

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Diane-35 obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 2,000 mg ciproteronacetata i 0,035 mg etinilestradiola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna tableta sadrži 30,97 mg laktoza hidrata i 19,37 mg saharoze. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložene tablete.

Bež, okrugle, bikonveksne obložene tablete, promjera 5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje umjerenih do teških oblika akni povezanih s osjetljivošću na androgene (s ili bez seboreje) i/ili hirsutizmom, u žena reproduktivne dobi.

Za liječenje akni Diane-35 se smiju koristiti tek kad se lokalno liječenje ili sistemska liječenja antibioticima pokažu neuspješnima.

Kako su Diane-35 također hormonski kontraceptiv, ne smiju se koristiti u kombinaciji s drugim hormonskim kontraceptivima (vidjeti dio 4.3).

Pažnja:

Iako Diane-35 obložene tablete imaju i kontracepcijsko djelovanje, ne smije ih se primjenjivati isključivo za kontrolu začeća, nego se smiju primjenjivati samo u žena koje trebaju liječenje uslijed gore opisanih simptoma povezanih s osjetljivošću na androgene (vidjeti također dijelove: 4.3. *Kontraindikacije*, 4.8. *Nuspojave*. Za informacije o trajanju liječenja vidjeti dio 4.2. *Doziranje i način primjene*).

4.2. Doziranje i način primjene

Pažnja:

Diane-35 obložene tablete inhibiraju ovulaciju te stoga imaju i kontracepcijsko djelovanje. Bolesnice koje primjenjuju Diane-35 obložene tablete stoga ne smiju uzimati dodatnu hormonsku kontracepciju jer bi to dovelo do predoziranja hormonima i nije potrebno za učinkovitu zaštitu od začeća. Iz istog razloga žene koje žele zatrudnjati ne smiju uzimati Diane-35 obložene tablete.

Diane-35 obložene tablete valja uzimati redovno kako bi se postigao odgovarajući terapijski učinak te učinkovita kontracepcijska zaštita.

Doziranje

Kako uzimati Diane-35 obložene tablete

Obložene tablete se moraju uzimati svaki dan prema redosljedju navedenom na pakiranju i otprilike u isto vrijeme te, ako je potrebno, s nešto tekućine. Dnevno se uzima po jedna obložena tableta tijekom 21 uzastopnog dana. Svako sljedeće pakiranje počinje se uzimati nakon sedmodnevne stanke, tijekom koje obično dolazi do krvarenja. Ono obično počinje dva ili tri dana nakon uzimanja posljednje obložene tablete i ne mora završiti prije početka uzimanja sljedećega pakiranja.

Kontracepcijska zaštita počinje prvi dan uzimanja tableta te se nastavlja tijekom sedmodnevne stanke. Istodobno uzimanje hormonskih kontraceptiva stoga mora biti prekinuto.

Kako početi uzimati Diane-35 obložene tablete

- *Ako prethodno nisu uzimani hormonski kontraceptivi (u prošlom mjesecu)*

S uzimanjem obloženih tableta treba početi prvoga dana ženina prirodnog ciklusa (tj. prvoga dana menstrualnog krvarenja). Moguće je započeti uzimanje između drugog i petog dana, no tijekom prvog ciklusa preporuča se primjena dodatne mehaničke metode zaštite prvih sedam dana uzimanja tableta.

Samo žene s amenorejom odmah počinju s liječenjem koje im je propisao liječnik; u tom slučaju prvi dan uzimanja tableta je i prvi dan ciklusa te je primjena nastavljena sukladno preporukama.

- *Prelazak s uzimanja kombiniranog hormonskog oralnog kontraceptiva ili primjene vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera*

Poželjno je da žena počne uzimati Diane-35 obložene tablete dan nakon uzimanja posljednje tablete prethodnog kombiniranog pripravka koji sadrži djelatnu tvar, ali najkasnije dan nakon uobičajenog razdoblja neuzimanja tableta, odnosno, dan nakon uzimanja posljednje tablete prethodno uzimanog kontraceptiva koji ne sadrži djelatnu tvar. U slučaju korištenja vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera poželjno je da žena počne uzimati Diane-35 na dan uklanjanja zadnjeg prstena ili flastera iz pakiranja jednog ciklusa, ali najkasnije na dan kada bi trebala biti sljedeća aplikacija.

- *Prelazak s metoda koje sadrže samo progestagen (minipilula, injekcija, implantat) ili s intrauterinoga sustava (IUS) koji otpušta progestagen*

Ako je korisnica prethodno uzimala tabletu koja sadrži samo progestagen, može početi s uzimanjem Diane-35 obloženih tableta bilo kojeg dana (prelazak s implantata ili IUS-a na dan njihova uklanjanja, s injekcije u vrijeme kada bi bila sljedeća injekcija). Ipak, u svim navedenim slučajevima potrebna je primjena dodatne mehaničke metode zaštite od začeća tijekom prvih sedam dana uzimanja obloženih tableta.

- *Nakon pobačaja u prvom tromjesečju*

Žena može s uporabom početi odmah. U tom slučaju ne treba primjenjivati dodatne metode kontracepcije.

- *Nakon porođaja ili pobačaja u drugom tromjesečju*

S uzimanjem obloženih tableta treba započeti od 21. do 28. dana nakon porođaja ili pobačaja u drugom tromjesečju. Ako se s uzimanjem tableta započne kasnije, valja primijeniti dodatnu mehaničku zaštitu tijekom prvih sedam dana uzimanja obloženih tableta. Ipak, ako je već došlo do spolnog odnosa, valja isključiti trudnoću prije primjene Diane-35 obloženih tableta ili valja pričekati prvu mjesečnicu.

Za primjenu u dojenju, vidjeti dio 4.6.

Trajanje uzimanja

Vrijeme potrebno za ublažavanje simptoma je najmanje tri mjeseca. Potreba za nastavkom liječenja mora se periodički procjenjivati od strane liječnika.

Trajanje uzimanja ovisi o težini simptoma povezanih s osjetljivošću na androgene te njihovu reagiranju na liječenje. Očekuje se potpun nestanak akni unutar nekoliko mjeseci od početka liječenja. Ipak, prije potpunog uspjeha može biti potrebno i dulje liječenje, posebice u težim slučajevima.

Preporučuje se završiti liječenje Diane-35 obloženim tabletama 3 do 4 ciklusa nakon što su se simptomi zadovoljavajuće povukli. Primjena lijeka se ne smije nastaviti samo radi oralne kontracepcije. Diane-35 se mogu ponovno primijeniti ako se ponovno jave akne povezane s osjetljivošću na androgene. U ovom slučaju je potrebno razmotriti rano ponovno uvođenje liječenja. U slučaju ponovnog uvođenja liječenja lijekom Diane-35 (ako je prošlo 4 ili više tjedana bez primjene tableta), potrebno je uzeti u obzir povećan rizik od venske tromboembolije (vidjeti dio 4.4).

