

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diane-35, (2 mg + 0,035 mg), tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg octanu cyproteronu (*Cyproteroni acetat*) i 0,035 mg etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U kobiet w leczeniu chorób androgenozależnych takich, jak trądzik, zwłaszcza postać nasiloną i postacię połączone z łojotokiem, stanem zapalnym lub powstawaniem guzków (*acne papulopustulosa, acne nodulocystica*), łysienie androgenne oraz łagodne postacię hirsutyzmu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Diane-35 należy przyjmować regularnie, aby zapewnić skuteczne działanie oraz ochronę antykoncepcyjną. Należy przerwać stosowaną do tej pory antykoncepcję hormonalną. Sposób stosowania preparatu Diane-35 jest podobny do sposobu stosowania większości doustnych środków antykoncepcyjnych. Dlatego należy trzymać się tych samych zasad. Współczynnik zawadności dla prawidłowo stosowanych doustnych środków antykoncepcyjnych wynosi w przybliżeniu 1% w skali roku. Nieregularne przyjmowanie preparatu Diane-35 może prowadzić do krwawień śródcyklicznych oraz może spowodować pogorszenie działania terapeutycznego i skuteczności antykoncepcyjnej.

Jak stosować preparat Diane-35

Tabletki należy przyjmować w kolejności wskazanej na opakowaniu, codziennie, mniej więcej o tej samej porze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Przez 21 kolejnych dni należy przyjmować 1 tabletkę na dobę. Każde kolejne opakowanie należy zaczynać po 7-dniowej przerwie, podczas której nie przyjmuje się tabletek i kiedy zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie to rozpoczyna się zwykle po 2-3 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki i może trwać jeszcze po rozpoczęciu następnego opakowania.

Jak rozpocząć przyjmowanie preparatu Diane-35

- Brak antykoncepcji hormonalnej (w poprzednim miesiącu)

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego). Przyjmowanie tabletek można również rozpocząć w okresie między 2. a 5. dniem cyklu miesięczkowego; w takim przypadku podczas pierwszego cyklu

przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek zaleca się stosowanie dodatkowej antykoncepcji mechanicznej.

- Przejście z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, krążek dopochwowy lub system transdermalny)

Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania preparatu Diane-35 w 1. dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, jednak nie później niż w 1. dniu po zwykłej przerwie w stosowaniu tabletek zawierających substancje czynne lub placebo poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku używanego krążka dopochwowego lub systemu transdermalnego, należy rozpocząć stosowanie Diane-35 raczej w dniu usunięcia ale nie później niż w dniu planowego ponownego ich zastosowania.

- Przejście z preparatu zawierającego wyłącznie progestagen (tzw. minitabletka, iniekcje, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen

Kobiety przyjmujące minitabletkę mogą przejść na stosowanie preparatu Diane-35 w dowolnym dniu cyklu. Jeśli stosowano implant lub system terapeutyczny domaciczny, stosowanie preparatu Diane-35 można rozpocząć w dniu jego usunięcia, a jeśli iniekcje – w dniu planowanej kolejnej iniekcji. Niemniej jednak w takich przypadkach należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Przyjmowanie preparatu Diane-35 można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć od 21 do 28 dni po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło do stosunku, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesiączkowego.

W razie pominięcia dawki

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć tabletkę, a kolejne dawki stosować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może się zmniejszyć. W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. pod żadnym pozorem nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni,
2. odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

Zgodnie ze wspomnianymi zasadami w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących informacji na temat zażywania tabletek:

- 1. tydzień

Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez kolejne 7 dni należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną, np. prezerwatywę. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej dawek pominięto i im mniej czasu upłynęło od zakończenia przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- 2. tydzień

Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jednak jeśli wcześniej popełniono błędy w dawkowaniu lub jeżeli pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy przez 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

- 3. tydzień

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na krótki okres przed rozpoczęciem przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z poniższych dwóch opcji powoduje, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że stosowano właściwe dawkowanie przez 7 dni poprzedzających pominięcie dawki. W przeciwnym razie należy poinformować kobietę, że powinna zastosować pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz, że przez 7 kolejnych dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Następnego dnia po zażyciu ostatniej tabletki z opakowania należy przyjąć pierwszą z kolejnego opakowania – oznacza to, że trzeba pominąć przerwę pomiędzy 2 kolejnymi opakowaniami. Do czasu wykorzystania wszystkich tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w niektórych przypadkach podczas dni, kiedy stosuje się tabletki, może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie śródcykliczne.
2. Można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania, zrobienie przerwy do 7 dni (wliczając dni, w których pominięto przyjmowanie tabletek), a następnie rozpoczęcie nowego opakowania.

