

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diane, 2000 µg/35 µg kaetud tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 2000 mikrogrammi tsüproteroonatsetaati ja 35 mikrogrammi etüüülöstradioli. INN. *Cyproteronum, ethinylestradiolum*.

Teadaolevat toimet omavad abiained: laktoosmonohüdraat, sahharoos.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Kaetud tabletid.

Diane tabletid on beeži värvi, kaksikkumerad, ümara kujuga, diameetriga 5 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Androgeen-sõltuva mõõduka kuni raske akne (kaasneva seborröaga või ilma) ja/või hirsutismi ravi reproduktiivses eas naistel.

Akne raviks tohib Diane't kasutada vaid juhul, kui paikne ravi või süsteemse toimega antibiootikumid ei ole andnud soovitud ravitulemust.

Kuna Diane on ka hormonaalne kontratseptiiv, siis ei tohi seda kasutada samaaegselt koos teiste hormonaalsete kontratseptiividega (vt lõik 4.3).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis

Suukaudne.

Annustamine

Kuidas Diane't võtta

Diane't tuleb võtta regulaarselt, kui soovitakse saavutada terapeutilist efekti ja soovitud rasestumisvastast kaitset. Eelnevalt kasutatud hormonaalse kontratseptiivi võtmine tuleb lõpetada. Diane annustamisrežiim on sarnane enamikele suukaudsetele rasestumisvastastele ravimitele. Seega tuleb järgida samu manustamisreegleid. Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide õigel kasutamisel on rasestumise võimalus ligikaudu 1 % aastas. Diane ebaregulaarne tarvitamine võib viia menstruatsioonidevaheliste verejooksudeni ning vähendada terapeutilist ja rasestumisvastast usaldusväärsust.

Tablette tuleb võtta pakendil näidatud järjekorras, iga päev enam-vähem samal ajal, vajadusel koos vähese koguse veega. Võtta tuleb üks tablett päevas 21 päeva järjest. Enne iga järgneva pakendi alustamist tuleb pidada 7-päevane tabletivaba periood, mille jooksul esineb tavaliselt menstruaatsioonilaadne vereeritus. See algab tavaliselt 2...3 päeval pärast viimase tableti võtmist ning ei pruugi lõppeda enne järgmise pakendi alustamist.

Kuidas Diane'ga alustada

- *Eelnevalt (viimase kuu vältel) ei ole hormonaalseid rasestumisvastaseid preparaate kasutatud.*

Tablettide võtmine peab algama naise normaalse tsükli esimesel päeval (menstruaalverejooksu esimene päev). Alustada võib ka 2...5 päeval, kuid sellisel juhul soovitatakse esimese tsükli esimese 7 tabletivõtmise päeva jooksul kasutada lisaks barjäärimeetodit.

- *Üleminek kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv/KSK), tuperõngalt või transdermaalselt rasestumisvastaselt plaastrilt.*

Eelistatult tuleb Diane'ga alustada päeval, mis järgneb viimasele hormooni sisaldavale kombineeritud suukaudsele rasestumisvastasele tabletile, kuid hiljemalt eelneva KSK tabletivaba või hormooni mittesisaldava tableti perioodi järgsel päeval. Tuperõngalt või transdermaalselt plaastrilt üleminekul tuleb Diane'ga alustada eelistatult tuperõnga või plaastri eemaldamise päeval, kuid hiljemalt päeval, mil pidi toimuma järgmine manustamine.

- *Üleminek ainult progestageenmeetodilt (minipill, süst, implantaat) või progestageeni-vabastavalt intrauteriinselt ravivahendilt (IUR).*

Naine võib minipillilt ümber lülituda suvalisel päeval (implantaadi või intrauteriinselt ravivahendi kasutamisel - selle eemaldamise päeval; süstitava vahendi kasutamisel - päeval, millal peaks tehtama järgmine süst), kuid peab kõigil neil juhtudel kasutama esimese 7 tableti võtmise päeval lisaks barjäärimeetodit.

- *Esimese trimestri abordi järgselt.*

Alustada võib koheselt. Sel juhul ei ole vajadust täiendavate rasestumisvastaste meetmete rakendamiseks.

- *Sünnituse või teise trimestri abordi järgselt.*

Imetavate naiste kohta vt lõik 4.6.

Soovitav on alustada 21...28-ndal sünnituse või teise trimestri abordi järgsel päeval. Kui alustatakse hiljem, siis peab naisele soovutama esimese 7 tableti võtmise päeval lisaks barjäärimeetodi kasutamist. Kui vahetult on siiski eelnevalt toimunud, tuleb enne Diane-ravi alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruaatsioon.

Mida teha, kui tablett jäi võtmata

Kui on möödunud **vähem kui 12 tundi**, siis on rasestumisvastane toime säilinud ning võtmata jäänud tablett tuleb võtta niipea, kui see meenub. Edasi tuleb tablette võtta tavalisel kellaajal.

Kui on möödunud **rohkem kui 12 tundi**, siis võib rasestumisvastane toime olla nõrgenenud.

Unustatud tablettide korral on vaja järgida kahte põhireeglit:

1. Tablettide võtmises ei tohi tekkida pikemat pausi kui 7 päeva.
2. Hüpotalamus-hüpopfüüs-munasari telje adekvaatseks pärssimiseks kulub 7 päeva tablettide pidevat

kasutamist.

