

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie umiarkowanego do ciężkiego trądziku (z łojotokiem lub bez) związanego z wrażliwością na androgeny i (lub) hirsutyzmu u kobiet w wieku rozrodczym.

Produkt leczniczy Diane-35 powinien być stosowany w leczeniu trądziku wyłącznie, wówczas gdy zawiodły terapia miejscowa i ogólnoustrojowe leczenie antybiotykami.

Ponieważ produkt leczniczy Diane-35 jest również hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym, nie powinien być stosowany w skojarzeniu z innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.3).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania:

Podanie doustne

Jak stosować produkt leczniczy Diane-35

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

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 produktu leczniczego 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.

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

Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania produktu leczniczego 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 po przyjęciu tabletek niezawierających substancji czynnych poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku przejścia z systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, stosowanie Diane-35 należy rozpocząć raczej w dniu usunięcia, ale nie później niż w dniu planowego ponownego ich zastosowania.

- Zmiana z produktu leczniczego zawierającego wyłącznie progestagen (tzw. minitabletka, iniekcje, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen

Kobiety przyjmujące minitabletkę mogą przejść na stosowanie produktu leczniczego Diane-35 w dowolnym dniu cyklu. Jeśli stosowano implant lub system terapeutyczny domaciczny, stosowanie produktu leczniczego 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 produktu leczniczego 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 miesięczkowego.

W razie pominięcia dawki

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Po przypomnieniu 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

Po przypomnieniu o pominiętej dawce, należy natychmiast przyjąć 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

Po przypomnieniu o pominiętej dawce, należy natychmiast przyjąć 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 używania 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. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z opakowania kobieta powinna przyjąć pierwszą z kolejnego opakowania – oznacza to, że trzeba pominąć przerwę pomiędzy 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 produktu leczniczego może nie być całkowite. W takim przypadku należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne.

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 trwania leczenia

Czas stosowania produktu leczniczego Diane-35 zależy od nasilenia objawów androgenizacji oraz od pożądanego reakcji na leczenie. W przypadku trądziku i łojotoku odpowiedź zwykle uzyskuje się

wcześnie niż w przypadku hirsutyzmu czy łysienia.

Czas potrzebny do złagodzenia objawów wynosi co najmniej 3 miesiące. Konieczność kontynuowania leczenia powinna być okresowo oceniana przez lekarza prowadzącego.

Zaleca się stosowanie produktu leczniczego 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 produktem leczniczym Diane-35. W przypadku wznowienia stosowania produktu leczniczego Diane-35 (po 4 tygodniach lub dłuższej przerwie w stosowaniu tabletek) należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej (patrz punkt 4.4).

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Diane-35 wskazany jest do stosowania po wystąpieniu pierwszego krwawienia miesiączkowego.

Pacjenci w wieku podeszłym

Nie dotyczy. Produkt leczniczy Diane-35 nie jest wskazany do stosowania po menopauzie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Diane-35 jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Patrz punkt 4.3.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Diane-35 nie było szczegółowo badane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dostępne dane nie wskazują konieczności zmiany leczenia w tej grupie pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

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

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie z innym środkiem antykoncepcyjnym (patrz punkt 4.1).
- Aktualna lub przebyta zakrzepica żylna (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Aktualna lub przebyta zakrzepica tętnicza (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa i przemijający napad niedokrwienny).
- Aktualny lub przebyty udar mózgu.
- Obecność poważnego czynnika ryzyka lub wielu czynników ryzyka zakrzepicy żylniej bądź tętniczej (patrz punkt 4.4) takich jak:
 - cukrzyca ze zmianami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia.
- Dziedziczna lub nabyta predyspozycja do wystąpienia zakrzepicy żylniej lub tętniczej np. oporność na aktywowane białko C (APC, ang. Activated Protein C), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, hiperhomocysteinemia i przeciwciała antyfosfolipidowe (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
- Występowanie w przeszłości migrenowych bólów głowy z ogniskowymi objawami neurologicznymi.
- 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).

- Oponiak lub oponiak w wywiadzie.
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.
- Cięża lub podejrzenie ciąży.
- Karmienie piersią.

Produktu leczniczego Diane-35 nie należy stosować u mężczyzn.

Produkt leczniczy Diane-35 jest przeciwwskazany w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zawierających ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem i dazabuwirem, z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir z pibrentaswirem oraz sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Produkt leczniczy Diane-35 zawiera progestagen octan cyproteronu i estrogen etynyloestradiol i jest podawany przez 21 dni cyklu miesięczkowego. Produkt leczniczy ma podobny skład do złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (COC).