Ako se u slučaju teškog oblika akni ili seboreje koji su liječeni najmanje 6 mjeseci, te u slučaju hirsutizma koji su liječeni najmanje 12 mjeseci, ne postignu rezultati ili zadovoljavajući rezultati liječenja, valja ponovno razmotriti koncept liječenja.

Nakon što su se povukli simptomi povezani s osjetljivošću na androgene, u žena u kojih je potrebno nastaviti kontracepciju, potrebno je prijeći na niskodozirne oralne kontraceptive.

Postupanje u slučaju propuštenog uzimanja obloženih tableta

Ako je prošlo manje od 12 sati od propuštene tablete Diane-35, kontracepcijska zaštita nije smanjena. U tom slučaju korisnica mora uzeti tabletu čim se sjeti te nastaviti s uzimanjem ostalih tableta u uobičajeno vrijeme. Ako je prošlo više od 12 sati od propuštene tablete Diane-35, kontracepcijska zaštita više nije pouzdana.

Postupanje u slučaju propuštenih obloženih tableta može se voditi prateći dva osnovna pravila:

1. Uzimanje obloženih tableta nikada ne smije biti prekinuto dulje od sedam dana.
2. Kako bi se postigla prikladna kontracepcijska zaštita, potrebno je sedam dana neprekinuta uzimanja obloženih tableta da se održi prikladna supresija osovine hipotalamus – hipofiza – jajnici.

Sukladno tim pravilima, u svakodnevnoj praksi mogu se dati ovi savjeti:

- Prvi tjedan

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu obloženu tabletu što je moguće prije, čak i ako to znači uzimanje dvije obložene tablete istodobno. Nakon toga nastavlja uzimanje obloženih tableta u uobičajeno vrijeme. Dodatno, mehaničku zaštitu, primjerice prezervativ, treba primjenjivati sljedećih sedam dana. Ako je do spolnog odnosa došlo u prethodnih sedam dana, treba razmotriti mogućnost trudnoće. Više propuštenih obloženih tableta u danima bližim razdoblju kad se tablete ne uzimaju, znači i veću mogućnost trudnoće.

- Drugi tjedan

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu obloženu tabletu što je prije moguće, čak i ako to znači uzimanje dvije obložene tablete istodobno. Nakon toga nastavlja uzimanje obloženih tableta u uobičajeno vrijeme. Uz pretpostavku da je žena pravilno uzimala obložene tablete u sedam dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti, nema potrebe za dodatnim metodama kontracepcije. Ipak, ako to nije slučaj, ili je žena propustila uzeti više od jedne obložene tablete, treba joj savjetovati da primijeni dodatne metode kontracepcije sljedećih sedam dana.

- Treći tjedan

Radi neizbježnog predstojećega razdoblja neuzimanja obloženih tableta, nemoguće je jamčiti potpunu kontracepcijsku zaštitu. Ipak, prilagodbom rasporeda uzimanja obloženih tableta smanjena kontracepcijska zaštita može biti spriječena. Uz pristanak na bilo koju od sljedeće dvije opcije nema potrebe za primjenom dodatnih mjera kontracepcije, uz pretpostavku da su obložene tablete uzimane pravilno u sedam dana koji su prethodili propuštenoj tableti. Ako to nije slučaj, ženi treba savjetovati da se odluči za prvu od dvije opcije te da u sljedećih sedam dana primijeni i dodatne metode kontracepcije.

1. Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu obloženu tabletu što je prije moguće, čak i ako to znači uzimanje dvije obložene tablete istodobno. Nakon toga nastavlja se uzimanje obloženih tableta u uobičajeno vrijeme. Sljedeće pakiranje treba započeti odmah nakon što se prethodno potroši, odnosno nema razdoblja neuzimanja tableta između pakiranja. Nije vjerojatno da će u korisnice nastupiti krvarenje dok se ne potroši drugo pakiranje, ali može se pojaviti točkasto ili probojno krvarenje u dane uzimanja obloženih tableta.
2. Ženi također može biti savjetovano da prekine uzimanje obloženih tableta iz upravo korištenog pakiranja. Tada treba slijediti razdoblje od sedam dana neuzimanja tableta, uključujući i dane kada je pustila uzeti obloženu tabletu te nakon toga nastaviti s novim pakiranjem.

Ako je žena propustila uzeti obloženu tabletu i nakon toga nema krvarenja u prvom razdoblju neuzimanja tableta, valja razmotriti mogućnost trudnoće.

Izostanak krvarenja

Ako nije došlo do krvarenja, ne smije se nastaviti s primjenom Diane-35 sve dok se sa sigurnošću ne isključi trudnoća.

Postupanje u slučaju intermenstrualnog krvarenja

Kao i kod drugih kombiniranih oralnih kontraceptiva, prilikom primjene Diane-35 može se javiti neredovito krvarenje (točkasto ili probojno), posebice tijekom prvih mjeseci primjene. Stoga je značajno napraviti procjenu nepravilnog krvarenja tek nakon perioda prilagodbe od otprilike tri ciklusa.

Ako se nepravilno krvarenje ne povlači ili se pojavi nakon prethodno pravilnih ciklusa, potrebno je uzeti u obzir nehormonalne uzroke te je potrebno učiniti detaljan pregled kako bi se isključile malignosti ili trudnoća. Ovo može uključivati i kiretažu.

Savjet u slučaju povraćanja ili teškog proljeva

Povraćanje ili teški proljev mogu smanjiti učinkovitost oralnih kontraceptiva zbog nepotpune apsorpcije djelatnih tvari. U tom slučaju treba primijeniti dodatne kontracepcijske mjere (uz iznimku Knaus-Ogino kalendarske metode i metode mjerenja temperature). Ako dođe do povraćanja ili teškog proljeva u prva tri do četiri sata nakon uzimanja obložene tablete, potrebno je uzeti novu tabletu što je prije moguće. Novu tabletu je potrebno uzeti ako je moguće unutar 12 sati od uobičajenog uzimanja tablete. Ako je prošlo više od 12 sati, može se primijeniti savjet u slučaju propuštenog uzimanja tableta naveden u dijelu *Postupanje u slučaju propuštenog uzimanja obloženih tableta*. Ako korisnica ne želi mijenjati redoviti raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatne tablete iz drugoga pakiranja.

Posebne populacije bolesnika

Stariji bolesnici

Nije primjenljivo. Diane-35 nisu indicirane nakon menopauze.

Djeca i adolescenti

Diane-35 su indicirane samo nakon prve menstruacije.