Sellest lähtudes võib anda igapäevaseks praktikaks järgnevat nõu:

- Nädal 1

Kasutaja peab võtma vahelejäänud tableti, niipea kui see talle meelde tuleb, isegi kui sel juhul tuleb samaaegselt võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavapärasel ajal. Kasutada tuleb ka lisameetodit (kondoom) järgneva 7 päeva jooksul. Kui vahekord leidis aset eelnenud 7 päeva jooksul, siis tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette on vahele jäänud ning mida lähemale jääb see tabletivabale perioodile, seda suurem on rasedumise risk.

- Nädal 2

Kasutaja peab võtma vahelejäänud tableti, niipea kui see talle meelde tuleb, isegi kui sel juhul tuleb samaaegselt võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavapärasel ajal. Kui naine on enne võtmata jäänud tabletti 7 päeva jooksul korralikult tablette võtnud, siis puudub vajadus kasutada lisaabinõusid raseduse vältimiseks. Kui see aga nii ei ole või kui võtmata on jäänud rohkem kui 1 tablett, siis tuleks soovitada lisavahendeid raseduse vältimiseks järgneva 7 päeva jooksul.

- Nädal 3

Rasedumisvastase toime nõrgenemise risk on suur läheneva tabletivaba perioodi tõttu. Rasedust võib vältida reguleerides tablettide võtmise graafikut. Kasutades järgnevaid nõuandeid ei teki vajadust rasedumisvastaste lisaabinõude järele. Seda tingimusel, et eelnevad 7 päeva on korralikult tablette võetud. Kui see aga nii ei ole, tuleks kasutada esimest kahest järgnevast võimalusest ning ka lisakaitsevahendeid järgmise 7 päeva jooksul.

1. Kasutaja peab võtma vahelejäänud tableti, niipea kui see talle meelde tuleb, isegi kui sel juhul tuleb samaaegselt võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavapärasel ajal. Järgmise pakendiga tuleb algust teha kohe pärast eelmise lõpetamist, st ilma tabletivaba perioodita. Kasutajal ei ilmne menstruatsioonilaadset vereeritust enne, kui teine pakend on lõpuni kasutatud, kuid tal võib esineda määrivat vereeritust tablettide võtmise ajal.
2. Naisele võib soovitada tablettide võtmise lõpetamist käigusolevast pakendist. Seejärel peab ta pidama 7-päevase tabletivaba perioodi, kaasa arvatud tableti võtmata jätmise päev, ning jätkama uue pakendiga.

Kui naisel jäi tablett võtmata ning sellele järgnevalt ei tekkinud tabletivaba perioodi ajal menstruatsioonilaadset vereeritust, siis tuleb arvestada võimaliku rasedusega.

Mida teha seedetrakti häirete puhul

Tõsiste mao- ja seedetrakti häirete esinemise korral ei pruugi imendumine olla täielik ning kasutada tuleks rasedumisvastast lisameetodit.

Kui naine oksendab 3..4 tundi pärast tableti võtmist, siis tuleks rakendada sama skeemi, mida vahelejäänud tableti puhul (vt lõik „Mida teha, kui tablett jäi võtmata“). Kui naine ei taha senist tabletivõtmise graafikut muuta, siis peab ta võtma lisatableti teisest pakendist.

Kasutamise kestus

Ravi kestus sõltub androgenisatsiooni sümptomite raskusastmest ja nende allumisest ravile. Tavaliselt kestab ravi mitu kuud. Sümptomite leevendamiseks kulub vähemalt kolm kuud. Akne ja seborröa alluvad ravile kiiremini kui hirsutism. Raviarst peab perioodiliselt hindama ravi jätkamise vajadust.

Kui mõne nädala või kuu jooksul pärast ravi lõpetamist sümptomid taastuvad, võib ravi Diane'ga korrata. Diane-ravi taasalgustamisel pärast vähemalt 4-nädalast ravimivaba perioodi tuleb arvestada VTE suurenenud riski (vt lõik 4.4).

Lisainfo patsientide erirühmade kohta

Lapsed ja noorukid

Diane on näidustatud kasutamiseks pärast menarhet.

Eakad patsiendid

Ei kohaldata. Diane ei ole näidustatud pärast menopausi.

Maksakahjustusega patsiendid

Kuni maksafunktsioonide väärtused ei ole normaliseerunud, ei ole Diane näidustatud tõsiste maksa talitlushäiretega patsientidele. Vaata ka lõik 4.3.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel ei ole Diane't uuritud. Olemasolevate andmete alusel ei ole neerukahjustusega patsientide ravi vaja muuta.

4.3 Vastunäidustused

Allpool nimetatud seisundite esinemisel ei tohi östrogeeni-progestageeni sisaldavaid ravimikombinatsioone kasutada. Kui mõni alltoodud seisunditest ilmneb selliste preparaatide kasutamise ajal esmakordselt, siis tuleb ravi koheselt lõpetada.