Czas trwania leczenia

Czas potrzebny do złagodzenia objawów wynosi co najmniej 3 miesiące. Konieczność kontynuowania leczenia powinna być okresowo oceniana przez lekarza prowadzącego. (patrz punkt 4.2).

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z niżej wymienionych stanów, czynników ryzyka, u każdej kobiety należy rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu leczniczego Diane-35 oraz omówić je z kobietą przed podjęciem przez nią decyzji o rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Diane-35. W razie pogorszenia, zaostrenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregoś z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Diane-35.

- Zaburzenia krążenia

Stosowanie produktu leczniczego Diane-35 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) w porównaniu do sytuacji gdy produkt leczniczy nie jest stosowany. Zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej żył jest największe w pierwszym roku stosowania produktu leczniczego Diane-35 u kobiet, które po raz pierwszy rozpoczynają stosowanie tego produktu leczniczego oraz podczas ponownego rozpoczęcia stosowania lub zmiany doustnego środka antykoncepcyjnego po przerwie w stosowaniu tabletek trwającej przynajmniej miesiąc. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2%.

Badania epidemiologiczne wykazały, że ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) jest 1,5 do 2-krotnie większe u kobiet stosujących produkt leczniczy Diane-35 niż u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne (COCs, ang. Combined Oral Contraceptives) zawierające lewonorgestrel i może być ono porównywalne z ryzykiem związanym ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających dezogestrel, gestoden lub drospirenon.

W grupie pacjentek stosujących produkt leczniczy Diane-35 mogą być pacjentki, u których występuje z natury zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych takie jak to związane z zespołem policystycznych jajników.

Badania epidemiologiczne wykazały również związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowo- zatorowych tętnic (zawału mięśnia sercowego, przemijającego napadu niedokrwiennego).

U kobiet stosujących środki antykoncepcyjne zgłaszano niezwykle rzadko występowanie zakrzepicy innych naczyń krwionośnych, np. żył i tętnic wątrobowych, kręzkowych, nerkowych, mózgowych lub siatkówkowych.

Objawy żylnych lub tętnicznych zaburzeń zakrzepowych lub udaru mózgu mogą obejmować nietypowy ból i (lub) obrzęk kończyny dolnej, nagły silny ból w klatce piersiowej promieniujący bądź niepromieniujący do lewego ramienia, nagła duszność; nagle pojawiający się kaszel; nietypowy, silny, długotrwały ból głowy; nagła częściowa lub całkowita utrata wzroku; podwójne widzenie; niewyraźną mowę lub afazję; zawroty głowy; zapaść z drgawkami lub bez drgawek ogniskowych; nagłe osłabienie bądź silne zdrętwienie połowiczne lub w jednej części ciała, zaburzenia motoryczne, „ostry” brzuch.

Tętniczne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe mogą zagrażać życiu lub doprowadzić do zgonu.

U kobiet, u których występuje wiele czynników ryzyka lub jeden poważny czynnik ryzyka, należy rozważyć możliwość kumulacji ryzyka zakrzepicy. Skumulowane ryzyko może być większe niż suma pojedynczych czynników ryzyka. Produkt leczniczy Diane-35 nie powinien być zalecany w przypadku negatywnej oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.3).

Czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych są:

- wiek;
- palenie tytoniu (ryzyko wzrasta dodatkowo w miarę zwiększania ilości wypalanych papierosów i z wiekiem, zwłaszcza u kobiet w wieku powyżej 35 lat. Kobietom w wieku powyżej 35 lat zdecydowanie zaleca się rzucenie palenia, jeśli zamierzają stosować produkt leczniczy Diane-35;
- dodatni wywiad rodzinny (tzn. występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację do specjalisty;
- długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub poważny uraz. W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania produktu leczniczego (na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i nie wznawianie przyjmowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od powrotu do sprawności ruchowej. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowanie produktu leczniczego Diane-35 nie zostało odpowiednio wcześniej przerwane;
- otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²).

Czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub udaru mózgu są:

- wiek;
- palenie tytoniu (ryzyko wzrasta dodatkowo w miarę zwiększania ilości wypalanych papierosów i z wiekiem, zwłaszcza u kobiet w wieku powyżej 35 lat. Kobietom w wieku powyżej 35 lat zdecydowanie zaleca się rzucenie palenia, jeśli zamierzają stosować produkt leczniczy Diane-35;
- dyslipoproteinemia;
- otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²);
- nadciśnienie tętnicze;
- migrena;
- wady zastawkowe serca;
- migotanie przedsionków;
- dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowych u rodzeństwa bądź rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną przed

podjęciem decyzji o stosowaniu środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację do specjalisty.

