäisempää. Viimeksi mainittu tekijä saattaa vähentää raudanpuutosanemian esiintymistä.

### Meningiooma

Ranskassa tehdystä epidemiologisesta kohorttitutkimuksesta saatujen tulosten perustella on osoitettu kumulatiivinen annosriippuvainen yhteys syproteroniasetaatin ja meningiooman välillä. Tämä tutkimus perustui Ranskan sairausvakuutusviranomaisilta (CNAM) saatuihin tietoihin, ja siihen osallistui 253 777 naista, jotka käyttivät 50-100 mg:n syproteronitabletteja. Leikkauksella tai sädehoidolla hoidetun meningiooman insidenssiä verrattiin niiden naisten, jotka altistuivat suuriannokselle syproteroniasetaatille (kumulatiivinen annos  $\geq 3$  g) ja naisten, jotka altistuivat hieman syproteroniasetaatille (kumulatiivinen annos  $< 3$  g), välillä. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin.

| Syproteroniasetaatin kumulatiivinen annos | Ilmaantuvuus (potilasvuosina) | HR <sub>adj</sub> (95 % CI) <sup>a</sup> |
|---|-------------------------------|--|
| Lievä altistus (< 3 g)                    | 4,5/100 000                   | Ref.                                     |
| Altistus yli $\geq 3$ g                   | 23,8/100 000                  | 6,6 [4,0-11,1]                           |
| 12-36 g                                   | 26/100 000                    | 6,4 [3,6-11,5]                           |
| 36-60 g                                   | 54,4/100 000                  | 11,3 [5,8-22,2]                          |
| yli 60 g                                  | 129,1/100 000                 | 21,7 [10,8-43,5]                         |

<sup>a</sup> Korjattu iän (aikariippuvaisena muuttujana) ja estrogeenin käytön (tutkimukseenottovaiheessa) perusteella

Esimerkiksi 12 g:n kumulatiivinen annos voi vastata vuoden kestävästä hoitosta annoksella 50 mg/vrk 20 päivän ajan joka kuukausi.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Syproteroniasetaatti

#### *Imeytyminen*

Suun kautta otettu syproteroniasetaatti imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Diane Nova -tabletin ottamisen jälkeen saavutetaan 15 ng/ml huippupitoisuus seerumissa noin 1,6 tunnissa. Biologinen hyötyosuus on 88 %.

#### *Jakautuminen*

Syproteroniasetaatti sitoutuu lähes kokonaan seerumin albumiiniin. Vain 3,5–4 % kokonaislääkeainepitoisuudesta esiintyy vapaana steroidina. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu ei vaikuta syproteroniasetaatin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Syproteroniasetaatin näennäinen jakautumistilavuus on  $986 \pm 437$  l.

#### *Biotransformaatio*

Syproteroniasetaatti metaboloituu lähes täydellisesti. Päämetaboliitti plasmassa on  $15\beta$ -OH-CPA, joka muodostumiseen ottaa osaa sytokromi P450 entsyymi CYP3A4. Syproteroniasetaatille määritetty puhdistuma seerumista on noin 3,6 ml/min/kg.

#### *Eliminaatio*

Syproteroniasetaatin pitoisuus seerumissa vähenee kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisaajat ovat noin 0,8 tuntia ja noin 2,3–3,3 vuorokautta. Osa annoksesta erittyy muuttumattomana. Sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 1:2. Metaboliittierityksen puoliintumisaika on noin 1,8 vrk.

#### *Vakaa tila*

SHBG -pitoisuuden nousu ei vaikuta syproteroniasetaatin farmakokinetiikkaan. Vakaa tila saavutetaan hoitosyklin toisella puoliskolla, jolloin syproteroniasetaatin pitoisuus seerumissa nousee noin 2,5-kertaiseksi.

#### Etinyyliestradioli

##### *Imeytyminen*

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Diane Nova -tabletin ottamisen jälkeen saavutetaan noin 71 pg/ml huippupitoisuus seerumissa 1,6 tunnissa. Imeytymisen ja maksan ensikierron aikana etinyyliestradioli metaboloituu voimakkaasti, minkä johdosta suun kautta otetun lääkkeen keskimääräinen biologinen hyötyosuus on noin 45 % (yksilöllinen vaihtelu noin 20–65 %).

##### *Jakautuminen*

Etinyyliestradioli sitoutuu voimakkaasti (noin 98 %), mutta epäspesifisesti albumiiniin, ja indusoi SHBG -pitoisuuden nousua seerumissa. Etinyyliestradiolin näennäinen jakautumistilavuus on 2,8–8,6 l/kg.

##### *Biotransformaatio*

Etinyyliestradioli on *in vitro* sekä reversiibeli CYP-entsyymien estäjä (CYP2C19, CYP1A1 ja CYP1A2) että mekanismiperusteinen estäjä (CYP2A4/5, CYP2C8 ja CYP2J2). Etinyyliestradioli konjugoituu presysteemisesti sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu etupäässä aromaattisen hydroksylaation kautta muodostaen useita hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät seerumissa joko vapaina tai glukuronidi- tai sulfaattikonjugaatteina. Metabolinen puhdistuma seerumista on 2,3–7 ml/min/kg.

##### *Eliminaatio*

Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa pienenee kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisaajat ovat noin 1 tunti ja 10–20 tuntia. Muuttumatonta lääkeainetta ei erity. Etinyyliestradiolin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen (ulosteeseen) suhteessa 4:6 ja puoliintumisaika on noin 1 vrk.

#### *Vakaa tila*

Vakaan tila saavutetaan hoitosyklin toisella puoliskolla, jolloin etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa on 60 % korkeampi kuin kerta-annoksen ottamisen jälkeen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Etinyyliestradioli

Etinyyliestradiolin toksisuus on hyvin tunnettu, eikä valmisteyhteenvedon muiden kohtien tietojen lisäksi ole turvallisuuteen liittyvää prekliinistä tietoa, joka olisi lääkkeen määrääjälle merkityksellistä.

#### Syproteroniasetaatti

##### *Systeeminen toksisuus*

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen riskiin ihmisille.