- Kooskasutamine teiste hormonaalsete kontratseptiividega (vt lõik 4.1).
- Venosne tromboos käesolevalt või anamneesis (süvaveenitromboos, kopsuemboolia).
- Arteriaalne tromboos käesolevalt või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või tromboosieelne seisund (nt stenokardia ja mööduv isheemiline atakk).
- Tserebrovaskulaarne häire käesolevalt või anamneesis.
- Tõsise või mitme venoosse või arteriaalse tromboosi riskifaktori esinemine (vt lõik 4.4) nt:
 - vaskulaarsete nähtudega suhkurtõbi;
 - raske hüpertensioon;
 - raske düslipoproteineemia.
- Pärilik või omandatud eelsoodumus venoosse või arteriaalse tromboosi tekkeks, nagu resistentsus aktiveeritud C-valgu (APC) suhtes, antitrombiin-III puudulikkus, C-valgu puudulikkus, S-valgu puudulikkus, hüperhomotsüsteineemia ja antifosfolipiidantikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupus-antikoagulant).
- Fokaalsete neuroloogiliste sümptomitega migreen anamneesis.
- Tõsine maksahaigus kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Maksakasvaja (hea- või pahaloomuline) käesolevalt või anamneesis.
- Teadaolev või kahtlustatav hormoon-sõltuv suguelundite või rinnanäärmete pahaloomuline seisund.
- Ebaselge etioloogiaga vaginaalne verejooks.
- Teadaolev või kahtlustatav rasedus.
- Rinnaga toitmine.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

NB! Diane ei ole mõeldud kasutamiseks meestel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Diane sisaldab progestageeni (tsüproteroonatsetaat) ja östrogeeni (etüüülöstradiool) ning seda manustatakse kuus 21-päevaste tsüklikena. Selle koostis on sarnane kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega (KSK).

Kliiniline ja epidemioloogiline kogemus Diane-laadsete östrogeen/progestageeni kombinatsioonidega baseerub põhiliselt kombineeritud suukaudsetel kontratseptiividel (KSK). Seetõttu kehtivad Diane puhul samad hoiatused, mis KSK'le.

Kasutamise kestus

Sümptomite leevendamiseks kulub vähemalt kolm kuud. Raviarst peab perioodiliselt hindama ravi jätkamise vajadust (vt lõik 4.2).

Hoiatused

Ükskõik millise allpool toodud seisundi/riskifaktorite olemasolul tuleb Diane kasutamisest saadavat kasu hinnata võimalike riskide suhtes iga naise puhul individuaalselt ning arutada need koos naisega läbi enne, kui ta otsustab Diane't võtma hakata. Mistahes loetletud seisundi või riskifaktori süvenemise, ägenemise või esmakordse ilmnemise korral peab kasutaja pöörduma oma arsti poole. Seejärel otsustab arst, kas Diane kasutamine tuleb katkestada või mitte.

Vereringe häired

- Diane kasutamisega kaasneb venoosse trombemboolia (VTE) suurenenud risk, kui seda võrrelda ravimi mittekasutamisega. VTE riski tõus on suurim esimesel aastal, mil naine alustab või taasalustab Diane võtmist või lülitub ümber Diane-ravile pärast vähemalt ühekuulist tabletivaba perioodi. 1...2% juhtudest võib venoosne trombemboolia lõppeda surmaga.
- Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et Diane kasutajatel on venoosse trombemboolia esinemise risk 1,5...2 korda suurem kui levonorgestreeli sisaldavate KSK-de kasutajatel ning võib olla võrdväärne desogestreeli/gestodeeni/drosperinooni sisaldavate KSK-de kasutajatega.
- Diane kasutajate seas on tõenäoliselt päriliku suurenenud südameveresoonekonna riskiga, nt polütsüstiliste munasarjade sündroomiga, patsiente.
- Epidemioloogilistes uuringutes on hormonaalseid kontratseptiive seostatud ka arteriaalse trombemboolia (müokardiinfarkt, mööduv isheemiline atakk) riski tõusuga.
- Äärmiselt harva on hormonaalsete kontratseptiivide kasutajatel esinenud tromboosi teistes veresoontes, nt maksa, mesenteeriumi, neeru, aju või silma võrkkesta veenides ja arterites.
- Venoosse või arteriaalse tromboosi või tserebrovaskulaarsete häirete sümptomaatika võib olla järgmine: ebatavaline ühepoolne jala valu ja/või turse; äkiline tugev valu rinnus, mis kas kiirgub vasakusse kätte või mitte; äkki tekkinud õhupuudus; äkiline kõhahoog; iga ebatavaline, tõsine, pikaajaline peavalu; ootamatu osaline või täielik nägemiskaotus; kahelinägemine; vaevaline kõne või afaasia; vertiigo; kollaps fokaalsete krampidega või ilma; nõrkus või märkimisväärne tuimus, mis ootamatult haarab ühte kehaosa või ühte kehapoolt; motoorika häired; „äge” kõht.
- Venoosse trombemboolia riski suurendavad:
 - vanuse tõus;
 - suitsetamine (sage suitsetamine ning vanuse tõus tõstab riski veelgi, eriti naistel alates 35ndast eluaastast. Üle 35-aastastele naistele tuleb tungivalt soovitada, et nad loobuksid suitsetamisest, juhul kui soovivad Diane't kasutada);
 - positiivne perekonnaanamnees (nt venoosse trombemboolia esinemine õdedel-vendadel või vanematel suhteliselt noores eas). Sellisel juhul tuleb enne mis tahes hormonaalse kontratseptiivi kasutamise alustamist konsulteerida spetsialistiga;
 - pikaajaline liikumatus, ulatuslik kirurgiline operatsioon, mis tahes operatsioon jalgadel või ulatuslik trauma. Nendes olukordades on soovitatav ravimi võtmine katkestada (plaanilise

operatsiooni korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte hakata uuesti võtma enne, kui täielikust liikuma hakkamisest on möödunud kaks nädalat. Kui Diane kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda antitrombootilise ravi kasutamist;

- ülekaalulisus (kehamassiindeks üle 30 kg/m²).

