

⌚ Bráni
počatiu a
môže
spôsobiť
potrat

✓ **Diane-35 tbl obd 3x21 (blis.AI/PVC)**

⦿ Vydať len
pri vážnych
diagnózach

Dispenza?ný protokol 2.B - hormonálna antikoncepcia

Interné údaje:

Dátum ostatnej revízie: **2019-06-18 11:47:47**

Interné číslo záznamu: **1808**

Registračné informácie:

Aplikačná forma: **obalené tablety**

Registračné číslo
produktu: **17/0154/84-CS**

Kód štátnej autority
(ŠÚKL): **87739**

ATC klasifikácia III.
stupňa: **HLG03H - Antiandrogény**

ATC klasifikácia IV.
stupňa: **HLG03HB - Antiandrogény a estrogény**

Stav: **✓ Aktívny**

Výdaj: **★ Viazaný**

V SR od: **06/1984**

Cena orientačne [€]:

Súhrn charakteristických vlastností lieku [SPC]:

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Diane-35

2,0 mg/ 0,035 mg obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

21 obalených tabliet obsahujúcich kombináciu hormónov:

Každá obalená tableta obsahuje: 2,0 mg cyproterónacetátu a 0,035 mg etinylestradiolu .

Pomocné látky so známym účinkom: - laktóza 31,12 mg

- sacharóza 19,37 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta.

Tableta je béžovej farby, okrúhla, s vypuklými stranami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

- **Terapeutické indikácie**

Liečba stredne závažného až závažného androgén-dependentného akné (so seboreou alebo bez nej) a/alebo hirsutizmu u žien v reprodukčnom veku.

Diane-35 sa má používať na liečbu akné iba po zlyhaní lokálnej liečby alebo systémovej antibiotickej liečby.

Kedže Diane-35 je tiež hormonálna antikoncepcia, nemá sa používať v kombinácii s inými hormonálnymi antikoncepciami (pozri časť 4.3).

- **Dávkovanie a spôsob podávania**

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Dávkovanie

Ako užívať Diane-35

Diane-35 sa má užívať pravidelne, aby sa dosiahla terapeutická účinnosť a požadovaná antikoncepcná ochrana. Predtým používaná hormonálna antikoncepcia sa má vysadiť. Dávkovacia schéma Diane-35 je podobná zvyčajnému režimu väčšiny kombinovaných perorálnych antikoncepcií. Musia sa preto dodržiavať rovnaké pravidlá podávania. Pri správnom užívaní perorálnej kombinovanej antikoncepcie je miera zlyhania asi 1 % ročne. Nepravidelné užívanie Diane-35 môže vyvolať medzimenštruačné krvácanie a môže zhoršiť terapeutickú a kontraseptívnu spoľahlivosť.

Tablety sa musia užívať v naznačenom poradí každý deň v približne rovnakom čase. Zapíjajú sa podľa potreby tekutinou. Počas 21 po sebe nasledujúcich dní sa užíva 1 tableta denne. Užívanie z nového balenia sa začína po sedemdňovom intervale bez užívania tabliet, počas ktorého zvyčajne dôjde ku krvácaniu z vysadenia. Krvácanie zvyčajne začne za 2-3 dni po užití poslednej tablety a nemusí skončiť pred začatím užívania z ďalšieho balenia.

Ako začať užívanie Diane-35

- *Ak sa predtým hormonálna antikoncepcia nepoužila (v predchádzajúcom mesiaci)*

Užívanie tabliet sa začne v prvý deň prirodzeného cyklu ženy (t.j. v prvý deň jej menštruačného krvácania). Z začať možno i na 2-5. deň, ale počas prvých sedem dní prvého cyklu sa odporúča naviac použiť bariérovú metódu antikoncepcie.

- *Prechod z inej kombinovanej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia/COC, vaginálne teliesko alebo transdermálna náplasť)*

Ženy majú začať užívanie Diane-35 najlepšie hneď v nasledujúci deň po užití poslednej aktívnej tablety (posledná tableta obsahujúca liečivá) predchádzajúcej kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Najneskôr však v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo po období užívania placebo tabliet predchádzajúcej kombinovanej perorálnej antikoncepcie. V prípade, že používali vaginálne teliesko alebo transdermálnu náplasť, ženy majú začať užívanie Diane-35 najlepšie v deň odstránenia posledného telieska alebo náplasti z balenia daného cyklu, no najneskôr v deň, kedy sa má vykonať ich ďalšia aplikácia.

- *Prechod z antikoncepčnej metódy obsahujúcej iba gestagén („minipilulka“, injekcia, implantát) alebo z vnútromaternicového systému uvoľňujúceho gestagén (IUS)*

Z „minipilulky“ („minitabletky“) môže žena prejsť na užívanie Diane-35 kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň jeho vyňatia, z injekcií v deň, kedy sa má aplikovať ďalšia injekcia), ale vo všetkých týchto prípadoch je potrebné odporučiť, aby počas prvých sedem dní užívania Diane-35 používala naviac bariérovú metódu antikoncepcie.

- *Užívanie po potrate v prvom trimestri*

Žena môže začať užívať tablety okamžite. Ak tak urobí, nie sú potrebné ďalšie kontraceptívne opatrenia.

- *Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri*

Ženy v období laktácie, pozri časť 4.6.