Do innych stanów medycznych, które związane są ze zdarzeniami niepożądanymi ze strony układu krążenia, zalicza się: cukrzycę, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo - zatorowej w okresie połogu (informacje dotyczące „Wpływ na płodność, ciążę i laktację” patrz punkt 4.6).

Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania produktu leczniczego Diane-35 (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania produktu leczniczego Diane-35.

Kobietom stosującym produkt leczniczy Diane-35 należy szczególnie podkreślić, żeby skontaktowały się z lekarzem prowadzącym w razie wystąpienia objawów zakrzepicy. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia zakrzepicy należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Diane-35. Należy rozpocząć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji ze względu na teratogenne działanie przeciwzakrzepowych produktów leczniczych (pochodnych kumaryny).

- 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 środki 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) raka piersi u kobiet aktualnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego środka 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 środek 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 środki antykoncepcyjne, skutków biologicznych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, rozpoznawany rak piersi jest zwykle mniej zaawansowany klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych środków.

U kobiet stosujących złożone doustne środki 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 środki antykoncepcyjne w czasie diagnostyki różnicowej silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku wewnątrzbrzusznego należy uwzględnić możliwość rozpoznania nowotworu wątroby.

Oponiak:

Zgłaszano występowanie oponiaków (pojedynczych i mnogich), związane ze stosowaniem cyproteronu octanu, zwłaszcza w dużych dawkach wynoszących 25 mg i więcej oraz przez dłuższy czas (patrz punkt 5.1). Jeśli u pacjenta wykryto oponiaka, leczenie produktami zawierającymi cyproteron, w tym produktem Diane-35 musi być przerwane jako środek ostrożności.

Nowotwory złośliwe mogą zagrażać życiu lub doprowadzić do zgonu.

- Inne stany

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

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne lub Diane-35 obserwowano niewielkie zwyżki ciśnienia tętniczego krwi, rzadko rozpoznawano wzrost ciśnienia istotny klinicznie. Jednak, jeżeli podczas przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego dojdzie do wystąpienia utrwalonego nadciśnienia tętniczego, lekarz powinien rozważyć zaprzestanie stosowania złożonego doustnego środka 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 środka antykoncepcyjnego, jednak nie dowiedziono w pełni istnienia związku pomiędzy tymi stanami, a stosowaniem złożonego doustnego środka 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, padaczka. Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego środka 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 środków antykoncepcyjnych.

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

Wykazano związek pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych środków 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 środków antykoncepcyjnych.

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

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

Każda tabletkę produktu leczniczego Diane-35 zawiera 31 mg laktozy. Produkt leczniczy zawiera sacharozę.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Badanie lekarskie lub konsultacja

Przed pierwszym lub ponownym rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy zebrać dokładny wywiad lekarski oraz przeprowadzić pełne badanie przedmiotowe, uwzględniając przeciwwskazania 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 żył lub tętnic w wywiadzie rodzinnym), które mogą po raz pierwszy wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego 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 produkty lecznicze takie jak Diane-35 nie stanowią zabezpieczenia przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność antykoncepcyjna produktu leczniczego 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 produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Zaburzona kontrola cyklu

Podczas stosowania wszystkich złożonych produktów leczniczych 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 łyżeczkowania jamy macicy.

U niektórych kobiet nie występują krwawienia z odstawienia podczas przerwy w przyjmowaniu tabletek z kolejnych opakowań. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny był przyjmowany zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo ciąży jest niewielkie. Jeżeli jednak nie przyjmowano złożonego doustnego środka 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 środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi innych stosowanych jednocześnie produktów leczniczych, aby rozpoznać możliwe interakcje.

- **Interakcje**

Interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne mogą zwiększać klirens hormonów płciowych, co może powodować krwawienia i (lub) nieskuteczność antykoncepcji. Kobiety leczone którymkolwiek z niżej wymienionych produktów leczniczych powinny tymczasowo stosować – oprócz produktu leczniczego Diane-35 – mechaniczną metodę antykoncepcji lub wybrać inną metodę zapobiegania ciąży. Podczas jednoczesnego przyjmowania produktów leczniczych oraz przez 28 dni po zakończeniu przyjmowania powinna być stosowana mechaniczna metoda antykoncepcji. Jeśli okres stosowania mechanicznej metody antykoncepcji przekracza okres

przyjmowania tabletek Diane-35, kolejne opakowanie należy rozpocząć bez zwykłej 7-dniowej przerwy w stosowaniu.

Kobiety leczone antybiotykami (z wyjątkiem ryfampicyny i gryzeofulwiny) powinny stosować mechaniczną metodę antykoncepcji 7 dni po zakończeniu antybiotykoterapii.