- Arteriaalsete trombembooliliste tüsistuste või ajuveresoonkonna haiguste riski suurendavad:
 - vanuse tõus;
 - suitsetamine (sage suitsetamine ning vanuse tõus tõstab riski veelgi, eriti naistel alates 35ndast eluaastast. Üle 35-aastastele naistele tuleb tungivalt soovitada, et nad loobuksid suitsetamisest, juhul kui soovivad Diane't kasutada);
 - düslipoproteineemia;
 - ülekaalulisus (kehamassiindeks üle 30 kg/m²);
 - hüpertensioon;
 - migreen;
 - südameklapirikked;
 - kodade fibrillatsioon;
 - positiivne perekonnaanamnees (nt venoosse trombemboolia esinemine õdedel-vendadel või vanematel suhteliselt noores eas). Sellisel juhul tuleb enne mis tahes hormonaalse kontratseptiivi kasutamise alustamist konsulteerida spetsialistiga.
- Teiste vereringehäiretega seotud seisundite hulka kuuluvad diabeet, süsteemne erütematoosluupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kroonilised põletikulised soolehaigused (nt Crohni tõbi või haavandiline koliit) ning sirprakuline aneemia.
- Arvestada tuleb trombemboolia riski tõusuga sünnitusjärgses perioodis (vt lõik 4.6).
- Ka migreenihoogude sagenemine või ägenemine (võib olla ajuveresoonkonna haiguse eelseisund) Diane kasutamise ajal võib olla põhjus, miks tuleb Diane kasutamine viivitamatult katkestada.

Diane't kasutavatele naistele tuleb eriti rõhutada, et nad võtaksid võimalike tromboosi sümptomite avaldumisel ühendust oma arstiga. Tromboosi kahtlusel või kinnitusel tuleb Diane võtmine katkestada. Antikoagulant-ravi (kumariinid) teratogeense toime tõttu tuleb rakendada muud tüüpi tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Arteriaalne trombemboolia võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga.

Ühe tõsise või mitme riskifaktoriga naistel tuleb arvestada võimaliku suurenenud sünergilise tromboosiriskiga. **Selline riski tõus võib olla suurem kui võiks eeldada üksikute riskide summast.** Negatiivse riski/kasu suhte korral ei tohi Diane't määrata (vt lõik 4.3).

- Tuumorid

Emakakaelavähi olulisim riskifaktor on püsiv inimese papilloomi viirus (HPV). Mõnede epidemioloogiliste uuringute kohaselt võib pikaajaline kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamine emakakaelavähi riski veelgi suurendada, kuigi jätkuvalt ollakse lahkavamusel, kuivõrd võib seda riski kasvu seostada muude faktoritega, nt emakakaela uuringute ning seksuaalkäitumisega (k.a. barjäärimeetodite kasutamine).

54 epidemioloogilise uuringu meta-analüüs näitas, et KSK'de kasutajatel on veidi kõrgeenenud suhteline risk (RR=1,24) rinnanäärmevähi suhtes. Risk väheneb astmeliselt 10 aasta jooksul pärast KSK'de kasutamise lõpetamist. Kuivõrd rinnanäärmevähk on alla 40 a. naiste seas haruldane, siis on KSK-de kasutajate hulgas diagnoositud rinnanäärmevähi juhtude arv väike võrreldes rinnanäärmevähi üldise esinemissagedusega. Need uuringud ei tõesta seoseid rinnanäärmevähi ja KSK'de vahel. Suurenenud riskiteguri põhjuseks võib olla varasem rinnanäärmevähi diagnoosimine KSK'de kasutajatel, KSK'de bioloogiline toime või nende mõlema koostoime. KSK'de kasutajatel diagnoositud rinnanäärmevähi juhud kalduvad olema kliiniliselt varasemas arengustaadiumis kui mittekasutajatel.

Harvadel juhtudel on KSK'de kasutajatel täheldatud maksa healoomuliste kasvajate teket, veelgi harvem pahaloormuliste kasvajate teket, mis võivad üksikjuhtudel põhjustada eluohtlikku verejooksu kõhuõõnde. Tugevate ülakõhuvalude, maksa suurenemise ja intraabdominaalse verejooksu sümptomite korral tuleb KSK'de kasutajatel diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada ka maksa tuumoriga. Pahaloormulised kasvajad võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga

- Muud seisundid

Naised, kellel on hüpertriglütserideemia või kellel on see haigus olnud perekonna anamneesis, võivad KSK'de kasutamise ajal olla rohkem ohustatud pankreatiidist.