Bolesnice sa oštećenjem funkcije jetre

Diane-35 su kontraindicirane u žena s teškom bolesti jetre sve dok se vrijednosti funkcije jetre ne vrate na normalu. Vidjeti dio 4.3.

Bolesnice sa oštećenjem funkcije bubrega

Diane-35 nisu ispitivane u bolesnica s oštećenjem funkcije bubrega. Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu za promjenom liječenja u ovoj populaciji bolesnika.

Način primjene

Kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Lijekovi koji sadrže kombinaciju estrogena i progestagena ne smiju se uzimati u slučaju prisutnosti bilo kojeg od navedenih stanja. Ako se bilo koje od stanja javi prvi put tijekom njihove primjene, Diane-35 se odmah moraju prestati uzimati.

- individualna ili obiteljska anamneza poznate idiopatske venske tromboembolije (VTE) (obiteljska anamneza je povezana s pojavom VTE u relativno mladoj dobi u braće ili roditelja)
- istodobna primjena s drugim hormonskim kontraceptivom (vidjeti dio 4.1)
- postojeća venska tromboza ili njeno postojanje u anamnezi (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- postojeća arterijska tromboza ili njeno postojanje u anamnezi (npr. infarkt miokarda) ili prodromalna stanja (npr. angina pectoris i tranzitorna ishemijska ataka)
- postojeći cerebrovaskularni događaj ili njegovo postojanje u anamnezi
- prisutnost ozbiljnog faktora ili višestrukih faktora rizika za nastanak venske ili arterijske tromboze (vidjeti dio 4.4) kao što su:
 - šećerna bolest s oštećenjima krvnih žila
 - teška hipertenzija
 - teška dislipoproteinemija
- anemija srpastih stanica
- nasljedna ili stečena predispozicija za vensku ili arterijsku trombozu, kao što je rezistencija na aktivirani protein C (APC), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S, hiperhomocisteinemija i pojava antifosfolipidnih protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulans)
- postojeći teški poremećaji jetrenih funkcija (uključujući poremećaje izlučivanja kao što su Dubin-Johnsonov i Rotorov sindrom) / teška bolest jetre (npr. aktivni virusni hepatitis, teška ciroza) tako dugo dok se vrijednosti jetrenih funkcija nisu vratile u normalu
- postojeći tumori jetre (benigni ili maligni) ili njihovo postojanje u anamnezi
- nedijagnosticirano vaginalno krvarenje
- migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u anamnezi
- pušenje (vidjeti dio 4.4)
- poznate maligne bolesti genitalnih organa ili dojki, a koje su ovisne o spolnim hormonima ili sumnja na njihovo postojanje
- idiopatska žutica u trudnoći, teški svrbež u trudnoći ili herpes u trudnoći, otoskleroza sa znakovima pogoršanja u prethodnim trudnoćama
- želja za trudnoćom, postojeća trudnoća ili sumnja na istu, dojenje
- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- meningeom ili meningeom u anamnezi

Diane-35 obložene tablete su kontraindicirane za istodobnu primjenu s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, lijekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5).

Diane-35 obložene tablete ne primjenjuju se u muškaraca.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Diane-35 se sastoje od progestagena ciproteronacetata i estrogena etinilestradiola te se primjenjuju tijekom 21-og dana mjesečnog ciklusa. Sastav je sličan sastavu kombiniranih oralnih kontraceptiva (KOK). Kliničko i epidemiološko iskustvo s kombinacijama estrogena i progestagena se pretežno temelji na KOK-u. Stoga sljedeća upozorenja vezana uz primjenu KOK-a vrijede i za primjenu Diane-35.

Liječnički pregled / savjetovanje

Prije početka terapije valja obaviti opći pregled (uključujući mjerenje tjelesne težine, krvnog tlaka, pregled srca, nogu i kože, testove urina kako bi se odredila koncentracija šećera te, ako je potrebno, testove posebnih funkcija jetre) te ginekološki pregled (uključujući pregled dojki i cervikalnog razmaza). Kako bi se odredile bolesti u slučaju liječenja i rizičnih stanja, potrebno je znati i detaljnu obiteljsku anamnezu. Pri pregledu se potrebno voditi informacijama navedenima u dijelu 4.3 *Kontraindikacije* te dijelu 4.4 *Posebna upozorenja i Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi*. Valja isključiti trudnoću. Preporučuje se izvršiti liječničke preglede u intervalima od približno 6 mjeseci za vrijeme uzimanja tableta, odnosno u intervalima prilagođenima individualnoj korisnici jer se kontraindikacije i faktori rizika mogu pojaviti i tijekom primjene lijeka.

Ako su se tromboembolijske bolesti (npr. duboka venska tromboza, moždani udar, infarkt miokarda) javile u krvnih srodnika u mlađoj dobi, valja isključiti poremećaje u zgrušavanju krvi.

Dodatno valja istaknuti da uzimanje oralnih kontraceptiva ne štiti od HIV infekcija (AIDS) ili drugih spolno prenosivih bolesti.

Trajanje uzimanja

Vrijeme potrebno za ublažavanje simptoma je najmanje tri mjeseca. Potreba za nastavkom liječenja mora se periodički procjenjivati od strane liječnika (vidjeti dio 4.2).

Ako je zapaženo bilo koje od dolje navedenih stanja/faktora rizika, korist primjene Diane-35 mora se procijeniti u odnosu na moguće rizike za svaku ženu pojedinačno, a odluku raspraviti s pacijenticom prije odluke o početku primjene lijeka Diane-35. U slučaju pogoršanja, egzacerbacije ili prvoga pojavljivanja bilo kojeg od navedenih stanja ili faktora rizika, žena se mora javiti svom liječniku. Liječnik tada mora odlučiti mora li se uzimanje Diane-35 prekinuti.

Poremećaj cirkulacije

- Primjena Diane-35 nosi povećan rizik od nastanka venske tromboembolije (VTE) u usporedbi s neprimjenom. Povišeni rizik od VTE je najveći tijekom prve godine uzimanja Diane-35 ili kad se ponovno započinje uzimati ili prelazi s drugog hormonskog oralnog kontraceptiva na lijek Diane-35 nakon razdoblja bez tableta od najmanje mjesec dana. Venska tromboembolija može biti fatalna u 1-2% slučajeva.
- Opservacijska ispitivanja su pokazala da je rizik od VTE s Diane-35 1,5 do 2 puta viši nego za kombinirane oralne kontraceptive koji sadrže levonorgestrel i može biti sličan riziku za kontraceptive koji sadrže gestoden, dezogestrel ili drospirenon.
- U skupini korisnica Diane-35, vrlo je vjerojatno da su i bolesnice koje mogu imati prirodni

povećani kardiovaskularni rizik, primjerice povezan sa sindromom policističnih jajnika.