Produkty lecznicze zwiększające klirens Diane-35 (zmniejszające skuteczność Diane-35 poprzez indukcję enzymów): np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna i prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramata, felbamat, rytonawir, gryzeofulwina oraz produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]. Indukcja enzymów może wystąpić po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

Produkty lecznicze wywierające wpływ na klirens Diane-35: równoczesne stosowanie Diane-35 z inhibitorami proteazy HIV/HCV i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. Zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Produkty zmniejszające klirens złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)
Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznane. Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększyć stężenie estrogenów, progestagenu lub obu tych hormonów w osoczu. Wykazano, że przyjmowanie etorkoksybu w dawkach od 60 do 120 mg/dobę zwiększa stężenie etynyloestradiolu w osoczu odpowiednio 1,4- do 1,6-krotnie, gdy jest on przyjmowany jednocześnie ze złożonym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradiolu.

Wpływ produktów leczniczych zawierających połączenie estrogenów i progestagenów na inne produkty lecznicze

Produkty lecznicze zawierające połączenie estrogenów i progestagenów takie jak Diane-35 mogą wpływać na metabolizm innych produktów leczniczych, których stężenia w osoczu i tkankach może się zwiększać (np. cyklosporyna) lub zmniejszać (np. lamotrygina).

Dane kliniczne wskazują, że etynyloestradiol zmniejsza klirens substratów CYP1A2, prowadząc do niewielkiego (np. teofilina) lub umiarkowanego (np. tizanidyna) wzrostu ich stężenia w osoczu.

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprawirem i rytonawirem oraz dazabuwir z rybawiryną lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprawirem z pibrentaswirtem lub sofosbuwirtem z welpataswirtem i woksylaprawirem, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3).

Z tego względu kobiety stosujące lek Diane-35 muszą, przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tych połączeń przeciwwirusowych, zmienić metodę stosowanej antykoncepcji na alternatywną (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne). Ponowne stosowanie leku Diane-35 można rozpocząć po 2 tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą wcześniej opisanych połączeń przeciwwirusowych.

- Wyniki badań laboratoryjnych

Zastosowanie produktów leczniczych 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.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Diane-35 jest także przeciwwskazane w okresie laktacji. Cyproteronu octan 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 i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie stwierdzono wpływu produktu leczniczego Diane-35 na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Diane-35 to: nudności, ból brzucha, wzrost masy ciała, ból głowy, obniżenie nastroju, zmiany nastroju, ból piersi, tkliwość piersi. Występują one u ≥ 1% kobiet stosujących produkt. Istnieje zwiększone ryzyko choroby zatorowo-zakrzepowej u wszystkich kobiet stosujących Diane-35 (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często (≥1/100 do <1/10),	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia oka			nietolerancja soczewek kontaktowych	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, bóle brzucha	wymioty, biegunka		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	zaostrzenie objawów

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
				dziedzicznego i nabytego obrzęku naczyń naczynioruchowego
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 naczyniowe			choroba zakrzepowo-zatorowa	zwiększenie ciśnienia krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	

*Do opisu niektórych reakcji przedstawiono najbardziej odpowiednią wersję terminów MedDRA (wersja 12.0). Nie wymieniono synonimów ani stanów pokrewnych, jednak należy je także wziąć pod uwagę.

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zaobserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych w żyłach i tętnicach, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru, przemijających ataków niedokrwienych, zakrzepicy żył i zatorów płucnych, co opisano dokładniej w punkcie 4.4.

Następujące poważne zdarzenia niepożądane były zgłaszane przez kobiety stosujące złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, co opisano w punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- Nadciśnienie tętnicze;
- Guzy wątroby;

- Wystąpienie lub pogorszenie chorób, których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczny: Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, mięśniaki macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, pemfigoid ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczką cholestatyczną;

- Ostuda;

- Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu powrotu wartości parametrów wątrobowych do prawidłowego poziomu.

Częstość diagnozowania raka piersi jest w bardzo niewielkim stopniu zwiększona wśród kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet

poniżej 40. roku życia, zwiększone ryzyko jest niewielkie w porównaniu do ogólnego ryzyka wystąpienia raka piersi. Nie jest znany związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Więcej informacji można znaleźć w punktach 4.3 i 4.4.

Interakcje

Krwawienie przełomowe i (lub) brak działania antykoncepcyjnego mogą wynikać z interakcji innych leków (induktorów enzymów) z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano ciężkich działań niepożądanych wynikających z przedawkowania. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia może wystąpić nawet u dziewcząt przed pierwszą miesiączką, jeśli omyłkowo przyjęły ten produkt leczniczy. 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: G03HB01.