W przypadku braku krwawienia z odstawienia podczas pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu tabletek po pominięciu dawek należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit

W razie ciężkich zaburzeń żołądka i jelit wchłanianie leku może nie być całkowite. W takim przypadku należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne.⁶

Jeżeli w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia dawek przedstawione w punkcie „W razie pominięcia dawki”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać normalnego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z dodatkowego opakowania.

Czas stosowania preparatu

Czas stosowania preparatu Diane-35 zależy od nasilenia objawów androgenizacji oraz od pożądanej reakcji na leczenie. Najczęściej leczenie trwa kilka miesięcy. W przypadku trądziku i łojotoku odpowiedź zwykle uzyskuje się wcześniej niż w przypadku hirsutyzmu czy łysienia.

Zaleca się stosowanie preparatu Diane-35 jeszcze przez co najmniej 3-4 cykle po ustąpieniu objawów. Jeżeli po kilku tygodniach lub miesiącach od odstawienia tabletek wystąpi nawrót choroby, można wznowić leczenie preparatem Diane-35. W przypadku wystąpienia nawrotu objawów androgenizacji po zakończeniu leczenia, należy rozważyć wczesne wznowienie leczenia preparatem Diane-35.

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować złożonych preparatów zawierających estrogeny i progestageny w przypadku poniższych stanów. Jeżeli którykolwiek z podanych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania tych preparatów, należy natychmiast przerwać ich przyjmowanie.

- Aktualne lub przebyte zaburzenia zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe żył lub tętnic (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zawał mięśnia sercowego) bądź udar mózgu.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości objawów zwiastunowych zakrzepicy (np. przemijającego napadu niedokrwinnego mózgu, dławicy piersiowej).
- Występowanie w przeszłości migrenowych bólów głowy z ogniskowymi objawami neurologicznymi.
- Cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi.
- Obecność poważnego czynnika ryzyka lub wielu czynników ryzyka zakrzepicy żyłnej bądź tętniczej może również stanowić przeciwwskazanie (patrz punkt 4.4).
- Aktualne lub przebyte zapalenie trzustki, z towarzyszącą hipertriglicerydemią.
- Aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby (do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości).
- Aktualne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby.
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów hormonozależnych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.
- Ciąża lub podejrzenie ciąży.
- Karmienie piersią.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Preparat nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Preparatu Diane-35 nie należy stosować u mężczyzn.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Doświadczenia kliniczne i epidemiologiczne w stosowaniu preparatów złożonych zawierających estrogen i progestagen, jak w przypadku preparatu Diane-35, dotyczą przeważnie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Dlatego też poniższe ostrzeżenia odnoszące się do stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych dotyczą również preparatu Diane-35.

Ostrzeżenia

Jeżeli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, przed rozpoczęciem stosowania preparatu Diane-35 należy ocenić i omówić z kobietą bilans korzyści i ryzyka. W razie pogorszenia, zaostrzenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zdecyduje, czy konieczne jest zaprzestanie przyjmowania preparatu Diane-35.

- Zaburzenia krążenia

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na istnienie związku pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem występowania tętniczych i żylnych zaburzeń zakrzepowych oraz zakrzepowo-zatorowych, np. zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Jednak występują one rzadko.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w postaci zakrzepicy żył głębokich i (lub) zatorowości płucnej, może wystąpić podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ryzyko wystąpienia żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego. Średnia częstość występowania żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne zawierające małe dawki estrogenów (<0,05 mg etynyloestradiolu) wynosi do 4 na 10 000 kobiet rocznie, w porównaniu z 0,5-3 na 10 000 kobiet rocznie u pacjentek nie stosujących doustnych środków antykoncepcyjnych. Częstość występowania żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z ciążą wynosi 6 na 10 000 ciężarnych kobiet rocznie.

U kobiet stosujących złożone doustne preparaty antykoncepcyjne opisano niezwykle rzadkie występowanie zakrzepicy innych naczyń krwionośnych, np. żył i tętnic wątrobowych, krezkowych, nerkowych, mózgowych lub siatkówkowych. Nie ustalono jednoznacznie związku pomiędzy występowaniem wspomnianych zdarzeń, a stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych.

Objawy żylnych lub tętniczych zaburzeń zakrzepowych i (lub) zakrzepowo-zatorowych bądź udaru mózgu mogą obejmować: ból i (lub) obrzęk kończyny dolnej, nagły silny ból w klatce piersiowej promieniujący bądź nie promieniujący do lewego ramienia, nagłą duszność, nagły kaszel, każdy nietypowy, silny, przedłużający się ból głowy, nagłą częściową lub całkowitą utratę wzroku, podwójne widzenie, niewyraźną mowę lub afazję, zawroty głowy, utratę przytomności, której mogą towarzyszyć napady ogniskowe (objawy drgawek), nagłe osłabienie bądź silne zdrętwienie połowicze lub w jednej części ciała, zaburzenia motoryczne, „ostry” brzuch.

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia żylnych bądź tętniczych zaburzeń zakrzepowych i (lub) zakrzepowo-zatorowych bądź udaru mózgu:

- wiek;
- palenie tytoniu (ryzyko wzrasta dodatkowo w miarę zwiększania ilości wypalanych papierosów i z wiekiem, zwłaszcza u kobiet po 35. roku życia);
- dodatni wywiad rodzinny (tzn. występowanie żylnych lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeżeli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakiegokolwiek złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty;
- otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²);
- dyslipoproteinemia;
- nadciśnienie tętnicze;
- migrena;
- wady zastawkowe serca;
- migotanie przedsionków;¹⁷
- długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakiegokolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub poważny uraz. W powyższych sytuacjach zaleca się zaprzestanie stosowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego (na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i nie wznawianie przyjmowania preparatu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej.

Istnieją rozbieżności dotyczące roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych w patogenezie żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie połogu (patrz punkt 4.6).

Do innych zaburzeń sprzyjających wystąpieniu zdarzeń niepożądanych ze strony układu krążenia zalicza się cukrzycę, zespół policystycznych jajników, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalenia jelit (chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową.

Zwiększenie częstości występowania i nasilenia migrenowych bólów głowy w trakcie przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może stanowić objaw prodromalny udaru niedokrwinnego mózgu oraz wymagać natychmiastowego zaprzestania stosowania złożonego preparatu antykoncepcyjnego.

Czynniki biochemiczne, które mogą wskazywać na wrodzoną lub nabytą predyspozycję do zakrzepicy żyłnej lub tętniczej, obejmują oporność na aktywowane białko C, hiperhomocysteinemię, niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, występowanie przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).

Rozważając stosunek ryzyka i korzyści, należy również uwzględnić, że właściwe leczenie danej choroby może zmniejszać ryzyko zakrzepicy oraz że ryzyko związane z ciążą jest większe niż ryzyko wynikające ze stosowania złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych zawierających małe dawki estrogenu ($<0,05$ mg etynyloestradiolu).

- Nowotwory

Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy jest przewlekłe zakażenie wirusem HPV. W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano wzrost ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy u kobiet długotrwale stosujących złożone doustne preparaty antykoncepcyjne. Wciąż istnieją jednak rozbieżności dotyczące wpływu dodatkowych czynników, takich jak badania przesiewowe szyjki macicy oraz zachowania seksualne, w tym stosowanie mechanicznych metod zapobiegania ciąży.

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko względne (*Relative Risk*, $RR=1,24$) wystąpienia raka piersi u kobiet aktualnie stosujących złożone doustne preparaty antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego. Rak piersi rzadko występuje u kobiet przed 40. rokiem życia. Tak więc zwiększona liczba rozpoznań tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny preparat antykoncepcyjny jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowane zwiększone ryzyko może wynikać z wcześniejszego rozpoznawania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne preparaty antykoncepcyjne, skutków biologicznych złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne preparaty antykoncepcyjne, rozpoznawany rak piersi jest zwykle mniej zaawansowany klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych środków.

U kobiet stosujących złożone doustne preparaty antykoncepcyjne w rzadkich przypadkach opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby, a jeszcze rzadziej złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach te nowotwory prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków wewnątrzbrzusznych. U kobiet przyjmujących złożone doustne preparaty antykoncepcyjne w czasie diagnostyki różnicowej silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku wewnątrzbrzusznego należy uwzględnić możliwość rozpoznania nowotworu wątroby.

- **Inne stany**

U kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii może istnieć zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych.

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne preparaty antykoncepcyjne obserwowano niewielkie zwwyżki ciśnienia tętniczego krwi, rzadko rozpoznawano wzrost ciśnienia istotny klinicznie. Jednak, jeżeli podczas przyjmowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego dojdzie do wystąpienia utrwalonego nadciśnienia tętniczego, lekarz powinien rozważyć zaprzestanie stosowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego i wdrożenie leczenia przeciwnadciśnieniowego. Jeżeli istnieją wskazania, to po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w czasie ciąży, jak i podczas stosowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego, jednak nie dowiedziono w pełni istnienia związku pomiędzy tymi stanami, a stosowaniem złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, tworzenie kamieni żółciowych, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczyń ruchowym estrogeny egzogenne mogą spowodować wystąpienie lub zaostrzenie jego objawów.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej, która po raz pierwszy wystąpiła w ciąży lub podczas poprzedniego stosowania hormonów płciowych, wymaga zaprzestania przyjmowania złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych.³⁰

Wprawdzie złożone doustne preparaty antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na insulinooporność i tolerancję glukozy, ale nie ma dowodów potwierdzających konieczność zmiany ustalonej terapii przeciwcukrzycowej u kobiet przyjmujących złożone doustne preparaty antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradiolu). Niemniej jednak podczas stosowania złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych należy dokładnie monitorować stan kobiet chorujących na cukrzycę.

Wykazano związek pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych i chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Niekiedy może pojawić się ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych.

U pacjentek z hirsutyzmem, u których ostatnio pojawiły się lub nasiliły objawy choroby (nowotwór wytwarzający androgeny, defekt enzymów nadnerczowych) konieczna jest diagnoza różnicowa.

Badanie lekarskie lub konsultacja

Przed pierwszym lub ponownym rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego należy zebrać dokładny wywiad lekarski oraz przeprowadzić pełne badanie przedmiotowe, uwzględniając przeciwwskazania (punkt 4.3) i ostrzeżenia. Badanie należy okresowo powtarzać. Okresowe badanie lekarskie jest istotne z uwagi na przeciwwskazania (np. przemijające napady niedokrwienne itd.) lub czynniki ryzyka (np. zakrzepica żylna lub tętnicza w wywiadzie rodzinnym), które mogą po raz pierwszy wystąpić podczas stosowania preparatu Diane-35.

Częstotliwość i rodzaj przeprowadzanych badań należy dobierać indywidualnie, z uwzględnieniem ustalonych schematów postępowania. Badanie powinno również obejmować pomiar ciśnienia tętniczego krwi, badanie piersi, brzucha i narządu rodnego, w tym badanie cytologiczne wymazu z szyjki macicy.

Należy poinformować kobietę, że preparaty takie jak Diane-35 nie stanowią zabezpieczenia przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność antykoncepcyjna preparatu Diane-35 może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia dawki (patrz punkt „W razie pominięcia dawki”), zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (patrz punkt „Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit”) lub jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

Zaburzona kontrola cyklu

Podczas stosowania wszystkich złożonych preparatów zawierających estrogeny i progestageny mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie po upływie okresu adaptacyjnego trwającego mniej więcej 3 cykle.

Jeżeli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle, należy rozważyć przyczyny niehormonalne i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Może to wymagać także łzyczkowania jamy macicy.

U niektórych kobiet nie występują krwawienia z odstawienia podczas przerwy w przyjmowaniu tabletek z kolejnych opakowań. Jeżeli złożony doustny preparat antykoncepcyjny był przyjmowany zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo ciąży jest niewielkie. Jeżeli jednak nie przyjmowano złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego zgodnie ze wspomnianymi zaleceniami, a podczas 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek nie wystąpiło krwawienie lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- **Interakcje**

Interakcje między złożonymi preparatami zawierającymi estrogeny i progestageny, takimi jak Diane-35 i innymi lekami mogą powodować krwawienia i (lub) nieskuteczność antykoncepcji. W piśmiennictwie opisano następujące interakcje:

Metabolizm wątrobowy: może dojść do interakcji z lekami indukującymi enzymy mikrosomalne, które mogą zwiększać klirens hormonów płciowych (np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna i prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramata, felbamat, rytonawir, gryzeofulwina oraz preparaty zawierające dziurawiec zwyczajny [*Hypericum perforatum*]).

Inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. newirapina) i ich skojarzenia mogą wpływać na metabolizm wątrobowy.

Zaburzenia krążenia jelitowo-wątrobowego: wyniki niektórych badań klinicznych sugerują możliwość zmniejszenia krążenia jelitowo-wątrobowego estrogenów pod wpływem stosowania niektórych antybiotyków (np. penicylin, tetracyklin), które mogą zmniejszać stężenie etynyloestradiolu.

Kobiety leczone którymkolwiek z wymienionych leków powinny tymczasowo stosować – oprócz preparatu Diane-35 – mechaniczną metodę antykoncepcji lub wybrać inną metodę zapobiegania ciąży. Podczas przyjmowania leków indukujących enzymy mikrosomalne oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia powinna być stosowana mechaniczna metoda antykoncepcji. Kobiety leczone antybiotykami (z wyjątkiem ryfampicyny i gryzeofulwiny) powinny stosować mechaniczną metodę antykoncepcji do 7 dni po zakończeniu antybiotykoterapii. Jeżeli okres stosowania mechanicznej metody antykoncepcji wykracza poza okres stosowania jednego opakowania preparatu Diane-35, następne opakowanie należy zacząć natychmiast, nie robiąc 7-dniowej przerwy.

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych leków, których stężenia w osoczu i tkankach może się zwiększać (np. cyklosporyny) lub zmniejszać (np. lamotrygina).

Uwaga: należy się zapoznać z informacjami dotyczącymi skojarzonego stosowania leków, aby rozpoznać możliwe interakcje.

- Wyniki badań laboratoryjnych

Zastosowanie preparatów takich jak Diane-35 może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. biochemicznych parametrów czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osocza (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i parametry krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

4.6 Ciąża lub laktacja

Nie zaleca się stosowania preparatu Diane-35 u kobiet w ciąży. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania preparatu Diane-35, należy przerwać jego stosowanie (patrz punkt 5.3).

Stosowanie preparatu Diane-35 jest także przeciwwskazane w okresie laktacji. Octan cyproteronu przenika do mleka matki. Noworodek otrzymuje z mlekiem matki około 0,2% przyjętej przez nią dawki, co odpowiada około 1 µg/kg mc. W czasie ustabilizowanej laktacji, 0,02% dobowej dawki etynyloestradiolu może przenikać z mlekiem matki do organizmu noworodka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie stwierdzono wpływu preparatu Diane-35 na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najpoważniejsze działania niepożądane związane ze stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych wymieniono w punkcie „Ostrzeżenia”.

Poniżej przedstawiono inne działania niepożądane opisane u pacjentek stosujących preparat Diane-35; w przypadku tych działań niepożądanych nie potwierdzono ani nie wykluczono związku przyczynowo-skutkowego.*

Układ narządów	Często (≥ 1/100)	Niezbyt często (≥ 1/1000, <1/100)	Rzadko (< 1/1000)
Zaburzenia oka			nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, bóle brzucha	wymioty, biegunka	
Zaburzenia układu			nadwrażliwość

Układ narządów	Często (≥ 1/100)	Niezbyt często (≥ 1/1000, <1/100)	Rzadko (< 1/1000)
immunologicznego			
Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała		zmniejszenia masy ciała
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zatrzymanie płynów	
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	migrena	
Zaburzenia psychiczne	nastrój depresyjny, zmiany nastroju	zmniejszenie libido	zwiększenie libido
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi, tkliwość piersi	powiększenie piersi	upławy, wydzielina z piersi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy

* Do opisu niektórych reakcji przedstawiono najbardziej odpowiednią wersję terminów MedDRA (wersja 7.0). Nie wymieniono synonimów ani stanów pokrewnych, jednak należy je także wziąć pod uwagę.

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym estrogeny egzogenne mogą spowodować wystąpienie lub zaostrzenie jego objawów.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano ciężkich działań niepożądanych wynikających z przedawkowania. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz u młodych dziewcząt niewielkie krwawienie z pochwy. Nie istnieje antidotum – należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; Antyandrogeny; Antyandrogeny i estrogeny; Cyproteron i estrogen

Kod ATC: G03H B01

Przywłosowy gruczoł łojowy, zawierający gruczoł łojowy i mieszek włosowy, jest elementem skóry wrażliwym na androgeny. Stany kliniczne takie jak: trądzik, łojotok, hirsutyzm czy łysienie androgenne są spowodowane zmianami w tym gruczole, które to zmiany mogą być wynikiem zwiększonej wrażliwości lub zwiększonego stężenia androgenów w osoczu. Obydwie substancje czynne zawarte w preparacie Diane-35 mają korzystny wpływ na stany nadmiernej androgenizacji: octan cyproteronu jest kompetycyjnym antagonistą receptora androgenowego, hamuje syntezę androgenów w komórkach docelowych oraz dzięki swoim właściwościom antygonadotropowym zmniejsza stężenie androgenów we krwi. Działanie antygonadotropowe jest wzmocnione przez etynyloestradiol, który zwiększa syntezę globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) w osoczu. To powoduje zmniejszenie ilości krążących wolnych, nie związanych z białkami androgenów. Wyleczenie istniejących wykwitów trądzikowych następuje po około 3-4 miesiącach leczenia preparatem Diane-35. Nadmierne przetłuszczanie się włosów i skóry ustępuje wcześniej. Zmniejsza się również często towarzyszące łojotokowi wypadanie włosów. U kobiet z łagodną postacią hirsutyizmu oraz, w szczególności z niewielkim owłosieniem twarzy, skutki leczenia widoczne są po kilku miesiącach stosowania preparatu.

Działanie antykoncepcyjne preparatu Diane-35 oparte jest na współdziałaniu wielu czynników,

z których najważniejsze to zahamowanie owulacji i zmiany wydzieliny szyjki macicy. Dodatkowo, oprócz działania antykoncepcyjnego, preparaty złożone zawierające estrogeny i progestageny mają, poza działaniami niepożądanymi – patrz punkt 4.4 – również właściwości pozytywne: cykl jest bardziej regularny, bóle towarzyszące krwawieniu są często łagodniejsze, a krwawienie mniej obfite. Te czynniki mogą w rezultacie zmniejszyć częstość występowania niedoborów żelaza.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Cyproteronu octan

Wchłanianie

Octan cyproteronu podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Po pojedynczym podaniu maksymalne stężenie leku w surowicy krwi występuje po około 1,6 godzinach i wynosi 15 ng/ml. Dostępność biologiczna octanu cyproteronu wynosi około 88%.

Dystrybucja

Octan cyproteronu prawie wyłącznie wiąże się z albuminami. Tylko 3,5-4,0% całkowitego stężenia leku w osoczu występuje w postaci nie związanej z białkami. Zwiększenie stężenia globulin wiążących hormony płciowe (SHBG) wywołane działaniem etynyloestradiolu nie wpływa na wiązanie octanu cyproteronu z białkami osocza. Pozorna objętość dystrybucji octanu cyproteronu wynosi 986 ± 437 l.

Metabolizm

Octan cyproteronu jest prawie całkowicie metabolizowany. Głównym metabolitem w osoczu jest 15 β -OH-CPA, w którego powstaniu bierze udział enzym CYP3A4 cytochromu P-450.

Klirens octanu cyproteronu wynosi 3,6 ml/min/kg mc.

Wydalanie

Stężenie octanu cyproteronu we krwi zmniejsza się w dwóch fazach. Okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 0,8 godziny i około 2,3-3,3 dni. Octan cyproteronu częściowo jest wydalany w postaci metabolitów. Stosunek metabolitów wydalanych z moczem do wydalanych z żółcią wynosi 1:2 z okresem półtrwania wynoszącym około 1,8 dnia.

Stan stacjonarny

Na farmakokinetykę octanu cyproteronu nie wpływa stężenie SHBG. W czasie przyjmowania leku raz na dobę jego stężenie we krwi zwiększa się około 2,5 krotnie i osiąga stan stacjonarny w drugiej połowie cyklu.

- Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie we krwi wynosi około 71 pg/ml i występuje w ciągu 1,6 godziny. Etynyloestradiol jest metabolizowany podczas wchłaniania oraz w wątrobie (efekt pierwszego przejścia). Średnia dostępność biologiczna wynosi około 45% i wykazuje dużą zmienność osobniczą - około 20-65%.

Dystrybucja

Etynyloestradiol jest w dużym stopniu (około 98%) lecz nie specyficznie związany z albuminami i wpływa na zwiększenie stężenia SHBG.