- Epidemiološka ispitivanja također ukazuju na povezanost primjene hormonskih kontraceptiva s povećanim rizikom za nastanak arterijske tromboembolije (infarkt miokarda, tranzitorna ishemijska ataka).
- Iznimno rijetko je u korisnica hormonskih kontraceptiva prijavljena pojava tromboze u drugim krvnim žilama, npr. u jetrenim, mezenterijskim, bubrežnim, moždanim ili mrežničnim venama i arterijama.
- **Simptomi venske ili arterijske tromboze ili cerebrovaskularnog događaja mogu uključivati:** neuobičajenu unilateralnu bol i/ili oticanje noge; iznenadnu jaku bol u prsnom košu, koja se može ili ne mora širiti u lijevu ruku; iznenadan nedostatak zraka; iznenadan napad kašlja; neuobičajenu, jaku ili dugotrajnu glavobolju; iznenadni djelomičan ili potpun gubitak vida; diplopiju; nejasan govor ili afaziju; vrtoglavicu; kolaps s ili bez žarišnih epileptičkih napadaja; iznenadnu slabost ili snažno izraženu obamrlost jedne strane tijela ili jednog dijela tijela; poremećaje motoričkih funkcija; akutni abdomen.

Arterijski tromboembolijski događaji mogu biti opasni po život ili imati smrtni ishod.

Potencijal za povećani sinergistički rizik od tromboze mora se uzeti u obzir u žena koje imaju kombinaciju faktora rizika ili imaju teži oblik individualnog faktora rizika. Taj povećani rizik može biti veći od jednostavnog kumulativnog faktora rizika. Lijek Diane-35 ne smije biti propisan u slučaju negativne procjene rizika i koristi (vidjeti dio 4.3 *Kontraindikacije*).

- **Rizik za nastanak venskih tromboembolijskih događaja** raste s:
 - dobi;
 - pušenjem (s pušenjem većeg broja cigareta i povećanjem dobi rizik se dodatno povećava, posebno u žena starijih od 35 godina. Ženama starijim od 35 godina mora se strogo savjetovati da ne puše ako žele uzimati Diane-35 obložene tablete);
 - pozitivnom obiteljskom anamnezom (tj. venska tromboembolija u brata/sestre bilo kada ili u roditelja u relativno ranoj dobi). Ako postoji sumnja na nasljednu predispoziciju, prije odluke o primjeni bilo kojeg hormonskog kontraceptiva žena se mora uputiti specijalisti radi savjeta.
 - produljenom imobilizacijom, većom operacijom, bilo kakvom operacijom u području nogu ili teškom traumom. U navedenim situacijama savjetuje se prekid primjene (u slučaju elektivne operacije najmanje četiri tjedna prije) te nastavak primjene tek dva tjedna nakon potpune ponovne mobilnosti. Mora se razmotriti antitrombotsko liječenje ako uzimanje Diane-35 obloženih tableta nije prekinuto na vrijeme.
 - pretilošću (indeks tjelesne mase viši od 30 kg/m²).
- **Rizik za nastanak arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog događaja** raste s:
 - dobi;
 - pušenjem (s pušenjem većeg broja cigareta i povećanjem dobi rizik se dodatno povećava, posebno u žena starijih od 35 godina. Ženama starijim od 35 godina mora se strogo savjetovati da ne puše ako žele uzimati Diane-35 obložene tablete);
 - dislipoproteinemijom;
 - pretilošću (indeks tjelesne mase viši od 30 kg/m²);
 - hipertenzijom;
 - migrenom;
 - bolešću srčanih zalistaka;
 - fibrilacijom atrijske;
 - pozitivnom obiteljskom anamnezom (arterijska tromboza u brata/sestre bilo kada ili u roditelja u relativno ranoj dobi). Ako postoji sumnja na nasljednu predispoziciju, prije odluke o primjeni bilo kojeg hormonskog kontraceptiva, žena se mora uputiti specijalisti radi savjeta.

- Druga medicinska stanja koja se povezuju sa štetnim cirkulatornim događajima uključuju šećernu bolest, sindrom policističnih jajnika, sistemski lupus eritematosus, hemolitičko-uremijski sindrom, kronične upalne bolesti crijeva (npr. Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemiju srpastih stanica.
- Biokemijski faktori koji mogu upućivati na nasljedne ili stečene predispozicije za vensku ili arterijsku trombozu mogu uključivati rezistenciju na aktivirani protein C (APC), hiperhomocisteinemiju, nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S, pojavu antifosfolipidnih protutijela (protutijela antikardiolipina, lupus antikoagulanti).
- Mora se uzeti u obzir povećan rizik od nastanka tromboembolije u puerperiju (za informacije o “Trudnoći i dojenju” vidjeti dio 4.6).
- Povećanje učestalosti ili jačine migrene tijekom primjene Diane-35 obloženih tableta (što mogu biti prodromi cerebrovaskularnog događaja) može biti razlog trenutnom prekidu uzimanju Diane-35 obloženih tableta.
- Žene starije od 40 godina i žene sa flebitisom u anamnezi te sklonošću za nastanak šećerne bolesti valja posebno motriti.
- Bolesti /čimbenici rizika koji zahtijevaju poseban medicinski nadzor: šećerna bolest, hipertenzija, varikozne vene, flebitis, otoskleroza, epilepsija, Sydenhamova koreja, porfirija, benigni tumor maternice.
- Ženama koje primjenjuju Diane-35 obložene tablete mora se posebno naglasiti da kontaktiraju svoga liječnika u slučaju mogućih simptoma tromboze. U slučaju sumnje na trombozu ili potvrđene tromboze, primjena Diane-35 obloženih tableta mora se prekinuti. Odgovarajuća druga kontracepcija se mora započeti zbog teratogenosti antikoagulantne terapije (kumarini).

Razlozi za trenutni prekid uzimanja Diane-35 obloženih tableta:

- glavobolje nalik migreni koje se javljaju po prvi put ili postaju značajno jače, neuobičajeno česte ili neuobičajeno jake glavobolje
- iznenadni poremećaji vida ili sluha ili drugi poremećaji percepcije
- poremećaji kretanja, posebice paraliza (mogući prvi znakovi moždanog udara), prvi znakovi tromboflebitisa ili tromboembolijskih simptoma (npr. neuobičajena bol ili oticanje jedne ili obje noge, probadajuća bol pri disanju ili kašalj nejasnog uzroka), osjećaj boli ili pritisak u prsnoj koži
- 6 tjedana prije planiranog velikog operativnog zahvata (npr. abdominalni, ortopedski), bilo kakva operacija nogu, medicinsko liječenje varikoznih vena ili produljena imobilizacija, npr. nakon nesreće ili operativnog zahvata. Uzimanje lijeka se ne smije započeti ranije od 2 tjedna nakon potpunog oporavka. U slučaju hitnih operativnih zahvata obično je indicirana profilaksa za nastanak tromboze, npr. heparin primijenjen supkutano.
- pojava žutice, hepatitisa ili općenitog svrbeža
- pojačavanje epileptičkih napadaja
- značajno povišenje krvnog tlaka
- početak teške depresije
- intenzivna bol u gornjem dijelu trbušne šupljine ili povećanje jetre
- značajno pogoršanje bolesti za koje je poznato da se pogoršavaju tijekom uzimanja hormonskih kontraceptiva ili u trudnoći
- trudnoća (vidjeti dio 5.3)