Kuigi paljudel kombineeritud suukaudseid kontratseptiive kasutavatel naistel on täheldatud väikest vererõhu tõusu, on kliiniliselt märkimisväärset vererõhu tõusu esinenud harva. Sellele vaatamata tuleb silmas pidada, et KSK'de kasutajatel, kellel ilmneb kliiniliselt oluline vererõhu tõus, tuleb KSK'de kasutamine lõpetada ning ravida hüpertensiooni. Vajadusel võib KSK'de kasutamist jätkata, kui antihüpertensiivse raviga on saavutatud normaalsed vererõhu väärtused.

Järgmised seisundid võivad ilmned või ägeneda nii raseduse kui ka KSK'de kasutamise ajal, kuid tõendus seose kohta KSK'de kasutamisega ei ole lõplik: kolestaasiga seotud ikterus ja/või sügelemine; sapikivide teke; porfüüria; dissemineerunud erütematoosluupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenham'i korea; *herpes gestationis*; otoskleroosiga seotud kuulmise halvenemine.

Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogenid esile kutsuda või ägestada angioödeemi sümptomeid.

Ägedate või krooniliste maksahaiguste puhul võib ilmned vajadus KSK'de võtmise peatamiseks kuni maksafunktsioonide näitajad on normaliseerunud. Kolestaatilise ikteruse, mis on esinenud raseduse või varasema suguhormoonide kasutamise ajal, taastumisega seoses tuleb KSK'de kasutamine peatada.

Kuigi KSK'd võivad mõjutada perifeerset insuliini resistentsust ja glükoosi tolerantsust, ei ole madala-annuselisi kombineeritud suukaudseid kontratseptiive (< 0,05 mg etüüülöstradiooli) kasutavatel diabeetikutel vajadust muuta insuliinravi režiimi. Siiski on vajalik hoolikas kombineeritud suukaudset kontratseptiivi kasutava diabeetiku järelvalve.

KSK-de kasutamisega on seostatud Crohn'i tõbe ja haavandilist koliiti.

Esineda võivad kloasmid, iseäranis neil naistel, kellel on esinenud rasedusaegsed kloasmid. Naised kellel on kalduvus kloasmi tekkeks, peaksid KSK'de kasutamise ajal hoiduma otsese päikesevalguse ning ultraviolettkiirguse eest.

Kui naisel, kes põeb hirsutismi, peaksid hirsutismi nähud süvenema, tuleb diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada androgeene produtseeriva tumori või adrenaalensüümi defekti võimalusega.

Iga kaetud tablett sisaldab 31 mg laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, Lapp'i-laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, peavad seda arvestama.

Meditsiiniline kontroll/konsultatsioon

Enne Diane-ravi alustamist või taastamist tuleb naiselt võtta täielik meditsiiniline anamnees ning teostada meditsiiniline läbivaatus lähtudes vastunäidustustest (lõik 4.3) ja hoiatustest (lõik 4.4), seda tuleks teha regulaarselt. Samuti on oluline perioodiline meditsiiniline hinnang seoses vastunäidustuste (nt mööduv ajuisheemia jne) või riskifaktoritega (nt venoosne või arteriaalne tromboos pereanamneesis), mis võivad ilmned esmakordselt Diane kasutamise ajal. Nende uuringute sagedust ja iseloomu tuleb planeerida vastavalt väljatöötatud ravijuhenditele ning iga naise puhul individuaalselt, kuid nad peavad üldjuhul

sisaldama spetsiaalseid uuringuid vererõhu, rindade, kõhu ja vaagnaorganite osas (k.a emakakaela tsütoloogia).

Naisi tuleb teavitada, et preparaadid nagu Diane ei kaitse nakatumise eest HI-viirusesse (AIDS) ega teistesse sugulisel teel levivatesse haigustesse.

Vähenenud efektiivsus

Diane kontratseptiivne toime võib väheneda nt seoses võtmata jäänud tablettidega (vt lõik „Mida teha, kui tablett jäi võtmata“), seedetrakti häiretega (vt lõik “Mida teha seedetrakti häirete puhul“) või koostoimivate ravimitega (vt lõik 4.5).

Vähenenud tsükli kontroll

Östrogeen/progestageen kombinatsioonide kasutamisel võivad ilmneda ebaregulaarsed vereeritused (määrimine või läbimurde verejooks), eriti esimeste kasutamiskuude jooksul. Seetõttu on veritsust võimalik hinnata alles pärast ravimiga kohanemist, umbes kolm tsükli pärast.

Kui veritsused jäävad ebaregulaarseteks või muutuvad ebaregulaarseteks pärast eelnevalt regulaarseid tsükleid, tuleb arvestada mittehormonaalse põhjusega ning rakendada adekvaatseid diagnostilisi meetmeid maliigsuse ja raseduse väljalülitamiseks. Kõne alla tuleb ka küretaaž.

Mõnel naisel ei pruugi tabletivaba perioodi ajal menstruatsioonilaadset vereeritust esineda. Juhul kui naine on võtnud KSK'sid vastavalt juhendile (lõik 4.2), siis on vähetõenäoline, et naine oleks rase. Vastupidisel juhul, kui tablette pole enne esimest ärajäänud vereeritust võetud korrapäraselt või kui vahele on jäänud kaks menstruatsioonilaadset vereeritust, tuleb enne KSK-de võtmise jätkamist lülitada välja raseduse võimalus.

Päriliku fruktoositalumatuse, sukraas-isomaltas puudulikkusega või glükoos-galaktoos malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju Diane toimele

Märkus: Võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda koosmanustatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid.

Koostoimed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme, mille tulemusena kiireneb suguhormoonide kliirens ja võib tekkida läbimurdeveritsus ja/või ebaõnnestuda kontratseptsioon. Naised, keda ravitakse samaaegselt mõne mikrosomaalseid ensüüme indutseeriva ravimiga, peavad lisaks Diane'le kasutama ajutiselt ka barjäärimetodit või valima muu rasestumisvastase meetodi. Barjäärimetodit tuleb kasutada selle ravimi kasutamise vältel ning 28 päeva pärast ravi lõpetamist. Kui ajavahemik, mille jooksul lisa kaitsemeetodit kasutatakse, kestab pärast tablettide lõppemist Diane pakendist, tuleb uue pakendiga alustada ilma tavapärase tabletivaba perioodita.

Diane kliirensit suurendavad ained (vähendavad Diane efektiivsust ensüümide induktiooni tõttu)

Krambivastased ained, nt:

- barbituraadid (k.a fenobarbitoon, primidoon);
- fenütoiin;
- karbamasepiin;
- okskarbasepiin;
- topiramaat.

Mikrosomaalseid ensüüme indutseerivad antibiootikumid/seentevastased ained, nt:

- griseofulviin;

- rifampitsiin;
- rifabutiin.

Ravimtaimed, nt:

- naistepuna (*Hypericum perforatum*).

Ensüüme mitteindutseerivad antibiootikumid ei mõjuta Diane toimet.

Ained, millel on erinevad toimed Diane kliirensile

Diane'ga koosmanustamisel võivad mitmed HIV/HCV-proteaasi inhibiitorid ja mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (nt ritonaviir, nevirapiin, nelfinaviir) suurendada või vähendada östrogeeni või progestiini plasmakontsentratsiooni. Need muutused võivad mõnedel juhtudel olla kliiniliselt olulised.

Östrogeen/progestageen kombinatsioonide mõju teiste ravimite toimele

Diane-laadsed östrogeen/progestageen ravimikombinatsioonid võivad mõjutada teatud teiste ravimite metabolismi. Vastavalt võivad kontsentratsioonid plasmas ning kudedes kas suurened (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

Teised koostoimed

- Laboratoorsed analüüsid

Diane laadsete ravimpreparaatide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, sh: maksa-, kilpnäärme-, neerupealise- ja neerufunktsiooni biokeemilised näitajad; kandjavalkude plasmaväärtus, nt kortikosteroidide siduv globuliin ja lipiid/lipoproteiini fraktsioonid; süsivesikute metabolismi parameetrid; koagulatsiooni ja fibrinolüüsi parameetrid. Muutused jäävad üldiselt normaalse laborileiu piiridesse.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Diane kasutamine raseduse ajal on vastunäidustatud. Kui naine jääb Diane kasutamise ajal rasedaks, tuleb preparaadi võtmine viivitamatult lõpetada (vt lõik 5.3).

Imetamine

Diane kasutamine on vastunäidustatud ka rinnaga toitmise ajal. Tsüproteroonatsetaat jõuab imetavate naiste rinnapiima. Tsüproteroonatsetaadi annusest jõuab piima kaudu lapseni ligikaudu 0,2 % ehk ligilaudu 1 µg/kg. 0,02 % etüüülöstradiooli igapäevasest annusest võib imetamise ajal emapiima kaudu lapseni jõuda.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole läbi viidud uuringuid Diane toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Diane kasutajatel ei ole täheldatud toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõigil Diane't kasutavatel naistel esineb suurem trombemboolia tekkerisk (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud Diane kasutajatel, kuid seoseid ravimiga ei ole tõestatud ega ümber lükatud, on järgmised:

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
---------------------	------	-----------	------

	(≥1/100)	(≥1/1000)	(<1/1000)
Silma kahjustused			kontaktläätsede talumatus
Vaskulaarsed häired			trombemboolia
Seedetrakti häired	iiveldus, kõhuvalu	oksendamine, kõhulahtisus	
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus
Uuringud	kehakaalu tõus		kehakaalu langus
Ainevahetus- ja toitumishäired		vedelikupeetus	
Närvisüsteemi häired	peavalu	migreen	
Psühhiaatrilised häired	depressiivne meeleolu, meeleolu muutused	libiido vähenemine	libiido suurenemine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	rindade valulikkus, rindade hellus	rindade hüpertroofia	eritis tupest, eritis rinnast
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		lööve, urtikaaria	nodoosne erüteem, mitmekujuline erüteem

*Tabelis on ära toodud sobivaim MedDRA termin (versioon 12.0) kindla kõrvaltoime kirjeldamiseks. Sünonüüme ja seotud reaktsioone ei ole tabelisse kantud, kuid ka neid tuleks arvesse võtta.