##### *Sikiötoksisuus/teratogeenisuus*

Lisääntymistoksikologisten tutkimusten perusteella valmisteeseen sisältyvien lääkeaineiden yhdistelmä ei ole teratogeeninen, kun sitä annettiin organogeneesin aikana ennen ulkoisten sukupuolielinten kehittymistä. Suurten syproteroniasetaattiannosten käyttö hormonierhän sukupuolisen eriytymisvaiheen aikana johti poikasikiöiden feminisoitumiseen. Vastasyntyneiltä poikalapsilta, jotka ovat altistuneet kohdussa syproteroniasetaatille, ei ole havaittu merkkejä feminisaatiosta. Valmisteeseen käyttö on kuitenkin kontraindikoitu raskauden aikana.

#### *Genotoksisuus ja karsinogeenisuus*

Yleisesti hyväksytyillä menetelmillä tehtyjen tutkimusten perusteella syproteroniasetaatti ei ole genotoksinen aine. Lisätutkimuksien perusteella se saattaa kuitenkin aiheuttaa rotan ja apinan maksasoluissa ja myös juuri eristetyissä ihmisen maksasoluissa adduktiota DNA:han. Koiran maksasoluissa adduktiota DNA:han on hyvin vähän.

Tämä ilmiö on todettu, kun solut on systeemisesti altistettu syproteroniasetaatille pitoisuuksina, jotka ovat mahdollisia käytettäessä syproteroniasetaatin suositeltua annostusta. Syproteroniasetaattihoidon on todettu *in vivo* aiheuttavan naarasrotalla paikallisten, mahdollisesti preneoplastisten maksavaurioiden, joihin liittyy soluentsyymien muutoksia, lisääntymistä, sekä mutaatiofrekvenssin lisääntymistä transgeenisillä rotilla, joilla mutaatiokohteena oli bakteerigeeni.

Kliinisten kokemusten ja epidemiologisten tutkimusten perusteella syproteroniasetaatti ei näytä lisäävän maksakasvainten esiintyvyyttä ihmisellä. Myöskään jyrksijöillä tehdyissä tuumorigeenisuustutkimuksissa syproteroniasetaatilla ei todettu tuumorigeenisiä vaikutuksia. Periaatteessa on kuitenkin muistettava, että sukupuolisteroidit voivat stimuloida hormoneista riippuvaisten kudosten ja tuumoreiden kasvua.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin:* Laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, povidoni, talkki, magnesiumstearaatti  
*Päällyste:* Sakkaroosi, povidoni, makrogoli 6000, kalsiumkarbonaatti, talkki, glyseroli (85 %), montaaniglykolivaha sekä väriaineet titaaniidioksidi (E171) ja keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

1 x 21 ja 3 x 21 tablettia läpipainopakkauksissa (PVC/Alumiini).

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer Oy  
Pansiontie 47  
20210 Turku

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

9376

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.11.1986  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.9.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.11.2022



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diane<sup>®</sup> Nova dragerad tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2 mg cyproteronacetat och 35 mikrogram etinylestradiol.

Hjälpämnen med känd effekt: 30,97 mg laktosmonohydrat, 19,37 mg sackaros.  
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Dragerad tablett.

*Beskrivning av läkemedlet:* Tabletten är beige, rund, konvex och sockerdragerad.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig till svår akne relaterad till androgenkänslighet (med eller utan seborré) och/eller behandling av hirsutism hos kvinnor i fertil ålder.

Diane Nova ska endast användas för behandling av akne efter otillfredsställande svar på topikal behandling eller systemisk antibiotikabehandling.

Eftersom Diane Nova även verkar som ett hormonellt preventivmedel ska det inte användas i kombination med andra hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Diane Nova förhindrar befruktning genom att hämma ovulationen. Patienter som använder Diane Nova behöver därför inte ytterligare hormonella antikonceptionsmedel, eftersom hormonnivåerna i sådana fall skulle bli oproportionerligt höga. Inga tilläggsåtgärder krävs för att ge en effektiv preventiveffekt.

Av samma anledning ska kvinnor som vill bli gravida inte använda Diane Nova.

För terapeutisk och tillräcklig antikonceptionell effekt ska Diane Nova tas regelbundet. Eventuell användning av annat hormonellt preventivmedel ska avbrytas. Diane Nova används på samma sätt som de flesta preventivmedel av kombinationstyp, vilket är anledningen till att samma instruktioner följs vid doseringen. Ett oregelbundet intag av Diane Nova kan leda till mellanblödningar och medföra en försämring av både den antikonceptionella och den terapeutiska effekten.

##### Hur Diane Nova-tabletter används

Tabletterna ska tas vid ungefär samma tid varje dag, i den ordning som visas på blisterförpackningen, vid behov med en liten mängd vätska. En tablett tas dagligen i 21 dagar i följd. Varje nästkommande förpackning påbörjas efter sju dagars tablettuppehåll, under vilket vanligtvis en bortfallsblödning inträffar. Bortfallsblödningen börjar vanligen 2-3 dagar efter att den sista tabletten har intagits och

upphör eventuellt inte förrän nästa blisterförpackning påbörjas. Sannolikheten för att den preventiva effekten uteblir kan öka om kvinnan glömmer att ta tabletter eller inte tar dem enligt anvisningarna.

### Hur påbörjas behandlingen med Diane Nova

#### *Ingen tidigare användning av hormonella preventivmedel inom den senaste månaden*

Första tabletten tas dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (dvs. den första blödningsdagen). Det är också möjligt att påbörja tablettbehandlingen blödningsdag 2-5, men då rekommenderas att en kompletterande barriärmetod används under den första cykelns 7 första dagar tablettintag i den första cykeln.

#### *Vid byte till Diane Nova från annat preventivmedel av kombinationstyp (kombinerade p-piller, vaginalring eller p-plåster)*

Användningen av Diane Nova-tabletter ska helst påbörjas dagen efter den sista hormoninnehållande tabletten (den sista tabletten som innehåller aktiv substans) av det tidigare kombinerade p-pillret, men senast dagen efter den tablettfria perioden (alternativt efter perioden med tabletter som inte innehåller hormon) av det tidigare kombinerade p-pillret. Om vaginalring eller p-plåster har använts ska intaget av Diane Nova helst påbörjas samma dag som ringen eller plåstret tas bort, men allra senast när nästa vaginalring eller p-plåster skulle ha applicerats.