Względna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi około 2,8-8,6 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol podlega przedogólnoustrojowemu sprzęganiu w błonie śluzowej jelita cienkiego i wątrobie. Metabolizowany jest głównie w wyniku aromatycznej hydroksylacji. Powstałe metylowe i hydroksylowe metabolity występują w postaci wolnej i sprzężonej (glukuroniany, siarczany). Klirens wynosi około 2,3-7,0 ml/min/kg mc.

Wydalanie

Stężenie etynyloestradiolu we krwi zmniejsza się w dwóch fazach. Okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 1 godziny i 10-20 godzin. Lek jest wydalany wyłącznie w postaci metabolitów. Stosunek metabolitów etynyloestradiolu wydalanych z moczem do wydalanych z żółcią wynosi 4:6 z okresem półtrwania wynoszącym około 1 doby.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny osiągany jest w drugiej połowie cyklu leczenia kiedy stężenie leku w surowicy jest o 60% większe w porównaniu z dawką jednorazową.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

- Etynyloestradiol

Profil toksykologiczny etynyloestradiolu jest dobrze znany. Nie ma danych przedklinicznych mających znaczenie dla lekarza przepisującego preparat, które wnosząby dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania poza tymi, które już zostały wymienione w innych częściach charakterystyki produktu leczniczego.

- Cyproteronu octan

Toksyczność ogólna

Podczas badań przedklinicznych po wielokrotnym podaniu doustnym, nie zaobserwowano żadnych działań, które mogłyby wskazywać na ryzyko związane ze stosowaniem preparatu u ludzi.

Działanie embriotoksyczne i teratogenne

Badania w kierunku embriotoksyczności substancji czynnych w skojarzeniu w okresie organogenezy przed wykształceniem się zewnętrznych organów płciowych, nie wskazują na teratogenne działanie związku. Podanie dużych dawek octanu cyproteronu w czasie wrażliwej na wpływ hormonów fazy różnicowania się organów płciowych może prowadzić do feminizacji płodów męskich. Obserwacja narodzonych samców narażonych na octan cyproteronu w łonie samicy nie wykazała oznak feminizacji. Pomimo to stosowanie preparatu Diane-35 w czasie ciąży jest przeciwwskazane.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Testy przesiewowe nie wykazały działania genotoksycznego octanu cyproteronu. Jednakże dalsze testy pokazały, że w izolowanych komórkach wątroby szczurów i małp, jak również w świeżo izolowanych ludzkich hepatocytach octan cyproteronu powodował powstawanie mostków w strukturze DNA (jednocześnie zwiększając aktywność naprawczą DNA), natomiast takie nieprawidłowe mostki DNA w komórkach wątroby psów występowały niezwykle rzadko.

Mostki w strukturze DNA występowały po podaniu systemowym, w dawkach terapeutycznych. W badaniach w warunkach *in vivo* po stosowaniu octanu cyproteronu stwierdzono zwiększenie liczby ogniskowych, potencjalnie przednowotworowych zmian w wątrobie, w których stężenie enzymów było zmienione u samic szczurów oraz zwiększenie częstości mutacji genu bakteryjnego u transgenicznym szczurów, którym wprowadzono ten gen w celu oceny jego podatności na mutację.

Doświadczenia kliniczne i badania epidemiologiczne nie potwierdzają zwiększonej liczby przypadków nowotworów wątroby u ludzi. Nie wykazano ani toksycznego działania octanu cyproteronu na powstawanie nowotworów u gryzoni ani jego potencjalnych właściwości

genotoksycznych.

Jednakże należy mieć na uwadze, że steroidy płciowe mogą promować szybszy wzrost guzów i tkanek zależnych od wpływu hormonów.

Dostępne wyniki badań wskazują, że preparat Diane-35 stosowany zgodnie ze wskazaniami i według zalecanego dawkowania jest bezpieczny dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

rdzeń tabletki

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
powidon 25000
talk
magnezu stearynian

otoczka

sacharoza
powidon 700000
makrogol 6000
wapnia węglan
talk
glicerol 85%
tytanu dwutlenek
żelaza tlenek żółty (E 172)
wosk montanoglikolowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie typu blister, wykonane z folii Al/PCW, zawiera 21 tabletek powlekanych. Teksturowe pudełko zawiera 1, 2 lub 3 blistry po 21 tabletek powlekanych.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE

DO OBROTU

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2222

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

16.07.1981
25.02.1993
08.06.1999
20.09.2004
16.06.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.10.2011