Diane't kasutavatel naistel on esinenud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid, millest on juttu lõigus 4.4:

- venoosne trombemboolia;
- arteriaalne trombemboolia;
- tserebrovaskulaarsed haigused;
- hüpertensioon;
- triglütseriidide sisalduse tõus vereseerumis;
- muutused glükoosi tolerantsuses või toimed perifeersele insuliini resistentsusele;
- maksakasvajad (hea ja pahaloomulised);
- maksa funktsioonihäired;
- kloasmid;
- päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid indutseerida või tugevdada angioödeemi sümptomeid;
- võivad esineda või halveneda järgmised seisundid (seos KSK'de kasutamisega ei ole lõplik): kolestaasiga seotud ikterus ja/või sügelemine; sapikivide teke; porfüüria; dissemineerunud erütematoosluupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenham'i korea; *herpes gestationis*; otoskleroosiga seotud kuulmise halvenemine, Crohn'i tõbi, haavandiline koliit, emakakaevavähk.

KSK'de kasutajatel on veidi kõrgenenud suhteline risk rinnanäärme vähi suhtes. Kuivõrd rinnanäärme vähk on alla 40 a. naiste seas haruldane, siis on KSK-de kasutajate hulgas diagnoositud rinnanäärme vähi juhtude arv väike, võrreldes rinnanäärme vähi üldise esinemissagedusega. Seos KSK-de kasutamisega ei ole teada. Rohkem teavet on toodud lõikudes 4.3 ja 4.4.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad teated tõsistest üleannustamisega seotud kahjustustest. Üleannustamise korral võib esineda iiveldust, oksendamist ning noortel tüdrukutel vähest tupekaudset vereeritust. Antidoodid puuduvad, ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antiandrogeenid ja östrogeenid
ATC kood: G03HB01

Rasunäärme ja karvafolliikulist koosnev üksus on androgeen-tundlik nahakomponent. Akne, seborröa, hirsutism ja androgeenne alopeetsia on kliinilised seisundid, mis tulenevad selle sihtorgani kõrvalekalletest, mis võivad omakorda olla põhjustatud suurenenud tundlikkusest või kõrgemast androgeenide tasemest plasmas. Mõlemad Diane`s sisalduvad ained mõjutavad hüperandrogeenset seisust soodsalt: tsüproteroonatsetaat on androgeenretseptori antagonist, millel on pärssiv toime androgeenide sünteesile sihtrakkudes ning läbi antigonadotroopse toime vähendab tsüproteroonatsetaat androgeenide kontsentratsiooni veres. Seda antigonadotroopilist efekti võimendab veelgi etüüülöstradiool, mis reguleerib ka suguhormooni siduva globuliini (SHBG) sünteesi plasmas. Seeläbi vähendab etüüülöstradiool vaba, bioloogiliselt kättesaadava androgeeni hulka vereringes.

Diane kasutamine viib 3...4 kuulise ravi järel olemasolevate aknekollete paranemiseni. Üleliigne juuste ja naha rasusus kaob tavaliselt varem. Naistel, kellel esineb hirsutism kerge vormina, eriti kui tegemist on vähesel määral suurenenud karvakasvuga näo piirkonnas, ilmnevad tulemused alles mitmekuulise kasutamise järgselt.

Diane kontratseptiivne toime baseerub mitmete faktorite koostoimel, millest olulisimad on ovulatsiooni pärssiv ja emakakaela sekreti muutev toime. Östrogeen/progestageen kombinatsioonidel on lisaks raseduse vältimisele ning kõrvuti ebasoodsatele toimetele (vt lõigud 4.4 ja 4.8) ka positiivseid toimeid: regulaarsem menstruaaltsükkel, vähem valulikud ning vähem väljendunud verejooksuga menstruaatsioonid. Viimasega seoses on ka väiksem oht rauapuudusaneemia tekkeks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

- Tsüproteroonatsetaat

Imendumine

Tsüproteroonatsetaat imendub suukaudsel manustamisel kiirelt ja täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis, mis on 15 ng/ml, saavutatakse pärast ühekordset manustamist ligikaudu 1,6 tunniga. Biosaadavus on ligikaudu 88 %.

Jaotumine

Tsüproteroonatsetaat seotakse põhiliselt seerumalbumiiniga. Ainult 3,5...4,0 % kogu seerumi kontsentratsioonist esineb vaba steroidina. Etüüülöstradiooli poolt indutseeritud SHBG kontsentratsiooni tõus ei mõjuta tsüproteroonatsetaadi seostumist seerumi proteiiniga. Tsüproteroonatsetaadi näiline jaotusruumala on ligikaudu 986 ± 437 l.

Biotransformatsioon

Tsüproteroonatsetaat metaboliseerub peaaegu täielikult. Peamine metaboliit plasmas on 15 β -OH-CPA, mis moodustatakse tsütokroom P450 ensüüm CYP3A4 poolt. Seerumi kliirens on ligikaudu 3,6 ml/min/kg.

Eritumine

Tsüproteroonatsetaadi seerumitase alaneb kahefaasiliselt poolväärtusaegadega ligikaudu 0,8 tundi ja 2,3...3,3 päeva. Tsüproteroonatsetaat eritub osaliselt muutumatul kujul. Metaboliidid erituvad uriini ja sapiga vahekorras 1:2, poolväärtusajaga ligikaudu 1,8 päeva.

Püsiv plasmakontsentratsioon

Tsüproteroonatsetaadi farmakokineetika ei ole mõjustatud SHBG-tasemest. Igapäevase manustamise korral tõuseb tsüproteroonatsetaadi seerumitase ligikaudu 2,5-kordseks, saavutades püsiva plasmakontsentratsiooni ravitsükli teises pooles.

- Etinüülöstradiool

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub etinüülöstradiool kiirelt ja täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis, mis on ligikaudu 71 pg/ml, saavutatakse 1,6 tunniga. Imendumise ning esmase maksapassaaži käigus metaboliseerub etinüülöstradiool ulatuslikult, mille tulemusena on biosaadavus suukaudsel manustamisel ligikaudu 45 %, suure individuaalse varieeruvusega - ligikaudu 20...65 %.

Jaotumine

Etinüülöstradiool on suures ulatuses mittespetsiifiliselt seotud seerumalbumiiniga (ligikaudu 98 %) ning ta indutseerib SHBG kontsentratsiooni tõusu seerumis. Etinüülöstradiooli näiline jaotusruumala on ligikaudu 2,8...8,6 l/kg.

Biotransformatsioon

Presüsteemne konjugatsioon toimub peensoole limaskestas ja maksas. Esmane metabolism toimub läbi aromaatsse hüdroksüleerimise, kuid moodustub ka mitmeid hüdroksüleeritud ja metüleeritud metaboliite, mis esinevad nii vabade metaboliitide kui ka glükuroniidide ja sulfaatide konjugaatidena. Metaboolne kliirens vereseerumist on ligikaudu 2,3...7 ml/min/kg.

Eritumine

Etinüülöstradiooli seerumitase alaneb kahefaasiliselt, mida iseloomustavad poolväärtusajad on vastavalt 1 tund ja 10...20 tundi. Etinüülöstradiool ei eritu muutumatul kujul, metaboliidid väljutuvad uriini ja sapiga vahekorras 4:6, poolväärtusajaga umbes 1 päev.

Püsiv plasmakontsentratsioon

Püsiv ravimi plasmakontsentratsioon saavutatakse ravitsükli teises pooles, mil seerumitase on 60 % kõrgem võrreldes ühekordse annuse manustamisjärgse tasemega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

- Etinüülöstradiool

Etinüülöstradiooli toksilisuse profiil on hästi teada. Puuduvad prekliinilised täiendavat ohutusala informatsiooni andvad andmed, mis võiksid olla olulised ravimi väljakirjutajale ning mida ei oleks käesoleva infolehe eelnevates lõikudes juba kirjeldatud.

- Tsüproteroonatsetaat

Süsteemne toksilisus

Kroonilise toksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Embrüotoksilisus/teratogeensus

Kahe toimeaine kombinatsiooni embrüotoksilisuse uuringud ei viidanud teratogeensele efektile, kui ravi toimus organogeneesi ajal, enne väliste suguelundite väljaarenemist. Tsüproteroonatsetaadi suurte koguste manustamine rasedale hormoonitundliku suguorganite eristumise ajal viis meesloote feminisatsioonile. Meessoost vastündinutel, kes üsasiseselt olid eksponeeritud ravile tsüproteroonatsetaadiga, ei täheldatud feminisatsiooni märke. Vaatamata sellele on Diane kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Genotoksilisuse esimese rea testid tsüproteroonatsetaadiga andsid negatiivse tulemuse. Edasised testid näitasid, et tsüproteroonatsetaat on võimeline liituma DNA'ga (ning suurendama DNA taastumisaktiivsust) roti ja ahvi maksa rakkudes ning värsketes inimese hepatotsüütides, koera maksa rakkudes oli liitumise tase äärmiselt madal.

DNA liitumine toimus ettenähtud koguse tsüproteroonatsetaadi süsteemsel kasutamisel. In vivo katsete tulemuseks oli sagenenud fokaalsete, võimalik et preneoplastiliste, maksakoe leesionide ilmumine koos tsellulaarsete ensüümide muutusega emasel rotil ja mutatsioonide sageduse kasv transgeensetel rottidel, kes kandsid mutatsioonide sihtmärgina bakteriaalset geeni.

Kliiniline kogemus ja senini läbi viidud epidemioloogilised uuringud ei näita maksa tuumorite esinemissageduse kasvu inimestel. Samuti ei näidanud tumorigeensusu uuringud närilistel tsüproteroonatsetaadi tumorigeenset potentsiaali. Vaatamata sellele tuleb siiski meeles pidada, et suguhormoonid võivad soodustada teatud hormoonsõltuvate kudede ning tuumorite kasvu.

Kogu olemasolev teadmiste pagas ei tõstata vastuväiteid Diane kasutamisele inimestel, kui seda tehakse vastavalt ettekirjutustele ja õigetes annustes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

laktoosmonohüdraat
maisitärklis
povidoon 25
magneesiumstearaat
sahharoos
povidoon 700 000
makrogool 6000
kaltsiumkarbonaat (sadestatud)
talk
glütserool 85%
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172)
montanglükoolvaha

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Diane tabletid on läbipaistvast polüvinüülkloriidkilest ja alumiiniumlehest blisterpakendis.

Blisterpakendis on 21 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

269299

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014