Povišenje krvnog tlaka

Iako je malo povišenje krvnog tlaka zabilježeno u mnogih žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive ili Diane-35, klinički značajna povišenja su rijetka. Ipak, ako se tijekom primjene kombiniranog oralnog kontraceptiva razvije kontinuirana klinički značajna hipertenzija, tada se preporuča prekid uzimanja kombiniranog oralnog kontraceptiva te liječenje hipertenzije. U slučajevima kada se smatra prikladnim, može se nastaviti s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva ako se vrijednosti krvnog tlaka mogu normalizirati antihipertenzivnom terapijom.

Tumori

Najvažniji faktor rizika za nastanak raka grlića maternice je dugotrajna HPV infekcija. Neka epidemiološka ispitivanja ukazala su da dugotrajna primjena kombiniranih oralnih kontraceptiva može povećati rizik za nastanak karcinoma grlića maternice, ali se i dalje vode rasprave o ulozi drugih čimbenika u ovome nalazu (npr. skrining za rak grlića maternice i seksualno ponašanje uključujući korištenje mehaničke kontracepcije).

Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je da postoji blago povećan relativni rizik (RR=1,24) od dijagnosticiranja karcinoma dojke u žena koje trenutno uzimaju kombinirani oralni kontraceptiv. Povećani rizik postupno nestaje tijekom razdoblja od 10 godina nakon prestanka primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva. Karcinom dojke rijedak je u žena mlađih od četrdeset godina te je zbog toga povećan broj dijagnoza karcinoma dojke u trenutnih i donedavnih korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva malen u odnosu na sveukupan rizik od karcinoma dojke. Ta istraživanja ne pružaju dokaz o uzroku. Zapaženi obrazac povećana rizika može biti povezan s ranije postavljenom dijagnozom karcinoma dojke u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva, biološkim posljedicama kombiniranih oralnih kontraceptiva, ili oboma. Čini se da je karcinom dojke koji se dijagnosticira u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva u manje klinički uznapredovaloj fazi nego karcinomi dijagnosticirani u žena koje ih nikad nisu uzimale.

U rijetkim slučajevima nakon primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva zapaženi su benigni tumori jetre, a maligni u još rjeđim slučajevima. U izoliranim slučajevima, ovi tumori su doveli do po život opasnog krvarenja u abdomenu. Tumor jetre treba uzeti u obzir u slučaju diferencijalne dijagnoze jake boli u gornjem abdomenu, povećanja jetre ili znakova krvarenja u abdomenu u žena koje uzimaju kombinirani oralni kontraceptiv.

Zloćudne bolesti mogu biti opasne po život ili imati smrtni ishod.

Meningeom

Zabilježena je pojava meningeoma (pojedinačnih i multiplih) povezana s primjenom ciproteronacetata, osobito kad se primjenjivao u visokim dozama od 25 mg i višim te tijekom dugotrajnog razdoblja (vidjeti dio 5.1). Ako se bolesniku dijagnosticira meningeom, primjena svih lijekova koji sadrže ciproteron, uključujući i Diane-35 mora se prekinuti kao mjera opreza.

Smanjena učinkovitost

Učinkovitost Diane-35 obloženih tableta može biti smanjena, primjerice u slučaju propuštenih tableta (vidjeti dio 4.2 *Doziranje i način primjene*), poremećaja probavnog sustava (vidjeti dio 4.2 *Doziranje i način primjene*) ili lijekova u istodobnoj primjeni (vidjeti dio 4.5. *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*).

Ostala stanja

Žene s hipertrigliceridemijom ili pozitivnom obiteljskom anamnezom iste, mogu imati povišen rizik za razvoj pankreatitisa ako uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.

Prema izvještajima, u trudnoći i tijekom uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva, zabilježeno je da se javljaju ili pogoršavaju sljedeće bolesti (iako nije moguće jasno dokazati povezanost s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva): žutica i/ili svrbež povezan s kolestazom, kolelitijaza, porfirija, sustavni lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, Sydenhamova koreja, herpes u trudnoći, gubitak sluha srednjeg uha povezan s otosklerozom.

Egzogeni estrogeni mogu izazvati ili pogoršati simptome nasljednog ili stečenog angioedema.

Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre zahtijevaju prekid uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva sve dok se pokazatelji jetrenih funkcija ne vrata na normalne vrijednosti. Ponovno javljanje kolestatske žutice i/ili svrbeža povezanog s kolestazom, koji su se javili u prethodnoj trudnoći ili tijekom prijašnje primjene steroidnih spolnih hormona, također zahtijevaju prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Iako kombinirani oralni kontraceptivi mogu imati utjecaj na perifernu rezistenciju inzulina te toleranciju glukoze, nema dokaza da je potrebno promijeniti njihovo doziranje u žena sa šećernom bolesti koje uzimaju niske doze kombiniranih oralnih kontraceptiva (< 0.05 mg etinilestradiola). Ipak, žene sa šećernom bolesti valja pažljivo motriti, posebice u prvo vrijeme primjene oralne kontracepcije.

Također je zabilježeno pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate liječniku.

Povremeno se može javiti kloazma, posebice u žena s trudničkom kloazmom u anamnezi; žene s predispozicijom za nastanak kloazme trebaju izbjegavati izlaganje direktnoj sunčevoj svjetlosti ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.

Ako su se simptomi bolesti nedavno značajno pogoršali u žena koje boluju od hirzutizma, uzroci se moraju razjasniti diferencijalnom dijagnozom (tumor potaknut androgenima, poremećaji enzima kore nadbubrežne žlijezde).

Utjecaj na normalne vrijednosti kliničke kemije: Razina sedimentacije eritrocita može se povećati bez prisutnosti bolesti. Povišenje razine bakra u serumu, vrijednosti željeza u serumu te alkalne leukocitne fosfataze također su zabilježene.

Povremeno se mogu javiti poremećaji metabolizma folne kiseline i triptofana.

Jedna obložena tableta ovog lijeka sadrži 30,97 mg laktoza hidrata i 19,37 mg saharoze. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze ili fruktoze, potpunim nedostatkom laktaze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: Moraju se provjeriti informacije u sažetku opisa svojstava za lijekove koji će se uzimati istodobno, kako bi se identificirale moguće interakcije.

