

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diane[®] 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 ehkäisy menetelmien 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. Ehkäisyn pettämisen todennäköisyys 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 (yhdistelmäehkäisytabletit, 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 lisäehkäisynä jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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

Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

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. tablettiviikko

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. tablettiviikko

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. tablettiviikko

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 nainen 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 ennakko-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 rinnossa)

- 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 sekä dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 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. Laskimotromboemiaan liittyvä kuolleisuus on 1–2 %.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimotromboemolian ilmaantuvuus on 1,5–2 kertaa suurempi Diane Nova -valmisteen käyttäjillä verrattuna levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiin ja se saattaa olla samankaltainen kuin desogestreelia/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 näönmenetykset; 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/m²).

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/m²)
- 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), hemolyytis-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 harvinaisen alle 40-vuotiailla naisilla, on yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Tutkimukset eivät anna kuitenkaan näyttöä syyseuraussuhteesta. 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 angioedeeman oireita perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla.

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 ultraviolettisäteilyaltistusta 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-isomaltasiin vajaatoimintaa, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

ALAT-arvojen kohoaminen

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

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 kohtaus) tai riskitekijät (esim. sukuanamneesi laskimo- tai valtimotromboosin suhteen) voivat ilmetä ensimmäistä kertaa valmisteen 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 lääkehoidon 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 lääkehoidon ajan ja vielä 28 päivää sen loppumisen jälkeen. Jos samanaikainen lääkehoito 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, karbamatsepiini, rifampisiini ja mahdollisesti myös okskarbatsepiini, 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 mäkikuisman lopettamisen jälkeen.

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus sukupuolihormonien puhdistumaan:

Useat HIV/HCV-proteaasin estäjät ja ei-nukleosidiset käänteisokopioijaentsyymien 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

Samanaikaiseen käyttöön ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sekä dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, joko yhdistettynä ribaviriinin kanssa tai ilman, liittyy suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tämän vuoksi Diane Nova -valmisteen käyttäjien pitää vaihtaa toisen ehkäisy menetelmän käyttöön (pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai ei-hormonaaliset menetelmät) ennen hoidon aloitusta näillä lääkeyhdistelmillä. Diane Nova -valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudestaan 2 viikkoa tämän hoidon 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 -valmisteeella 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 ≥ 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

| Elinjärjestelmä (MedDRA) | Yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$) | Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) |
|------------------------------------|--|---|---|--|
| Silmät | | | piilolinssien huono sieto | |
| Verisuonisto | | | tromboembolia | kohonnut verenpaine / hypertensio |
| Ruoansulatuselimistö | pahoinvointi, vatsakipu | oksentelu, ripuli | | |
| Immuunijärjestelmä | | | yliherkkyysoireet | |
| 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 | vaginaeritteiden muutokset, eritevuoto rannoista | |
| 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.

- laskimotromboemboliset tapahtumat
- valtimotromboemboliset 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

- eksogeeninen estrogeeni voi aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla

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 yhdistelmäehkäisyvalmisten ehkäisytehon heikkenemistä (ks. kohta 4.5)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 tytoilla myös ennen kuukautisten alkamista, jos he vahingossa ottavat tätä lääkevalmistetta. Antidootia ei ole ja hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antiandrogenit 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. Etinyliestradioli lisää antigonadotrooppista vaikutusta säatelemällä sukupuolihormoneja säätelävien globuliinien synteesiä plasmassa jolloin vapaan biologisesti käytettävissä olevan androgeenin määrää verenkierrassa 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 progestiini vaikutus. Progestiini vaikutuksen vuoksi syproteroniasetaatti yksinään annettuna aiheuttaisi kuukautiskierron häiriötä, mitkä voidaan välttää yhdistämällä siihen Diane Nova -tableteissa etinyliestradioli. 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 ≥ 3 g) ja naisten, jotka altistuivat hieman syproteroniasetaatille (kumulatiivinen annos < 3 g), välillä. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin.

| Syproteroniasetaatin kumulatiivinen annos | Ilmaantuvuus (potilasvuosina) | HR _{adj} (95 % CI) ^a |
|---|-------------------------------|--|
| Lievä altistus (< 3 g) | 4,5/100 000 | Ref. |
| Altistus yli ≥ 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] |

^a 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 Farmakokineetiikka

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. Etinyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu ei vaikuta syproteroniasetaatin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Syproteroniasetaatin näennäinen jakautumistilavuus on 986 ± 437 l.

Biotransformaatio

Syproteroniasetaatti metaboloituu lähes täydellisesti. Päämetaboliitti plasmassa on 15β -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 puoliintumisajat 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

SHGB -pitoisuuden nousu ei vaikuta syproteroniasetaatin farmakokinetiikkaan. Vakaan 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 lääkainetta 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 valmisteen sisältämien lääkeaineiden yhdistelmä ei ole teratogeeninen, kun sitä annettiin organogeneesin aikana ennen ulkoisten sukupuolielinten kehittymistä. Suurten syproteroniasetaattiannosten käyttö hormoniherkän sukupuolisen eriytymisvaiheen aikana johti poikasikiöiden feminisoitumiseen. Vastasyntyneiltä poikalapsilta, jotka ovat altistuneet kohdussa syproteroniasetaatille, ei ole havaittu merkkejä feminisaatiosta. Valmisteen 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 liittyi 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 jyräjillä tehdyissä tuumorigeenisuustutkimuksissa syproteroniasetaatilla ei todettu tuumorigeenisia 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 titaanidioksidi (E171) ja keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

10.6.2020