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 produkcie leczniczym Diane-35 mają korzystny wpływ na stany nadmiernej androgenizacji: cyproteronu octan 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 produktem leczniczym Diane-35. Nadmierne przetłuszczanie się włosów i skóry ustępuje wcześniej. Zmniejsza się również często towarzyszące łojotokowi wypadanie włosów. U kobiet z łagodną postacią hirsutyzmu oraz, w szczególności z niewielkim owłosieniem twarzy, skutki leczenia widoczne są po kilku miesiącach stosowania produktu leczniczego.

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Diane-35 oparte jest na współdziałaniu wielu czynników, z których najważniejsze to zahamowanie owulacji i zmiany wydzieliny szyjki macicy. Dodatkowo, oprócz działania antykoncepcyjnego, złożone produkty lecznicze 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.

Oponiak

Na podstawie wyników francuskiego, epidemiologicznego badania kohortowego zaobserwowano zależność między skumulowaną dawką cyproteronu octanu i występowaniem oponiaka. Badanie opierało się na danych francuskiego, narodowego funduszu ubezpieczeń zdrowotnych (CNAM) i obejmowało populację 253 777 kobiet stosujących 50-100 mg cyproteronu octanu w postaci tabletek. Częstość występowania oponiaków leczonych chirurgicznie lub z zastosowaniem radioterapii porównano u kobiet narażonych na duże dawki cyproteronu octanu (dawka skumulowana ≥ 3 g) i kobiet, które były narażone w mniejszym stopniu na cyproteronu octan (dawka skumulowana < 3 g). Wykazano związek między skumulowaną dawką a występowaniem oponiaka.

Skumulowana dawka cyproteronu octanu	Współczynnik częstości (pacjentolata)	HR _{kor} (95% CI) ^a
Niewielka ekspozycja (<3 g)	4,5/100 000	Ref.
Ekspozycja ≥ 3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 do 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 do 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
ponad 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

^a Skorygowany w oparciu o wiek jako zmienną zależną od czasu i estrogen w chwili włączenia

Na przykład skumulowana dawka 12 g może odpowiadać rocznemu leczeniu z zastosowaniem dawki 50 mg/dobę przez 20 dni każdego miesiąca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Cyproteronu octan

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Cyproteronu octan jest prawie całkowicie metabolizowany. Głównym metabolitem w osoczu jest 15β -OH-CPA, w którego powstaniu bierze udział enzym CYP3A4 cytochromu P₄₅₀.

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

Eliminacja

Stężenie cyproteronu octanu we krwi zmniejsza się w dwóch fazach. Okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 0,8 godziny i około 2,3-3,3 dni. Cyproteronu octan 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 cyproteronu octanu nie wpływa stężenie SHBG. W czasie przyjmowania produktu leczniczego 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 niespecyficznie związany z albuminami i wpływa na zwiększenie stężenia SHBG.

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

Metabolizm

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

W warunkach in vitro etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2 oraz nieodwracalnym (opartym na mechanizmie działania enzymu) inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu we krwi zmniejsza się w dwóch fazach. Okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 1 godziny i 10-20 godzin. Produkt leczniczy 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 produktu leczniczego 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 produkt leczniczy, które wnosząbyby 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 produktu leczniczego 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 cyproteronu octanu w czasie wrażliwej na wpływ hormonów fazy różnicowania się organów płciowych może prowadzić do feminizacji płodów męskich. Obserwacja narodzonych samców narażonych na cyproteronu octan w łonie samicy nie wykazała oznak feminizacji. Pomimo to stosowanie produktu leczniczego Diane-35 w okresie ciąży jest przeciwwskazane.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Testy przesiewowe nie wykazały działania genotoksycznego cyproteronu octanu. Jednakże dalsze testy pokazały, że w izolowanych komórkach wątroby szczurów i małp, jak również w świeżo izolowanych ludzkich hepatocytach cyproteronu octan 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 cyproteronu octanu 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 transgenicznych 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 produkt leczniczy Diane-35 stosowany zgodnie ze wskazaniami i według zalecanego dawkowania jest bezpieczny dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
powidon K25
talk
magnezu stearynian

skład otoczki:
sacharoza
powidon K90
makrogol 6000
wapnia węglan
talk
glicerol 85%
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek żółty (E172)
wosk montanoglikolowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

21 szt. – 1 blister po 21 szt.

42 szt. – 2 blistry po 21 szt.

63 szt. - 3 blistry po 21 szt.

Blister z folii PVC/Al w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2222

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.07.1981

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.04.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO