

Diane Nova
(cyproteronacetat + etinylestradiol)

05/2014, Version 1.3

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

2.1.1 Akne

Akne påverkar största delen av ungdomar och vuxna i något skede av livet. Förekomsten hos ungdomar varierar från 70 % till 87 %. Hos en stor del av tonåriga aknepatienter förbättras eller försvinner mild akne med åldern. Förekomsten av akne hos vuxna uppskattas vara 13,6 % till 54 %. Vuxna kvinnor drabbas oftare än män. Flera studier visar att förekomsten av medelsvår till svår akne är mellan 12 % och 13 % hos vuxna kvinnor. Ärftliga faktorer verkar påverka förekomsten av akne medan andra riskfaktorer, som t.ex. rökning, stress, matvanor och kroppsmasseindex, debatteras i litteraturen.

2.1.2 Hirsutism

Hirsutism (patologisk hårlighet) är ett kliniskt tecken och inte enskild sjukdom och orsakas vanligen av ett överskott av androgener i kroppen. Hirsutism är inte ett livshotande tillstånd men påverkar emellertid ofta kvinnors välmående. Förekomsten av hirsutism varierar mycket mellan olika etniska folkgrupper och är i Europa mellan 5,4 % och 7,1 %. I mellanöstern är förekomsten hos kvinnor högre (8,3 % till 10,8 %). Den lägsta förekomsten, endast 2 %, återfinns hos kvinnor av thailändsk och kinesisk etnicitet. Riskfaktorer för hirsutism är rökning, användning av narkotika, fetma, insulinresistens och hirsutism i släkten och ett överskott av manliga hormoner.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

Diane Nova används för att behandla hudproblem som akne, mycket fet hud och kraftig behåring hos kvinnor i fertil ålder. De aktiva substansernas sammansättning och egenskaper möjliggör behandling av sjukdomar som orsakas av antingen ökad produktion av manliga könshormoner eller speciell känslighet för de här hormonerna. Diane Nova ska användas endast om patientens hudproblem inte blivit bättre efter användning av andra behandlingar mot akne, inklusive lokal behandling av huden och antibiotika. Behandling med Diane Nova leder vanligen efter 3 till 4 månaders användning till att existerande akneblomning läker. Oljighet i hår och hud försvinner i allmänhet tidigare. Hos kvinnor med milda former av kraftig behåring, och speciellt mild ökning av ansiktsbehåring, blir resultaten emellertid uppenbara först efter flera månaders användning.

Diane Nova fungerar också som ett p-piller. Patient och läkare måste därför ta i beaktande alla faktorer som i vanliga fall är förknippade med säker användning av hormonella preventivmedel. Om Diane Nova tas på rätt sätt (utan bortglömda tabletter) är chansen att bli gravid mycket liten. Samtidig användning av andra hormonella preventivmedel är därför kontraindicerat. Tidigare användning av hormonellt preventivmedel ska avslutas.

Läkemedlet används för kvinnliga patienter efter första menstruation och före menopaus.

I den kliniska huvudstudien av Diane Nova deltog 425 patienter mellan 18 och 50 år med mild till medelsvår akne, mycket fet hud eller en mild form av kraftig behåring. Patienterna fick slumpmässigt den ena av två olika behandlingar:

- Diane Nova (35 mikrogram EE/ 2 milligram CPA)
- Diane-50 (50 mikrogram EE/ 2 milligram CPA)

Diane-50 marknadsfördes några år före Diane Nova. Diane Nova utvecklades för att minska östrogendosen i produkten, eftersom östrogen är orsaken till några av biverkningarna.

Alla patienter behandlades i 9 månader. Akne i ansiktet, fet hud och fett hår blev bättre eller till och med botades hos ungefär 50 % av de kvinnor som fick Diane Nova efter 3 månaders behandling, och hos ungefär 85 % efter 9 månaders behandling. Mild ökning av ansiktsbehåring försvann helt hos ungefär 10 % av kvinnorna efter den tredje behandlingscykeln och hos ungefär 48 % efter 9 månaders behandling.

I en uppföljningsstudie deltog 1161 patienter mellan 18 och 50 år vilka också hade milda till svåra former av akne, mycket fet hud eller kraftig behåring. Patienterna behandlades med Diane Nova i upp till 3 år.

Frekvensen av botande/förbättring av mild till svår akne i ansiktet var ungefär 42 % vid tredje cykeln, 73 % vid den sjätte cykeln och 90 % vid den tolfte cykeln. Liknande behandlingsframgång sågs vid förekomst av fet hud. Läkemedlets påverkan på kraftig behåring märktes först senare. Vid fall av ansiktsbehåring ledde behandlingen till att den kraftiga behåringen helt försvann hos 20 % efter den sjätte cykeln och hos 35 % i och med den tolfte cykeln.

I den här studien av ett stort antal deltagare som behandlades under lång tid påvisades också att Diane Nova bidrar till ett bra blödningsmönster och ger ett pålitligt skydd mot graviditet.

Det finns inga uppgifter efter godkännande för försäljning som skulle inverka på effekten.

Användning av Diane Nova och andra hormonella kombinationer av östrogener och progestiner övervägs ofta vid behandling av kvinnor mellan första menssen och menopausen med måttliga till svåra hudproblem som orsakas antingen av en ökad produktion av androgener eller av en speciell känslighet för de här hormonerna i fall då lokala hudbehandlingar inte är tillräckligt effektiva eller om antibiotika inte kan eller ska användas längre.

Andra alternativa behandlingar finns tillgängliga. Valet av den mest lämpliga behandlingen beror på svårighetsgraden på akne eller kraftig behåring. Lokala behandlingar är lämpliga för behandling av milda former. Behandlingsalternativen för (allvarligare) akne innefattar antibiotika (lokal eller systemisk), keratolyter och retinoider (via munnen). Isotretinoin som tas via munnen används endast för svår akne som innefattar risk för ärrbildning eller som redan har orsakat ärrbildning.

För kraftig behåring kan förutom icke-farmakologiska behandlingsalternativ (t.ex. laserbehandling) också läkemedelsbehandling användas. Ett godkänt behandlingsalternativ finns tillgängligt, dvs. monoterapi med cyproteronacetat (CPA, samma progestin som i Diane Nova, men i mycket högre dos än den i Diane Nova). Monoterapi med CPA ska emellertid kombineras med lämplig preventivmetod eftersom den höga dosen progestin kan vara skadligt för foster. Dessutom används också hormonella preventivmedel som innehåller progestin och som kan minska nivån av manliga könshormoner i blodet. De här är emellertid inte godkända för den här indikationen.

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Diane Nova har använts för behandling av akne och kraftig behåring i mer än 28 år. Det har testats i kliniska prövningar på mer än 2400 patienter av alla relevanta åldersgrupper och med alla olika svårighetsgrader av det underliggande hudproblemet. I huvud- och uppföljningsstudierna var nästan alla patienter vita kaukasier. Man antar att resultaten som noterats hos vita kaukasier kommer att vara liknande hos icke-vita patienter i avseende på läkemedlets förmåga att effektivt bota akne, mycket fet hud och kraftig behåring och förhindra graviditet.

Säkerheten vid användning av Diane Nova observerades noggrant under den här tiden. Det finns inga bevis på förekomst av oupptäckta patientgrupper med akne, mycket fet hud och kraftig behåring vilka inte skulle ha nytta av Diane Nova enligt vad som förväntas baserat på den stora mängden vetenskaplig kunskap om den här produkten som finns efter 28 års användning.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Blodproppar (tromboemboliska händelser [TEE])	<p>En trombos innebär uppkomst av en blodpropp som kan blockera ett blodkärl.</p> <p>En trombos kan ibland uppkomma i benens djupa vener (djup ventrombos). Venös tromboemboli (VTE) kan uppstå med eller utan tablett. Det kan också ske om du blir gravid.</p> <p>Om en blodpropp bryts loss från venen där den har bildats kan den nå och blockera lungans artärer och därmed orsaka en så kallad "lungemboli". Blodproppar kan också i mycket sällsynta fall uppstå i hjärtats blodkärl (och orsaka en hjärtattack). I hjärnan kan blodproppar eller ett brustet blodkärl orsaka slaganfall. Användning av Diane Nova kan leda till en liten ökning i risken för blodproppar (kallade tromboser). Jämfört med kvinnor som inte tar Diane Nova eller p-piller, är risken för att få en blodpropp endast lite ökad med Diane Nova. Tillfriskningen är inte alltid fullständig och i 1–2 % av fallen kan utgången vara dödlig.</p>	<p>Kontroll vid större trombosrisk på grund av en kombination av riskfaktorer eller eventuellt en mycket stark riskfaktor. Vid en kombination av riskfaktorer kan den totala risken vara högre än summan av de enskilda riskerna. Diane Nova ska inte förskrivas om risken är för stor.</p>
Sjukdomar i lever och gallgångar	<p>Förhöjningar av transaminaser utan symtom är det vanliga uttrycket för störningar i leverfunktionen. Sjukdomar i lever och gallgångar anses vara en klasseffekt av produkter som innehåller kombinationer av två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som Diane Nova eller p-piller. Svår leverskada är sällsynt. Studier visade att risken för akut leverskada i samband med användning av Diane Nova inte är märkbart högre än för p-piller.</p>	<p>Patienter som har (eller har haft) en leversjukdom (symtom kan innefatta gulaktig hud eller klåda över hela kroppen) och vars lever ännu inte fungerar som den ska, ska inte använda Diane Nova.</p>
Förhöjt blodtryck	<p>Förhöjt blodtryck är vanligt och kan ha flera olika orsaker. Produkter som innehåller kombinationer av två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som Diane Nova eller p-piller, har förknippats med en risk för förhöjt blodtryck.</p>	<p>Diane Nova ska inte förskrivas åt patienter med mycket högt blodtryck. Om patienten utvecklar högt blodtryck under användningen av Diane Nova är det aktsamt av läkaren att avsluta Diane Nova och behandla det höga blodtrycket.</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Effekt på ärftligt angioödem	En del människor har en ärftlig tendens för att få episoder av angioödem, men det är mindre vanligt. Kvinnor påverkas oftare än män. Produkter som innehåller kombinationer av två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som Diane Nova eller p-piller, har förknippats med en effekt på ärftligt angioödem. Man vet inte hur östrogener påverkar förekomsten av angioödem. Hos patienter med ärftligt angioödem kan förvärrat ärftligt angioödem eventuellt vara livshotande.	Försiktighet ska iakttas och noggranna kontroller göras vid förskrivning av Diane Nova åt patienter med känd diagnos av ärftligt angioödem i släktet. Vid uppkomst eller förvärring av ärftligt angioödem under användning av Diane Nova är det aktsamt av läkaren att avsluta Diane Nova och behandla patienten i enlighet därmed.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken varför det anses vara en eventuell risk)
Bröstcancer	Bröstcancer anses vara en klasseffekt av produkter som innehåller två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som Diane Nova eller p-piller. bröstcancer har observerats något oftare hos kvinnor som använder kombinationspiller, men man vet inte om det här orsakas av själva behandlingen. Det kan till exempel hända att fler tumörer hittas hos kvinnor som använder kombinationspiller eftersom de här kvinnorna oftare undersöks av läkare. Risken för brösttumörer minskar gradvis efter att man slutat använda kombinerade hormonella preventivmedel. bröstcancer kan vara livshotande eller kan ha dödlig utgång. Eftersom betydelsen av Diane Nova för den här risken inte helt har fastställts, anses det här vara en eventuell risk.
Cancer i livmoderhalsen	Cancer i livmoderhalsen anses vara en klasseffekt av produkter som innehåller två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som Diane Nova eller p-piller. Den viktigaste riskfaktorn för cancer i livmoderhalsen är beständig infektion med humant papillomvirus (HPV). Enligt vissa studier ökar långvarig användning av läkemedlet en kvinnas risk för att få cancer i livmoderhalsen. Det är emellertid inte klarlagt till vilket del som sexuellt beteende eller andra faktorer, som humant papillomvirus, påverkar den här risken. Cancer i livmoderhalsen kan vara livshotande eller kan ha dödlig utgång. Eftersom betydelsen av Diane Nova för den här risken inte helt har fastställts, anses det här vara en eventuell risk.
God- och elakartade levertumörer	God- och elakartade levertumörer anses vara en klasseffekt av produkter som innehåller kombinationer av två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som Diane Nova eller p-piller. I sällsynta fall har godartade levertumörer, och ännu mera sällan elakartade levertumörer, rapporterats hos användare av p-piller. I enskilda fall har de här tumörerna lett till livshotande invärtes blödning. Eftersom betydelsen av Diane Nova för den här risken inte helt har fastställts, anses det här vara en eventuell risk.

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken varför det anses vara en eventuell risk)
Insulinresistens/minskad glukostolerans	Bland andra eventuella orsaker har också produkter som innehåller två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som Diane Nova eller p-piller, nämnts som eventuella utlösande faktorer för insulinresistens, också känd som "pre-diabetes", och störningar i blodsockertoleransen. Eftersom betydelsen av Diane Nova för den här risken inte helt har fastställts, anses det här vara en eventuell risk. Standardkontroll av patienter anses vara en lämplig och tillräcklig metod för upptäckt av högt blodsocker av klinisk betydelse under behandling med Diane Nova. Kvinnor med diabetes ska observeras noggrant medan de använder Diane Nova.
Crohns sjukdom och ulcerös kolit	Crohns sjukdom är ett tillstånd som orsakar inflammation i tarmväggen. Vilken del av tarmen som helst kan påverkas. Ulcerös kolit är en sjukdom där inflammation utvecklas i tjocktarmen och ändtarmen. Orsaken till de här sjukdomarna är okänd och de kan drabba vem som helst. Bland andra eventuella orsaker har också produkter som innehåller två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som Diane Nova eller p-piller, nämnts som eventuella utlösande faktorer för sjukdomen. Än så länge finns inga bevis för att Crohns sjukdom och ulcerös kolit skulle vara självständiga biverkningar av Diane Nova.
Inflammation i bukspottkörteln (hos patienter med höga fetthalter i blodet)	Hos kvinnor som använder produkter som innehåller kombinationer av två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som Diane Nova eller p-piller, är svår hypertriglyceridemi (höga halter av fetter i blodet) en känd sällsynt riskfaktor för akut inflammation i bukspottkörteln. Att undvika förskrivning av Diane Nova åt kvinnor med svårt förhöjda fetthalter i blodet och noggrann övervakning av kvinnor med måttligt förhöjda fetthalter i blodet anses vara lämpliga strategier för att förhindra förekomst av inflammation i bukspottkörteln i samband med hypertriglyceridemi.
Ökad debut och försämring av depression	Förekomsten av egentlig depression under en kvinnas livstid är nästa två gånger större än hos män. Hyperandrogena patienter dvs. patienter med akne och polycystiskt ovariesyndrom (PCOS) utgör ytterligare en högriskgrupp för vanliga affektiva störningar och ångest, depression och självmordsbeteende. Depressionssymtom och humörsvängningar är angivna som biverkningar för många kombinerade p-piller, också Diane Nova. Det finns emellertid inga slutgiltiga bevis för att kombinerade p-piller eller Diane Nova orsakar egentlig depression eller leder till kliniskt betydande försämring av redan existerande depression. Vidare finns publicerade uppgifter som tyder på en förbättring av humöret hos kvinnor som använder kombinerade p-piller och att de p-piller som innehåller progestiner med mindre androgena egenskaper, så som desogestrel, drospirenon eller cyproteronacetat, är fördelaktigare med avseende på humörsymtom än progestiner med en mer androgen profil.

Information som saknas

Risk	Vad är känt
Ingen	Ej relevant

Möjlig icke-godkänd användning

Risk	Vad är känt
Möjlig icke-godkänd användning för indikationen "prevention" för kvinnor som inte är i behov av behandling av hudproblem, som akne, mycket fet hud och kraftig behåring.	Det är uppenbart att förutom de nuvarande godkända indikationerna i EU observeras också icke-godkänd användning, dvs. ordination av Diane Nova endast som ett preventivmedel för patienter utan behov av behandling för akne och andra androgenrelaterade sjukdomar.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

De här ytterligare riskminimeringsåtgärderna gäller för följande risker:

Blodproppar (tromboemboliska händelser (TEE))

Riskminimeringsåtgärd(er): Undervisning av hälsovårdspersonal och patienter
Mål och förklaring: Att få hälsovårdspersonal och patienter att förstå risken för blodproppar och lämplig kontroll av den här risken för att minimera dess förekomst och svårighetsgrad.
<u>Huvudsakliga ytterligare riskminimeringsåtgärder:</u> Utbildningsmaterial <ul style="list-style-type: none">• Checklista för förskrivande läkare• Patientinformationskort som delas ut av hälsovårdspersonal Utbildningsmaterial för hälsovårdspersonal och patienter med fokus på tromboemboli och dess riskfaktorer, tecken och symtom och kontraindikationer som är relevanta för tromboemboli, samt på uppdaterad indikation.

Möjlig icke-godkänd användning

Riskminimeringsåtgärd(er): Undervisning av hälsovårdspersonal och patienter
Mål och förklaring: Att uppmuntra säker användning av Diane Nova eller generiska produkter och att stöda ansvarsfull förskrivning enligt indikationen.
<u>Huvudsakliga ytterligare riskminimeringsåtgärder:</u> Utbildningsmaterial <ul style="list-style-type: none">• Checklista för förskrivande läkare• Patientinformationskort som delas ut av hälsovårdspersonal Utbildningsmaterial för hälsovårdspersonal och patienter med fokus på tromboemboli och dess riskfaktorer, tecken och symtom och kontraindikationer som är viktiga för tromboemboli, samt på uppdaterad indikation.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Lista över studier i utvecklingsplanen efter godkännande för försäljning

Studie/åtgärd (inklusive studienummer)	Mål	Säkerhetsfrågor/ effekt	Status	Planerat datum för (interims- och) slutrapport
<p>Studie för att utvärdera läkares kunskap om information angående säkerhet och säker användning av Diane Nova i Europa: En observationsstudie gällande säkerhet efter godkännande för försäljning i enlighet med Artikel 107i, Direktiv 2001/83/EC, beslut av Europeiska kommissionen den 25 juli 2013.</p>	<p>Att mäta läkares kunskap och förståelse gällande viktig information som angetts av PRAC och som inkluderats i utbildningsmaterialet för Diane Nova. Speciellt följande saker kommer att behandlas:</p> <p>iii. Undersökning av huruvida läkare har fått utbildningsmaterial för Diane Nova eller generiska produkter</p> <p>iv. Uppskattning av läkares kunskap och förståelse angående viktig säkerhetsinformation gällande:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikationer som är relevanta för VTE och ATE • Riskfaktorer för VTE, ATE och cerebrovaskulär händelse • Tecken och symtom på VTE, ATE eller cerebrovaskulär händelse 	<p>Venös tromboemboli (VTE)</p> <p>Arteriell tromboemboli (ATE)</p>	<p>Protokoll-översikt inlämnad till PRAC och NCA den 25 oktober 2013, ny inlämning den 10 mars 2014, ny inlämning den 9 juni 2014 (planerad)</p>	<p>Studiens slutrapport (tidsplan diskuteras)</p>
<p>Studie av läkemedelsanvändning (enkät)</p>	<p>Studiens primära mål är att karakterisera förskrivningsbeteendet för CPA/EE i 5 europeiska länder (Österrike, Tjeckien, Frankrike, Nederländerna och Spanien) och innefattar karaktärisering av förskrivningsindikationer för CPA/EE och användning av CPA/EE enligt harmoniserade texter.</p>	<p>Möjlig icke-godkänd användning. Ansvarsfull förskrivning enligt harmoniserade texter antagna av PRAC i EU-länder för Diane Nova eller dess generiska produkter (indikation och kontraindikation för åtföljande användning som hormonellt</p>	<p>Protokoll-översikt inlämnad till PRAC och NCA den 25 oktober 2013, ny inlämning den 10 mars 2014, ny inlämning den 9 juni 2014 (planerad)</p>	<p>Studiens slutrapport (tidsplan diskuteras)</p>

		preventionsmedel).		
Studie av läkemedelsanvändning (databas)	Att karakterisera andelen användare av Diane Nova som tidigare har diagnostiserats med akne/hirsutism, de tidigare aknebehandlingarna som fåtts (endast receptbelagda läkemedel), så väl som åtföljande perioder av andra hormonella preventivmedel.	Möjlig icke-godkänd användning och åtföljande förskrivning av andra orala hormonella preventivmedel.	Planerad	Studiens slutrapport mars 2016

Studier som utgör villkor för godkännande för försäljning

I enlighet med artikel 107i, Direktiv 2001/83/EC, beslut av Europeiska kommissionen den 25 juli 2013, utgör de ovanstående studierna villkor för godkännande för försäljning.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Ej relevant.