Učinak drugih lijekova na Diane-35

Interakcije se mogu pojaviti s lijekovima koji induciraju mikrosomalne enzime, što može rezultirati povećanim klirensom spolnih hormona i dovesti do probojnoga krvarenja i/ili trudnoće.

Indukcija enzima može se primijetiti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima općenito se opaža unutar nekoliko tjedana. Nakon prekida liječenja, stanje indukcije enzima može trajati otprilike 4 tjedna.

Tvari koje povećavaju klirens Diane-35 (smanjena učinkovitost Diane-35 uslijed indukcije enzima), npr.:

Fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin te moguće i okskarbazepin, topiramet, felbamat, grizeofulvin i proizvodi koji sadrže gospinu travu.

Tvari s varijabilnom učinkovitosti na klirens Diane-35, npr.:

Kada se primjenjuju istodobno s Diane-35, mnogi HIV/HCV inhibitori proteaze i nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze mogu povećati ili smanjiti koncentracije estrogena ili progestina u plazmi. U nekim slučajevima ove promjene mogu biti klinički značajne.

Žene koje primaju terapiju bilo kojeg od navedenih lijekova trebaju privremeno upotrebljavati mehaničku zaštitu kao dodatak kombiniranim lijekovima za oralnu kontracepciju, tj. tijekom čitavog vremena uzimanja lijeka te 28 dana nakon prestanka njegova uzimanja.

Ako razdoblje u kojem se koristi mehanička zaštita traje dulje od vremena u kojem se uzimaju Diane-35 obložene tablete iz jednog pakiranja, sljedeće pakiranje treba započeti bez uobičajene stanke u uzimanju kontraceptiva.

Tvari koje smanjuju klirens kombiniranih oralnih kontraceptiva i lijeka Diane-35 (inhibitori enzima)

Klinički značaj potencijalnih interakcija s inhibitorima enzima je nepoznat.

Istodobna primjena jakih CYP3A4 inhibitora može povisiti koncentracije estrogena, progestina ili oba hormona u plazmi.

Etorikoksib u dozi 60 mg/dan pokazao je povećanje koncentracije etinilestradiola u plazmi od 1,4 puta, a u dozi od 120 mg/dan, 1,6 puta kada se primjenjuje istodobno s lijekom Diane-35 koji sadrži 0,035 mg etinilestradiola.

Učinak Diane-35 na druge lijekove

Diane-35 obložene tablete mogu djelovati na metabolizam drugih lijekova. Koncentracije u plazmi i tkivu mogu se ili povećati (primjerice ciklosporin) ili smanjiti (primjerice lamotrigin).

Potreba za uzimanjem antidijabetičkih lijekova može se promijeniti zbog utjecaja na toleranciju glukoze.

- Farmakodinamičke interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) liječenih lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega, povišenja vrijednosti transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) značajno su se češće javljala u žena koje su uzimale lijekove koji su sadržavali etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK). Osim toga, povišenje razine ALT-a zabilježeno je i u bolesnica liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom koje su koristile i lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK (vidjeti dio 4.3).

Stoga korisnice lijeka Diane-35 moraju prijeći na neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontraceptiv koji sadrži samo progestagen ili nehormonske metode kontracepcije) prije nego što započnu liječenje navedenim kombinacijama lijekova. Lijek Diane-35 se može ponovno uvesti 2 tjedna nakon završetka liječenja tim kombiniranim režimima.

Pažnja:

Diane-35 obložene tablete se ne smiju kombinirati s lijekovima koji se primjenjuju za hormonsku kontracepciju; takve lijekove treba prestati uzimati prije početka liječenja lijekom Diane-35 obložene tablete (vidjeti također dio 4.2. *Doziranje i način primjene*).

Laboratorijski testovi

Primjena Diane-35 može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih testova, uključujući biokemijske parametre jetre, funkciju štitnjače, nadbubrežne žlijezde i bubrega, razine proteina (nosača) u plazmi, npr. globulin koji veže kortikosteroid i frakcije lipida/lipoproteina, parametre metabolizma ugljikohidrata,

parametre koagulacije i fibrinolize. Stoga je potrebno informirati laboratorijsko osoblje o uzimanju Diane-35.

Klinički podaci upućuju na to da etinilestradiol inhibira klirens CYP1A2 supstrata, što dovodi do blagog (npr. teofilin) ili umjerenog (npr. tizanidin) povećanja njihove koncentracije u plazmi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primjena Diane-35 obloženih tableta kontraindicirana je tijekom trudnoće i dojenja.

Trudnoća

Trudnoću je potrebno isključiti prije primjene Diane-35.

Ako dođe do trudnoće tijekom terapije Diane-35 obloženim tabletama, mora se odmah prekinuti primjena tableta. Prethodna primjena Diane-35 obloženih tableta ipak nije razlog za okončavanje trudnoće.

Dojenje

Ciproteronacetat se prenosi u mlijeko žena koje doje. Otprilike 0,2% majčine doze će doći do novorođenčeta putem mlijeka, što odgovara dozi od otprilike 1 µg/mg. Oko 0,02% dnevne majčine doze etinilestradiola može se prenijeti na novorođenče putem mlijeka tijekom dojenja. Stoga majke koje doje ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.7. Utjecaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Diane-35 ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

4.8.1 Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene s Diane-35 obloženim tabletama su mučnina, bol u abdomenu, povećana tjelesna težina, glavobolja, depresija, promjene raspoloženja, bol u dojka, osjetljivost dojki. Pojavljuju se u ≥ 1% korisnica.

Postoji povećan rizik od tromboembolije u svih žena koje koriste Diane-35 obložene tablete (vidjeti dio 4.4).

4.8.2 Tablični popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji oka			nepodnošenje kontaktnih leća	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, bol u abdomenu	povraćanje, proljev		
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti	pogoršanje simptoma nasljednog ili stečenog angioedema

Krvožilni poremećaji			tromboembolija	povišenje krvnog tlaka
Pretrage	povećanje tjelesne težine		smanjenje tjelesne težine	
Poremećaji metabolizma i prehrane		zadržavanje tekućine		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	migrena		
Psijatrijski poremećaji	depresivna raspoloženja, promjene raspoloženja	utjecaj na libido		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	bol u prsnom košu, osjetljivost dojki, intermenstrualno krvarenje	hipertrofija dojki	iscjedak iz dojki, vaginalni iscjedak	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, urtikarija, kloazma	<i>erythema nodosum, erythema multiforme</i>	

4.8.3 Opis odabranih nuspojava

Povišeni rizik od arterijskih ili venskih trombotičkih ili tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, opažen je u žena koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive, što je detaljnije opisano u dijelu 4.4.

Sljedeće ozbiljne nuspojave prijavljene su u žena koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive, a raspravljene su u dijelu 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi*:

Druga stanja

- Venski tromboembolijski poremećaji
- Arterijski tromboembolijski poremećaji
- Hipertenzija
- Tumori jetre
- Pojava ili pogoršanje stanja za koje povezanost s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva nije jasno dokazana: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, miomi u maternici, porfirija, sistemski lupus eritematosus, herpes u trudnoći, Sydenhamova koreja, hemolitičko-uremijski sindrom, žutica povezana s kolestazom.
- Kloazma
- Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prestanak primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva sve dok se jetrene probe ne vrate na normalne vrijednosti.

Tumori

Učestalost dijagnoze karcinoma dojke je blago povećana u korisnicima kombiniranih oralnih kontraceptiva. Karcinom dojke rijedak je u žena mlađih od četrdeset godina te je zbog toga povećan broj dijagnoza karcinoma dojke u trenutnih i donedavnih korisnicima kombiniranih oralnih kontraceptiva malen u odnosu na sveukupan rizik od karcinoma dojke. Povezanost s kombiniranim oralnim kontraceptivima nije poznata.

Interakcije

Probojno krvarenje i/ili neuspjeh kontracepcije može biti posljedica interakcija drugih lijekova (induktori enzima) s oralnim kontraceptivima (vidjeti dio 4.5).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Podaci o predoziranju u ljudi nisu dostupni. Ovisno o općim iskustvima vezanim uz kombinirane oralne kontraceptive mogu se javiti sljedeći simptomi: mučnina, povraćanje i krvarenje zbog hormonalnog ustezanja. Krvarenje zbog hormonalnog ustezanja može se javiti i u djevojaka prije menarhe ako su slučajno uzele lijek. Ne postoji antidot u slučaju predoziranja; liječenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiandrogeni; antiandrogeni i estrogeni
ATK oznaka: G03HB01

Sebacijska žlijezda folikule dlake je osjetljiva na androgen. Akne i seboreja su djelomično posljedica poremećaja rada lojnih žlijezdi koji može biti uzrokovan povećanom perifernom osjetljivošću ili povišenim razinama androgena u plazmi. Obje djelatne supstancije sadržane u Diane-35 obloženim tabletama imaju pozitivan terapijski učinak. Ciproteronacetat kompetitivno dislocira androgene u ciljnim stanicama te stoga poništava androgenu aktivnost. Zbog anigonadotropnog učinka koncentracija androgena u plazmi se smanjuje. Taj antigonadotropni učinak pojačava se etinilestradiolom koji također regulira sintezu globulina koji veže spolne hormone (SHBG — sexual hormone binding globulin) u plazmi. Razine slobodnog androgena u plazmi se smanjuju. Liječenje Diane-35 obloženim tabletama obično dovodi do izlječenja eflorescencije akni nakon 3 do 4 mjeseca. Pretjerano mašćenje kože i kose nestaje ranije. Gubitak kose ovisan o androgenu se također smanjuje. U liječenju hirzutizma u žena valja naglasiti da do tog učinka dolazi sporije. Razlika je vidljiva tek nakon nekoliko mjeseci.

Ciproteronacetat je također jaki progestagen koji u kombiniranoj primjeni s etinilestradiolom ima kontracepcijski učinak. Taj učinak se temelji na interakciji centralnih i perifernih mehanizama, od kojih se najvažnijima mogu smatrati inhibicija ovulacije i promjene u cervikalnoj sluzi. Nadalje, kao rezultat morfoloških i enzimskih promjena, endometrij postaje posebice nepovoljno mjesto za ugnježđenje.

Zaštita od začeća započinje prvim danom primjene.

Meningeom

Na temelju rezultata epidemiološkog kohortnog ispitivanja, provedenog u Francuskoj, opažena je povezanost između ciproteronacetata i meningeoma ovisna o kumulativnoj dozi. To se ispitivanje temeljilo na podacima Zavoda za zdravstveno osiguranje Francuske (CNAM) i uključilo je populaciju od 253 777 žena koje su uzimale tablete ciproterona u dozama od 50 – 100 mg. Incidencija kirurški ili radioterapijom liječenih meningeoma uspoređena je između žena izloženih visokim dozama ciproteronacetata (kumulativna doza ≥ 3 g) i žena koje su bile izložene manjim dozama ciproteronacetata (kumulativna doza < 3 g). Dokazan je odnos kumulativne doze i odgovora.

Kumulativna ciproteronacetata	doza	Stopa incidencije (u bolesnik-godinama)	HR _{adj} (95% CI) ^a
-------------------------------	------	---	---

Blaga izloženost (<3 g)	4,5/100 000	Ref.
Izloženost ≥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]
Više od 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

^a Omjer hazarda (engl. hazard ratio, HR) na temelju godina kao varijable ovisne o vremenu i vrijednosti estrogena pri uključenju.

Kumulativna doza od primjerice 12 g može odgovarati jednogodišnjem liječenju dozom od 50 mg na dan tijekom 20 dana svakog mjeseca.

5.2. Farmakokinetička svojstva

- Ciproteronacetat

Apsorpcija

Oralno primijenjene različite koncentracije ciproteronacetata potpuno se apsorbiraju. Vrhunac koncentracije u serumu nakon uzimanja Diane-35 obloženih tableta od 15 ng/ml doseže se nakon 1,6 sati. Apsolutna bioraspoloživost je otprilike 88%. U usporedbi s vodenom mikrokristaličnom suspenzijom, relativna bioraspoloživost ciproteronacetata iz Diane-35 obloženih tableta bila je 109%.

Distribucija

Ciproteronacetat gotovo se isključivo veže uz serumski albumin. Otprilike oko 3,5-4,0% ukupne koncentracije lijeka u serumu prisutno je kao slobodni steroid, a ostatak je vezan na albumin. Vezanje ciproteronacetata na globulin koji veže spolne hormone (SHBG) nije moguće otkriti, stoga promjene u koncentraciji SHBG koje su uzrokovane etinilestradiolom ne ukazuju na utjecaj na farmakokinetiku ciproteronacetata.

Metabolizam

Ciproteronacetat se metabolizira različitim putovima degradacije, uključujući hidroksilaciju i konjugacijske korake. Glavni metabolit ljudskoj u plazmi je 15β-OH-CPA

Izlučivanje

Razine ciproteronacetata u serumu smanjuju se u dvije faze obilježene poluvremenima života od otprilike 0,8 sati te 2,3 dana. Klirens ciproteronacetata iz seruma je 3,6 ml/min x kg. Neke od primijenjenih doza ciproteronacetata izlučuju se u neizmijenjenom obliku putem žuči. Veći dio doze se izlučuje u obliku metabolita putem bubrega i žuči u omjeru 3:7 s poluvremenom života od 1,9 dana. Metaboliti se izlučuju iz plazme u usporedivom odnosu (vrijeme poluživota od 1,7 dana.)