#### *Vid byte till Diane Nova från ett preparat som enbart innehåller progesterin (p-piller med enbart progesterin, injektion, implantat) eller från ett intrauterint inlägg*

Det går att byta från p-piller som enbart innehåller progesterin till Diane Nova när som helst (från implantat eller intrauterint inlägg den dag det avlägsnas och från injektion vid den tidpunkt då nästa injektion skulle ha givits). I samtliga fall rekommenderas kvinnan att använda en kompletterande barriärmetod under de första 7 dagarna av tablettintag.

#### *Efter avbruten graviditet i första trimestern*

Tablettintag kan påbörjas omgående. I detta fall behövs inga ytterligare preventivmedel.

#### *Efter förlossning eller avbruten graviditet i andra trimestern*

Amning, se avsnitt 4.6.

Tablettintag påbörjas 21-28 dygn efter förlossning eller avbruten graviditet i andra trimestern. Om tablettintaget börjar senare ska även en kompletterande barriärmetod användas under de första 7 dagarna av tablettintaget. Om samlag redan har ägt rum bör graviditet uteslutas eller kvinnan invänta sin första menstruation innan användning av kombinerade p-piller påbörjas.

### Vid glömd tablett

Om det har gått mindre än 12 timmar sedan tabletten skulle ha tagits är det preventiva skyddet inte nedsatt. Tabletten ska tas så snart som möjligt och nästa tablett tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

Om det har gått mer än 12 timmar sedan tabletten skulle ha tagits, kan det preventiva skyddet vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. Tablettuppehållet får aldrig överskrida 7 dagar.
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarieaxeln.

I enlighet med detta kan följande praktiska instruktioner ges:

#### *Vecka 1*

Den senast glömda tabletten ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta skulle innebära att hon måste ta två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna på ordinarie tidpunkt. Därtill ska en kompletterande barriärmetod, som t.ex. kondom, användas de närmaste sju dagarna. Om samlag har ägt rum under de föregående sju dagarna, bör möjligheten av en graviditet övervägas. Ju fler glömda tabletter och ju närmare detta sker det månatliga tablettuppehållet desto större är risken för graviditet.

### *Vecka 2*

Den senast glömda tabletten ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta skulle innebära att hon måste ta två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna på ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att tabletterna tagits på rätt sätt under de sju dagarna innan den första glömda tabletten, behövs inget ytterligare preventivmedel. Om så inte är fallet, eller om mer än 1 tablett har glömts, bör kvinnan rådask att använda en kompletterande preventivmetod under 7 dagar.

### *Vecka 3*

Det finns risk för minskad effekt med tanke på det kommande tablettuppehållet på 7 dagar. Det går dock att förhindra att det preventiva skyddet minskar, genom att ändra på schemat för tablettintaget enligt anvisning 1 eller 2. Följer man anvisning 1 eller 2 behövs inget extra skydd, under förutsättning att alla tabletter togs på rätt sätt under de sju dagarna innan den första glömda tabletten. Om tabletterna inte har tagits på rätt sätt ska anvisning 1 följas och en kompletterande preventivmetod användas under de kommande 7 dagarna.

1. Den senast glömda tabletten ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta skulle innebära att hon måste ta två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna på ordinarie tidpunkt. Nästa blisterförpackning påbörjas så snart den pågående blisterförpackningen har tagit slut, dvs. inget tablettuppehåll görs mellan förpackningarna. Troligtvis uppstår ingen bortfallsblödning förrän den andra förpackningen är slut, men spotting eller genombrottsblödning kan uppträda under dagar då tabletter tas.
2. Kvinnan kan också avbryta tablettintaget från den aktuella blisterförpackningen och göra ett uppehåll på 7 dagar, inklusive de dagar hon glömt ta tabletter. Efter ett uppehåll på högst 7 dagar fortsätter hon med en ny blisterförpackning.

Om kvinnan har glömt flera tabletter och bortfallsblödningen uteblir under det första normala tablettuppehållet därefter, ska möjligheten för graviditet beaktas.

### Anvisningar vid gastrointestinala störningar

Vid svåra gastrointestinala störningar kan absorptionen av de aktiva substanserna vara ofullständig och kvinnan ska då använda extra preventivt skydd.

Vid kräkningar inom 3-4 timmar efter tablettintaget, gäller de instruktioner vid glömda tabletter som ges ovan. Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för tablettintag, måste de extra tabletterna tas från en annan blisterförpackning.

### Att flytta eller skjuta upp menstruationen

Menstruationen kan flyttas genom att kvinnan fortsätter med nästa blisterförpackning utan att göra något tablettuppehåll. Uppskjutandet kan pågå så länge kvinnan önskar dock högst fram till att den andra blisterförpackningen är slut. Under uppskjutandet kan spotting eller genombrottsblödning förekomma. Ett regelbundet intag av Diane Nova återupptas sedan efter det vanliga uppehållet på 7 dagar.

För att flytta menstruationsblödningen till att börja en annan veckodag än den nuvarande, kan den nästkommande tablettfria perioden förkortas med önskat antal dagar. Ju kortare uppehåll, desto större risk att bortfallsblödningen uteblir och att det uppstår genombrottsblödning och spotting under intag av tabletter från den efterföljande förpackningen (på samma sätt som vid förskjutning av menstruation).

### Behandlingstid

Behandlingstiden beror på svårighetsgraden av symtomen på androgenisering och deras svar på behandlingen. Som regel bör behandlingen fortsätta i flera månader. Tiden till symtomlindring är minst tre månader. Akne och seborré svarar oftast snabbare på behandlingen än hirsutism eller alopeci. Behovet av fortsatt behandling ska regelbundet utvärderas av behandlande läkare.

Det rekommenderas att behandling med Diane Nova fortsätter minst 3–4 menscykler efter att symtomen har försvunnit. Om symtom uppstår på nytt några veckor eller månader efter avslutad behandling kan behandlingen återupptas. Om behandlingen med Diane Nova återupptas efter ett tablettuppehåll på över en månad ska den ökade risken för venös tromboembolism övervägas (se avsnitt 4.4).

#### Särskilda patientgrupper

##### *Pediatrisk population*

Diane Nova ska endast användas efter att menstruationen har börjat.

##### *Äldre*

Diane Nova ska inte användas efter klimakteriet.

##### *Nedsatt leverfunktion*

Diane Nova är kontraindicerat hos kvinnor med svår leversjukdom (pågående eller tidigare konstaterad) så länge som levervärdena inte har återgått till normala. Se även avsnitt 4.3.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Användning av Diane Nova har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion och rekommenderas därför inte till denna patientgrupp.

### **4.3 Kontraindikationer**

Kombinerade p-piller ska inte användas vid något av följande tillstånd. Om något av tillstånden skulle uppträda under användningen av kombinerade p-piller ska användningen av produkten avbrytas omgående:

- samtidig användning av annat hormonellt preventivmedel (se avsnitt 4.1)
- pågående eller tidigare venös trombos (djup ventrombos, lungembolism)
- bekräftad idiopatisk venös tromboembolism i anamnesen eller släktanamnesen (dvs. venös tromboembolism hos syskon eller förälder vid relativt låg ålder)
- pågående eller tidigare arteriell trombos (t.ex. hjärtinfarkt) eller prodromalsymtom av trombos (t.ex. angina pectoris och transitorisk cerebral ischemisk attack)
- pågående eller tidigare cerebrovaskulär händelse
- förekomst av en allvarlig riskfaktor eller flera riskfaktorer för venös eller arteriell trombos (se avsnitt 4.4) såsom:
  - diabetes mellitus med vaskulära symtom
  - svår hypertoni
  - svår dyslipoproteinemi
- ärftlig eller förvärvad disposition för venös eller arteriell trombos, såsom aktiverat protein C-resistens (APC-resistens), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist, hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulans)
- migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
- pågående eller tidigare svår leversjukdom, så länge levervärdena inte har återgått till det normala
- pågående eller tidigare levertumör (godartad eller elakartad)
- kända eller misstänka könshormonberoende tumörer, (t.ex. i genitalier eller bröst)
- odiagnostiserad vaginalblödning
- känd eller misstänkt graviditet
- meningeom eller anamnes på meningeom
- amning
- överkänslighet mot någon av de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- samtidig användning av läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

Diane Nova ska inte förskrivas till män.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Diane Nova innehåller cyproteronacetat (progestogen) och etinyloestradiol (östrogen) och tas 21 dagar under en månadscykel. Diane Nova har en sammansättning som liknar den i kombinerade p-piller.

Den kliniska och epidemiologiska erfarenheten av kombinationspreparat med östrogen/progestin som Diane Nova baseras huvudsakligen på erfarenhet av kombinerade p-piller. Därför gäller följande varningar för kombinerade p-piller även Diane Nova.

##### Behandlingstid

Tid till symtomlindring är minst tre månader. Behovet av fortsatt behandling ska regelbundet utvärderas av behandlande läkare (se avsnitt 4.2).

##### Varningar

Om något av nedanstående tillstånd/riskfaktorer föreligger, bör fördelarna med användningen av Diane Nova vägas mot de eventuella riskerna i varje enskilt fall och diskuteras innan beslut fattas om påbörjande av läkemedlet. Vid försämring eller debut av någon av dessa tillstånd eller riskfaktorer ska läkare kontaktas. Läkaren beslutar sedan om användningen av Diane Nova ska avbrytas.

##### *Cirkulationsrubbnings*

Användning av Diane Nova medför en ökad risk för venös tromboembolism (VTE) jämfört med ingen användning. Den förhöjda risken för VTE är störst under det första året av behandling, vid återupptagande eller byte till behandling med Diane Nova efter ett behandlingsfritt intervall på minst en månad. Venös tromboembolism kan ha dödlig utgång i 1-2 % av fallen.

Epidemiologiska studier har visat att incidensen av VTE är 1,5-2 gånger högre hos användare av Diane Nova än hos användare av levonorgestrelinnehållande kombinerade p-piller och kan vara densamma som risken associerad med kombinerade p-piller som innehåller desogestrel/gestoden/drospirenon.

Bland kvinnor som använder Diane Nova finns det troligen patienter som kan ha en naturligt förhöjd kardiovaskulär risk, t.ex. i samband med polycystiskt ovariesyndrom (PCOS).

Epidemiologiska studier har även antytt ett samband mellan användningen av hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboemboli (hjärtinfarkt, transitorisk cerebral ischemisk attack).

I mycket sällsynta fall har trombos i andra blodkärl, t.ex. vener och artärer i levern, mesenteriet, njurarna, hjärnan eller retina, rapporterats hos användare av hormonella preventivmedel.

Symtom på venös eller arteriell trombos eller på cerebrovaskulär händelse kan inkludera: ovanlig, ensidig bensmärta och/eller svullnad, plötslig svår smärta i bröstet med eller utan utstrålning i vänster arm, plötslig andnöd, plötsliga hostattacker, ovanlig, kraftig, långvarig huvudvärk, plötsligt partiellt eller fullständigt synbortfall, dubbelseende, sluddrigt tal eller afasi, svindel, kollaps med eller utan fokalt kramp, plötslig matthet eller en mycket uttalad domning som plötsligt uppträder i ena kroppshalvan eller en del av kroppen, motoriska störningar, akut buk.

Risken för venösa tromboemboliska händelser ökar med:

- åldern (risken ökar med stigande ålder)

- rökning (risken ökar ytterligare vid omfattande rökning och med stigande ålder, särskilt hos kvinnor över 35 år. Kvinnor över 35 år ska starkt avrådas från att röka om de vill använda Diane Nova).
- förekomst i familjen (t.ex. venös tromboemboli hos syskon eller en förälder i relativt ung ålder). Vid misstanke om hereditär predisposition, bör kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan beslut om användning av något hormonellt preventivmedel fattas.
- långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, kirurgiskt ingrepp i benen eller större trauma. I dessa fall är det tillrådligt att sätta ut användningen (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta den förrän två veckor efter fullständig remobilisering. Antitrombosbehandling bör övervägas om Diane Nova inte har satts ut i förväg.
- fetma (BMI över 30 kg/m<sup>2</sup>).

Arteriella tromboemboliska händelser kan vara livshotande eller ha dödlig utgång.

En potentiellt synergistisk riskökning för trombos bör tas i beaktande hos kvinnor som har flera riskfaktorer eller om svårighetsgraden hos en enstaka riskfaktor ökar. Denna riskökning kan vara större än enbart den kumulativa risken av riskfaktorer. Diane Nova ska inte förskrivas om nytta-riskbalansen är negativ (se avsnitt 4.3).

Risken för arteriella tromboemboliska händelser eller cerebrovaskulär händelse ökar med:

- åldern (risken ökar med stigande ålder)
- rökning (risken ökar ytterligare vid omfattande rökning och med stigande ålder, särskilt hos kvinnor över 35 år. Kvinnor över 35 år ska starkt rekommenderas avrådas från att röka om de vill använda Diane Nova).
- dyslipoproteinemi
- fetma (BMI över 30 kg/m<sup>2</sup>)
- hypertoni
- migrän
- hjärtklaffsjukdom
- förmaksflimmer
- förekomst i familjen (t.ex. arteriell trombos hos ett syskon eller en förälder i relativt ung ålder). Om hereditär predisposition misstänks ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan beslut om användning av hormonellt preventivmedel fattas.

Andra medicinska tillstånd som har associerats med kärlkomplikationer inkluderar diabetes mellitus, systemisk lupus erythematosus (SLE), hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (såsom Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) samt sicklecellanemi.

Den ökade risken för tromboembolism i puerperiet ska beaktas (se avsnitt 4.6).

En ökad frekvens eller svårighetsgrad av migränanfall vid användning av Diane Nova (som kan vara ett tidigt tecken på en cerebrovaskulär incident) kan vara skäl för att omedelbart avbryta användningen av Diane Nova.

Kvinnor som använder Diane Nova ska särskilt uppmanas att kontakta läkare vid eventuella symtom på trombos. I händelse av misstänkt eller bekräftad trombos ska användning av Diane Nova avbrytas. Adekvat antikonception ska sättas in på grund av antikoagulantias (kumariner) teratogenicitet.

Det råder ej konsensus om den eventuella roll som åderbräck och spontana ytliga tromboflebiter har för utveckling av venös trombos.

#### *Tumörer*

Den viktigaste riskfaktorn för livmoderhalscancer är persisterande HPV-infektion (human papillomvirusinfektion). En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt kombinerade p-piller under lång tid har rapporterats i vissa epidemiologiska studier. Fortsatt råder dock oenighet om i

vilken omfattning detta kan vara resultat av andra faktorer som frekvensen av Papa-prov, sexuellt beteende och användning av barriärmetoder.

En metaanalys från 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad risk (relativ riskfaktor 1,24) att få bröstcancer hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av tio år efter avslutad användning av kombinerade p-piller. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är ökningen av antal diagnostiserade bröstcancerfall hos användare och före detta användare av kombinerade p-piller liten i jämförelse med risken för bröstcancer under hela livstiden. Dessa studier visar inte på något kausalt samband. Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller av en kombination av dessa. Bröstcancer som diagnostiseras hos de som använder p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade jämfört med bröstcancer hos icke-användare.

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

Tumörer kan vara livshotande eller ha dödlig utgång.

**Meningeom:**

Förekomst av meningeom (enstaka och multipla) har rapporterats i samband med användning av cyproteronacetat, särskilt vid höga doser (25 mg och högre) och vid behandling under längre tid (se avsnitt 5.1). Om en patient diagnostiseras med meningeom måste eventuell behandling med cyproteronacetat, inklusive Diane Nova, avbrytas som en försiktighetsåtgärd.

*Övriga tillstånd*

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

Små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller eller Diane Nova, men kliniskt relevanta höjningar av blodtrycket är sällsynta. Om en kliniskt betydande blodtrycksstegring trots allt skulle inträffa under behandling med kombinerade p-piller bör läkaren avbryta behandlingen och initiera behandling av hypertoni. Om normala blodtrycksvärden uppnås med blodtryckssänkande medel kan användningen av läkemedlet återupptas.

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

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

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

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

Även om kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistansen och glukostoleransen, finns det inga bevis för att det är nödvändigt att ändra doseringen hos diabetiker som använder kombinerade p-piller i lågdos (under 0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor som har diabetes och använder kombinerade p-piller ska dock uppföljas noggrant.

Crohns sjukdom och ulcerös kolit har associerats med användning av kombinerade p-piller.

Ibland kan kloasma förekomma, särskilt hos kvinnor som haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör undvika solexponering eller exponering för ultraviolett ljus under användning av kombinerade p-piller.

Om kvinnor med hirsutism upplever förvärrande av symtomen, ska orsakerna (androgenproducerande tumör, enzymdefekter i binjuren) klarläggas med differentialdiagnos.

Tabletterna innehåller laktos och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktos- eller fruktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

### Medicinsk undersökning

Innan behandling med Diane Nova-tabletter påbörjas eller återinsätts bör en fullständig anamnes som inkluderar kontraindikationer (avsnitt 4.3) och varningar (avsnitt 4.4) upptas (inklusive familjeanamnes) samt medicinsk undersökning som genomförs regelbundet. Återkommande medicinska utvärderingar är också viktiga, eftersom kontraindikationerna (t.ex. transitorisk ischemisk attack) eller riskfaktorerna (t.ex. släktanamnesen vad gäller ven- och arteriell trombos) kan uppkomma för första gången under användning av läkemedlet. Hur ofta kvinnan bör komma för kontroll och vilka slags undersökningar som bör göras avgörs utifrån etablerad praxis och anpassas till den enskilda kvinnan, men bör i allmänhet omfatta blodtryck, bröst, buk och könsorgan samt cellprov från cervix.

Kvinnor ska upplysas om att Diane Nova och liknande preparat inte skyddar mot HIV-infektioner (AIDS) eller andra sexuellt överförbara sjukdomar.

### Minskad effekt

Effekten av kombinerade p-piller kan försämrats t.ex. vid glömd tablett (avsnitt 4.2), vid gastrointestinala störningar (se avsnitt 4.2), samtidigt användning av andra läkemedel eller användning av växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt 4.5).

### Försämrad cykelkontroll

Oregelbundna blödningar (spotting eller genombrottsblödning) kan förekomma med alla östrogen-/progestinprodukter, särskilt under de första månaderna. Därför är det lämpligt att utvärdering av oregelbundna blödningar görs först efter en period på cirka tre menstruationscykler.

Kvarstår de oregelbundna blödningarna eller om de förekommer efter tidigare regelbundna cykler, bör icke-hormonella orsaker övervägas och adekvata diagnostiska åtgärder (eventuellt skrapning) för att utesluta malignitet eller graviditet vidtas.

Ibland kan bortfallsblödningen utebli under tablettuppehållet. Om läkemedlet har tagits enligt anvisningarna i avsnitt 4.2 är kvinnan troligtvis inte gravid. Om läkemedlet inte har tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen, eller om två bortfallsblödningar uteblir, ska graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda läkemedlet.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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



### Påverkan av andra läkemedel på Diane Nova

Interaktioner med leverinducerande läkemedel som kan orsaka ökat clearance av könshormoner kan leda till nedsatt kontraceptiv effekt och/eller genombrottsblödning. Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion observeras i allmänhet inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktion kvarstå i ungefär 4 veckor.

Vid samtidig behandling med något av läkemedlen som nämns nedan bör utöver Diane Nova någon barriärmetod eller övrig preventivmetod temporärt användas som kompletterande preventivmetod. Barriärmetod ska användas under hela behandlingen samt i ytterligare 28 dagar efter avslutad behandling. Om behandlingen med läkemedlet som tas samtidigt pågår längre än antal tabletter i blisterförpackningen för Diane Nova, ska nästa tabletkarta genast påbörjas utan tablettfritt intervall.

*Läkemedel som ökar clearance av könshormoner (minskad effekt för kombinerade p-piller på grund av enzyminduktion):*

hydantoinderivat (t.ex. fenytoin), barbiturater, primidon, karbamazepin, rifampicin och möjligen också oxkarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin och växtbaserade läkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*).

Växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) ska inte användas samtidigt med Diane Nova eftersom resultatet kan vara en minskning av antikonceptionseffekten av Diane Nova. Genombrottsblödningar och oavsiktliga graviditeter har rapporterats. Effekten baserar på leverenzyminducerande egenskaper hos johannesörten. Enzyminduktion kan pågå i 2 veckor efter utsättande av behandling med johannesört.

*Läkemedel som har varierande effekt på clearance av könshormoner:*

Många HIV/HCV-proteashämmare och icke-nukleosida omvända transkriptashämmare kan öka eller minska på plasmakoncentrationen av östrogen eller progestin. Dessa förändringar kan i vissa fall vara kliniskt betydande.

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

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd. Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av östrogen och/eller progestin.

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

### Kombinerade preventivmedels påverkan på andra läkemedel

Kombinerade p-piller, såsom Diane Nova, kan påverka metabolismen av vissa andra läkemedel. Koncentrationerna i plasma och vävnader kan antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin). Baserat på kliniska data hämmar etinylestradiol clearance av CYP1A2-substrat vilket ger en svag (t.ex. teofyllin) eller måttlig (tizanidin) ökning i plasmakoncentrationen.

Obs: Eventuella interaktioner ska kontrolleras i produktresumén för läkemedel som används samtidigt.

### Farmakodynamiska interaktioner

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

Därför ska patienter som behandlas med Diane Nova byta till ett alternativt preventivmedel (endast progestininnehållande preventivmedel eller icke-hormonella metoder) innan kombinationsbehandlingar med dessa läkemedel påbörjas. Diane Nova kan påbörjas igen 2 veckor efter att dessa kombinationsbehandlingar avslutats.

### Övriga interaktioner

#### *Laboratorietester*

Användning av produkter som Diane Nova kan påverka resultaten av vissa laboratorietest, såsom biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel, binjure- och njurfunktioner, plasmanivåer för (bärr)proteiner (t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid/lipoproteinfraktioner), parametrar för kolhydratmetabolismen och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom normala laboratorievärden.

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

### Graviditet

Läkemedlet får inte användas under graviditet. Om graviditet inträffar under användning av Diane Nova ska användningen omedelbart avslutas (se avsnitt 5.3).

### Amning

Läkemedlet ska inte användas under amning eftersom cyproteronacetat utsöndras i modersmjölk. Cirka 0,2 % av moderns dos passerar över till det nyfödda barnet via modersmjölken, vilket motsvarar en dos på cirka 1 mikrog/kg. Cirka 0,02 % av moderns dagliga etinylestradioldos kan vid amning överföras till det nyfödda barnet via modersmjölken.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier om läkemedlets effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har gjorts. Inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats avseende Diane Nova.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna med Diane Nova är illamående, magsmärta, viktökning, huvudvärk, depression, humörsvängningar och bröstsmärta eller -ömhet. Dessa inträffar hos  $\geq 1\%$  av användarna.

Det finns en ökad risk för tromboembolism hos alla kvinnor som använder Diane Nova (se avsnitt 4.4.). De allvarligaste biverkningarna i samband med användning av kombinerade p-piller anges i avsnitt 4.4.

### Tabell över biverkningar

| <b>Organsystem</b><br>(MedDRA) | <b>Vanliga</b><br>( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) | <b>Mindre vanliga</b><br>( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ ) | <b>Sällsynta</b><br>( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ ) | <b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|--------------------------------|---|--|---|---|
| Ögon                           |   |  | ökad känslighet vid användning av kontaktlinser         |   |
| Blodkärl                       |   |  | tromboembolism  | förhöjt blodtryck/hypertension  |

|                                    |                              |                    |  |  |
|------------------------------------|------------------------------|--------------------|--|--|
| Magtarmkanalen                     | illamående, magsmärtor       | kräkningar, diarré |  |  |
| Immunsystemet                      |                              |                    | Överkänslighetsreaktioner                                  | Förvärring av symtom på ärftligt och förvärvat angioödem |
| Undersökningar                     | ökad vikt                    |                    | minskad vikt   |  |
| Metabolism och nutrition           |                              | vätskeretention    |  |  |
| Centrala och perifera nervsystemet | huvudvärk                    | migrän             |  |  |
| Psykiska störningar                | depression, humörsvängningar | minskad libido     | ökad libido  |  |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | bröstmärta och ömhet         | bröstsvullnad      | förändringar i sekretion från vagina, sekretion från bröst |  |
| Hud och subkutan vävnad            |                              | utslag, urtikaria  | knölros, erythema multiforme                               |  |

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och tromboemboliska händelser har observerats hos kvinnor som använder preventivmedel av kombinationstyp. Sådana händelser är bl.a. hjärtinfarkt, stroke, transitoriska cerebrala ischemiska attacker (TIA), venös trombos och lungemboli. Dessa beskrivs mer i detalj i avsnitt 4.4.

Följande biverkningar, som beskrivs i avsnitt 4.4, har rapporterats hos kvinnor som använder preventivmedel av kombinationstyp.

- venösa tromboemboliska händelser
- arteriella tromboemboliska händelser
- förhöjt blodtryck
- levertumörer
- utveckling eller försämring av följande sjukdomstillstånd har rapporterats, men ett samband med användning av kombinerade p-piller har inte fastställts: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, uterint myom, porfyri, systemisk lupus erythematosus (SLE), herpes gestationis, Sydenhams korea, hemolytiskt uremiskt syndrom, kolestatisk gulsot
- kloasma
- akut eller kroniskt nedsatt leverfunktion kan göra det nödvändigt att avbryta behandlingen med preventivmedel av kombinationstyp tills värdena i leverfunktionstester åter är normala.

Frekvensen av diagnosticerad bröstcancer är något ökad bland användare av p-piller (relativ riskkvot 1,24). Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är denna ökning av antalet fall liten jämfört med den totala risken att drabbas av bröstcancer. Sambandet med användning av kombinerade p-piller är inte säkerställt. För ytterligare information, se avsnitt 4.3 och 4.4.

#### Interaktioner

Samtidig användning av andra läkemedel (enzyminducerare) med preventivmedel av kombinationstyp kan orsaka genombrottsblödning och/eller försvagad preventiv effekt (se avsnitt 4.5).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Överdoser

Inga allvarliga biverkningar vid överdosering har rapporterats. Symtom som kan uppträda i samband med överdosering är illamående, kräkningar och bortfallsblödning. Bortfallsblödning kan även ske hos flickor före den första menstruationen om de av misstag tagit läkemedlet. Det finns ingen antidot och behandlingen ska vara symptomatisk.

### 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

#### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiandrogener och estrogener, ATC-kod G03HB01

Talgkörteln och hårfollikeln bildar tillsammans en androgenkänslig hudkomponent och rubbningar i denna kan orsaka akne, seborré, hirsutism och androgent håravfall. Rubbningen kan vara orsakad av ökad känslighet för androgen eller förhöjda androgenkoncentrationer i plasma. Bägge substanser i Diane Nova motverkar detta hyperandrogena tillstånd: cyproteronacetat är en konkurrerande antagonist vid androgenreceptorer, har en hämmande effekt på androgensyntesen i målorganens celler och minskar androgenkoncentrationen i blodet genom en antigonadotrop effekt. Etinylestradiol ökar den antigonadotropiska effekten genom att reglera syntesen av könshormonreglerande globuliner i plasma, vilket minskar mängden fritt, biologiskt tillgängligt androgen i blodcirkulationen. Akne förbättras vanligtvis efter 3-4 månaders Diane Nova-behandling. Effekten på överdrivet fett hår och fet hud försvinner vanligtvis redan tidigare. Även det håravfall som ofta förknippas med seborré minskar. Behandlingseffekt av lindrig hirsutism, särskilt i ansiktet, ses dock först efter flera månaders användning.

Förutom den ovan nämnda antiandrogena effekten har cyproteronacetat en tydlig progestineffekt. På grund av progestineffekten skulle cyproteronacetat när det administreras ensamt orsaka menstruationsrubbningar, vilket kan undvikas genom kombination med etinylestradiol i Diane Nova-tabletter. Detta förutsätter att läkemedlet tas regelbundet under perioder som överensstämmer med doseringsanvisningarna.

Den preventiva effekten av Diane Nova baseras på interaktioner av flera olika faktorer. De viktigaste är ovulationshämmning och förändringar i cervixsekretion. Utöver att förhindra graviditet har östrogen/progestin-produkter – förutom dess biverkningar (se avsnitt 4.4 och 4.8) – även positiva effekter: menstruationscykeln är mer regelbunden, menstruationen är mindre smärtsam och blödningarna knappare. Det senare kan innebära att risken för järnbristanemi minskar.

#### Meningeom

Baserat på resultat från en fransk epidemiologisk kohortstudie har ett samband mellan kumulativ dos cyproteronacetat och meningeom observerats. Denna studie baserades på data från den franska sjukvårdsförsäkringen (CNAM) och omfattade 253 777 kvinnor som använde tabletter med 50-100 mg cyproteron. Incidensen av meningeom behandlat med kirurgi eller strålbehandling jämfördes mellan kvinnor exponerade för cyproteronacetat i hög dos (kumulativ dos  $\geq 3$  g) och kvinnor med lägre exponering för cyproteronacetat (kumulativ dos  $< 3$  g). Ett samband mellan kumulativ dos och incidens uppvisades.

| Kumulativ dos av cyproteronacetat | Incidens (patientår) | HR <sub>just</sub> (95 % CI) <sup>a</sup> |
|-----------------------------------|----------------------|---|
|-----------------------------------|----------------------|---|

|                          |               |                  |
|--------------------------|---------------|------------------|
| Lägre exponering (< 3 g) | 4,5/100 000   | Ref.             |
| Exponering $\geq$ 3 g    | 23,8/100 000  | 6,6 [4,0-11,1]   |
| 12-36 g                  | 26/100 000    | 6,4 [3,6-11,5]   |
| 36-60 g                  | 54,4/100 000  | 11,3 [5,8-22,2]  |
| över 60 g                | 129,1/100 000 | 21,7 [10,8-43,5] |

<sup>a</sup> Justerat baserat på ålder (som en tidsberoende variabel) och östrogen (vid inklusion)

Som exempel kan en kumulativ dos på 12 g motsvara ett år av behandling med 50 mg/dygn, 20 dagar per månad.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Cyproteronacetat

#### *Absorption*

Cyproteronacetat absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Vid intag av Diane Nova-tablett uppnås en maximal serumkoncentration på 15 ng/ml efter cirka 1,6 timmar. Biotillgängligheten är 88 %.