Stanje dinamičke ravnoteže

Zbog dugotrajnog poluvremena eliminacije ciproteronacetata iz seruma, nakupljanje ciproteronacetata u serumu očekuje se unutar ciklusa uzimanja tableta ako se one uzimaju svaki dan. Srednja vrijednost najviših koncentracija povisuje se s 15 ng/ml (prvi dan) do 21 ng/ml i 24 ng/ml na kraju prvog ciklusa terapije, odnosno na kraju trećeg ciklusa terapije. Stanje dinamičke ravnoteže dostiže se nakon otprilike 10 dana. Tijekom dugotrajnog liječenja ciproteronacetat se nakuplja u razini od 2-2,5 u terapijskim ciklusima.

Pušenje nema utjecaj na farmakokinetiku ciproteronacetata.

- Etinilestradiol

In vitro, etinilestradiol je reverzibilni inhibitor CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2 kao i inhibitor mehanizma:

CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

Apsorpcija

Oralno primijenjen etinilestradiol brzo se i potpuno apsorbira. Nakon jedne doze Diane-35 obloženih tableta, vrhunac koncentracije u serumu od otprilike 80 pg/ml doseže se nakon 1,7 sati. Relativna bioraspoloživost etinilestradiola iz Diane-35 obloženih tableta u odnosu na vodenu mikrokristalnu suspenziju je bila skoro potpuna.

Distribucija

Određeni volumen distribucije od otprilike 5L/kg određen je za etinilestradiol.

Etinilestradiol se u velikoj mjeri, ali nespecifično, veže uz serumski albumin. 2% etinilestradiola prisutno je u slobodnom obliku. Bioraspoloživost etinilestradiola može se promijeniti u oba smjera drugim lijekovima. Ipak, nema interakcija s visokim dozama vitamina C. Ponovljene doze etinilestradiola induciraju sintezu SHBG i globulina koji veže kortikosteroide (CBG) u jetri. Ipak, razina indukcije SHBG ovisi o kemijskoj strukturi i dozi istodobno primijenjenog progestagena; tijekom liječenja Diane-35 obloženim tabletama zabilježeno je povišenje razina SHBG s otprilike 100 nmol/l na 300 nmol/l i razina CBG od otprilike 50 mikrograma/ml na 95 mikrograma/ml.

Metabolizam

Etinilestradiol metabolizira se putem apsorpcije i prvim prolazom kroz jetru, što rezultira smanjenom apsolutnom i varijabilnom oralnom bioraspoloživosti. Određeni metabolički klirens etinilestradiola iz plazme je otprilike 5 ml/min/kg.

Izlučivanje

Razine etinilestradiola u serumu smanjuju se u dva stupnja eliminacije koji su karakterizirani poluživotima od otprilike 1-2 sata, odnosno 20 sati. Zbog analitičkih razloga ti parametri se mogu izračunati samo nakon primjene relativno visokih doza.

Nepromijenjeni etinilestradiol se ne izlučuje. Metaboliti etinilestradiola se izlučuju putem bubrega i žuči u odnosu 4:6 s poluvremenom života od otprilike 1 dan.

Stanje dinamičke ravnoteže

Zapaženo je povećanje koncentracije etinilestradiola od 30 do 40% koje se postiže nakon 3-4 dana, a odgovara poluvremenu života dispozicije etinilestradiola iz seruma i dnevnoj primjeni u usporedbi s jednostrukom primjenom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

- Etinilestradiol

Profil toksičnosti etinilestradiola dobro je poznat. Nema relevantnih nekliničkih podataka koji bi pružili dodatne sigurnosne informacije propisivaču osim onih koji su već uključeni u ostale dijelove sažetka opisa svojstava lijeka.

- Ciproteronacetat

Sistemska toksičnost

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

Embriotoksičnost / teratogenost

Primjena ciproteronacetata tijekom diferencijacijske faze genitalnih organa osjetljivih na hormone može dovesti do znakova feminizacije u muških fetusa nakon viših doza. Promatranje muške novorođenčadi koja je bila izložena ciproteronacetatu u maternici nije pokazalo nikakve znakove feminizacije. Ipak,

trudnoća je kontraindikacija za uporabu Diane-35 obloženih tableta. Ispitivanja embriofetalne razvojne toksičnosti kombinacije obje djelatne tvari nije dala dokaz o teratogenom potencijalu liječenja tijekom organogeneze (kraj liječenja prije završetka diferencijacije vanjskih spolnih organa) koje bi išlo izvan poznatog utjecaja na diferencijaciju muških spolnih organa.

Genotoksičnost, karcinogenost

Priznati testovi mutagenosti dali su negativne rezultate kada su se provodili s ciproteronacetatom. Ipak, dalji testovi pokazali su da je ciproteronacetat sposoban stvarati privlačenja s DNA (te povećanje u aktivnosti obnavljanja DNA) u stanicama jetre štakora, majmuna i ljudi.

Taj oblik DNA privlačenja nastao je pri sistemskom izlaganju koje se može očekivati u preporučenim dozama. Posljedice liječenja ciproteronacetatom *in vivo* bile su povećana učestalost žarišnih, moguće preneoplastičnih lezija jetre s promijenjenom ekspresijom enzima u ženki štakora.

Kliničko značenje ovih saznanja trenutno nije određeno. Dosadašnje kliničko iskustvo nije ukazalo na povećanu učestalost nastanka tumora jetre u ljudi.

Ispitivanja tumorogenosti ciproteronacetata u glodavaca nisu ukazala na bitnu razliku u odnosu na druge spolne steroide. Ipak, treba imati na umu da spolni steroidi mogu potaknuti rast određenih tkiva i tumora koji su ovisni o hormonu.

U cjelini, dostupna saznanja nisu pružila negativne dokaze za primjenu Diane-35 obloženih tableta u ljudi ako su tablete uzimane sukladno uputama za navedene indikacije te u preporučenoj dozi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
povidon 25 000
talk
magnezijev stearat

Ovojnica:

saharoza
povidon 700 000
makrogol 6 000
kalcijev karbonat
talk
glicerol (85 postotni)
titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid, žuti (E 172)
montanglikol vosak

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Diane-35 obložene tablete nalaze se u blister-pakiranju koje se sastoji od prozirnoga filma polivinilklorida te aluminijske folije.

Blister-pakiranje sadrži 21 obloženu tabletu.
Kartonska kutija sadrži 3 blistera.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-931753518

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23.03.1995.
Datum posljednje obnove odobrenja: 29.01.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08. prosinca 2023.