#### *Distribution*

Cyproteronacetat är så gott som helt bundet till serumalbumin. Endast cirka 3,5-4,0 % av den totala serumkoncentrationen förekommer som fri steroid. Den etinylestradiolinducerade ökningen av könshormonbindande globulin (SHBG) påverkar inte cyproteronacetats serumproteinbindande effekt. Den skenbara distributionsvolymen av cyproteronacetat är  $986 \pm 437$  l.

#### *Metabolism*

Cyproteronacetat metaboliseras i stort sett fullständigt. Huvudmetaboliten i plasma är 15 $\beta$ -OH-CPA som bildas via cytokrom-P450-enzymet CYP3A4. Serumclearance för cyproteronacetat har fastställts vara cirka 3,6 ml/min/kg.

#### *Eliminering*

Serumkoncentrationen av cyproteronacetat avtar i två faser med halveringstider på cirka 0,8 timmar respektive cirka 2,3-3,3 dygn. En del av dosen utsöndras i oförändrad form. Dess metaboliter utsöndras i urin och galla i förhållandet 1:2. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter är cirka 1,8 dygn.

#### *Steady-state*

Farmakokinetiken för cyproteronacetat påverkas inte av förhöjda SHBG-nivåer. Steady-state nås under den senare halvan av behandlingscykeln då halten av cyproteronacetat i serum ökat med cirka 2,5 gånger.

### Etinylestradiol

#### *Absorption*

Etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Efter intag av Diane Nova-tablett uppnås en maximal serumnivå på cirka 71 pg/ml efter 1,6 timmar. Under absorption och första-passage-effekt, genomgår etinylestradiol en omfattande metabolism, vilket resulterar i en genomsnittlig biotillgänglighet på cirka 45 % (med stora interindividuela skillnader på cirka 20-65 %).

#### *Distribution*

Etinylestradiol binds i hög grad starkt (cirka 98 %) men ospecifikt till albumin och inducerar en ökning av serumkoncentrationen av SHBG. Den skenbara distributionsvolymen av etinylestradiol är 2,8-8,6 l.

#### *Metabolism*

Etinylestradiol är *in vitro* både en reversibel CYP-hämmare (CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2) och en mekanismbaserad hämmare (CYP2A4/5, CYP2C8 och CYP2J2). Etinylestradiol genomgår presystemisk konjugering i både tunntarmens slemhinna och levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt via aromatisk hydroxylering, men det bildas flera hydroxylerade och metylerade metaboliter som förekommer både som fria metaboliter och som konjugat med glukuronider eller sulfater. Metabolisk clearance i serum är 2,3-7 ml/min/kg.

#### *Eliminering*

Serumkoncentrationen av etinylestradiol avtar i två faser med halveringstider på cirka 1 timme respektive 10-20 timmar. Oförändrad läkemedelssubstans utsöndras inte. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras i urin och galla (feces) i förhållandet 4:6 och halveringstiden är cirka 1 dygn.

#### *Steady-state*

Steady-state-förhållanden nås under den senare hälften av behandlingscykeln då etinylestradiolhalten i serum är 60 % högre jämfört med nivån efter en engångsdos.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Etinylestradiol

Toxiciteten av etinylestradiol är välkänd och utöver informationen i andra avsnitt i produktresumén finns det ingen säkerhetsrelaterad preklinisk information som är relevant för förskrivaren.

#### Cyproteronacetat

##### *Systemisk toxicitet*

Resultaten av konventionella studier av toxicitet vid upprepad exponering tyder inte på någon specifik risk för människa.

##### *Embryotoxicitet/teratogenicitet*

Baserat på reproduktionstoxikologiska studier var preparatets kombination av aktiva substanser inte teratogent då det administrerades under organogenesen innan utvecklingen av de yttre könsorganen. Användning av höga doser av cyproteronacetat under den hormonkänsliga utvecklingsfasen till kvinnligt eller manligt foster kan leda till feminisering av pojkfoster. Hos nyfödda pojkbarn som utsätts för cyproteronacetat i livmodern har inga tecken på feminisering observerats. Användningen av läkemedlet är dock kontraindicerad under graviditet.

##### *Genotoxicitet och karcinogenicitet*

På basen av konventionella tester är cyproteronacetat inte genotoxiskt. Ytterligare studier tyder dock på att orsaka adduktion till DNA i leverceller hos råttor och apa och även i nyligen isolerade humana leverceller. Hos hundleverceller förekommer det mycket lite adduktion till DNA.

Detta fenomen har setts när celler systemiskt har exponerats för cyproteronacetat vid koncentrationer som är möjliga vid användning av den rekommenderade dosen av cyproteronacetat. Behandling med cyproteronacetat har *in vivo* påvisats hos honråttor orsaka lokala, möjligen preneoplastiska leverskador med förändringar och ökningar av cellenzymerna samt en ökad mutationsfrekvens hos transgena råttor där mutationsmålet var en bakteriegen.

Baserat på klinisk erfarenhet och epidemiologiska studier förefaller cyproteronacetat inte öka incidensen av levertumörer hos människa. Undersökningar av den tumörframkallande förmågan av cyproteronacetat hos gnagare visade inte heller på någon tumörframkallande potential. I princip bör man dock komma ihåg att könssteroider kan stimulera tillväxten av hormonberoende vävnader och tumörer.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Tablettkärna:* Laktosmonohydrat, majsstärkelse, povidon, talk, magnesiumstearat

*Dragering:* Sackaros, povidon, makrogol 6000, kalciumkarbonat, talk, glycerol (85 %), montanglykolvax samt färgämnen titandioxid (E171) och gul järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

5 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

1 x 21 och 3 x 21 tabletter i blisterförpackningar (PVC/Aluminium).

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

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer Oy  
Pansiovägen 47  
20210 Åbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

9376

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

Datum för det första godkännandet: 19.11.1986

Datum för den senaste förnyelsen: 8.9.2008

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

09.11.2022