Žene sa má odporučiť, aby začala užívanie medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Ak začne s užívaním neskôr, má sa jej odporučiť, aby použila naviac bariérovú metódu antikoncepcie počas prvých sedem dní užívania tabliet. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, je potrebné pred začiatkom užívania Diane-35 vylúčiť graviditu alebo žena musí počkať na prvé menštruačné

krvácanie.

Postup pri vynechaní tablety

Ak sa užitie tablety oneskorí o **menej ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana nie je narušená. Tableta sa musí užiť okamžite, len čo si žena chybu uvedomí, a ďalšia tableta sa potom užije v zvyčajnom čase.

Ak sa užitie tablety oneskorí o **viac ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana sa môže znížiť.

Ďalšie opatrenia sa potom môžu riadiť nasledovnými dvoma základnými pravidlami:

- Užívanie tabliet sa nesmie nikdy prerušiť na čas dlhší ako sedem dní.
- Na dosiahnutie zodpovedajúcej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ovária je potrebné nepretržité sedemdňové užívanie tabliet.

V súlade s týmito pravidlami sa v bežnej praxi môžu poskytnúť nasledovné odporúčania:

- 1. týždeň

Žena musí užiť poslednú vynechanú tabletu okamžite, ako si to uvedomí, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom sa pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Navyše je potrebné používať v nasledujúcich siedmich dňoch bariérovú metódu antikoncepcie ako je napr. kondóm. Ak došlo v predchádzajúcich siedmich dňoch k pohlavnému styku, je potrebné uvážiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím to bolo bližšie k pravidelnému intervalu bez užívania tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

- 2. týždeň

Žena musí užiť poslednú vynechanú tabletu okamžite, ako si to uvedomí, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom sa pokračuje v užívaní tabliet v zvyčajnom čase. Ak žena užívala tablety pravidelne počas siedmich dní pred prvou vynechanou tabletou, ďalšie antikoncepčné opatrenia nie sú potrebné. Ak to tak nie je, alebo ak žena vynechala viac ako jednu tabletu, je potrebné odporučiť ďalšie antikoncepčné opatrenia počas siedmich dní.

- 3. týždeň

Vzhľadom na to, že sa blíži interval bez užívania tabliet, hrozí veľké nebezpečenstvo zníženia spoľahlivosti antikoncepcie. Aj tak však možno upravením schémy užívania predísť zníženiu antikoncepčnej ochrany. Ak sa pacientka bude riadiť niektorým z

dvoch nasledovných možných postupov, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia za predpokladu, že počas siedmich dní pred vynechaním prvej tablety užila všetky tablety správne. Ak tomu tak nie je, musí žena zvoliť prvú z nasledujúcich dvoch možností a použiť navyše ďalšie antikoncepčné opatrenia počas nasledujúcich siedmich dní.

1. Žena musí užiť poslednú vynechanú tabletu okamžite ako si to uvedomí, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. S užívaním tabliet z nasledujúceho balenia musí začať hneď po doužívaní predchádzajúceho balenia, t.j. medzi baleniami nie je žiadna prestávka. Krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne dostaví až po využívaní druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo intermenštruačné krvácanie.
2. Žene možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie tabliet zo súčasne používaného balenia. Tým vznikne interval najviac siedmich dní bez užívania tabliet vrátane dní, kedy sa tablety vynechali a nasleduje užívanie tabliet z ďalšieho balenia.

Ak žena zabudne užiť tabletu a nasledovne sa nedostaví krvácanie z vysadenia v prvom normálnom intervale bez užívania tabliet, je potrebné zvážiť, či žena nie je gravidná.

Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažných gastrointestinálnych porúch môže byť absorpcia liečiv neúplná a má sa navyše použiť nehormonálna metóda antikoncepcie.

Ak počas 3-4 hodín po užití tablety dôjde ku vracaniu, možno aplikovať postup pri vynechaní tablety, ako je uvedený v časti „Postup pri vynechaní obalenej tablety“. Ak žena nechce meniť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť tabletu(y), ktorú si zoberie z iného balenia.

Trvanie používania

Čas do zmiernenia symptómov je najmenej tri mesiace. Ošetrojúci lekár má pravidelne vyhodnocovať potrebu pokračovania v liečbe.

Dĺžka užívania závisí od závažnosti symptómov androgenizácie a ich reakcie na liečbu. Vo všeobecnosti má liečba prebiehať niekoľko mesiacov. Akné a seborea zvyčajne ustúpia skôr ako hirsutizmus alebo alopecia.

Po ústupe príznakov sa odporúča užívať Diane-35 ešte najmenej ďalšie 3-4 cykly. Ak

dôjde k recidíve týždne alebo mesiace po ukončení užívania tabliet, môže sa liečba Diane-35 opäť obnoviť. V prípade opätovného nasadenia Diane-35 (po 4 týždňoch alebo po dlhšom intervale bez užívania tabliet) sa má zvážiť zvýšené riziko venózne tromboembólie (VTE) (pozri časť 4.4).

Dodatočné informácie o osobitných populáciách

Pediatrická populácia

Diane-35 je indikovaná až po menarché.

Staršie ženy

Nevzťahuje sa. Diane-35 nie je určená pre použitie u žien po menopauze.

Ženy s poruchou funkcie pečene

Diane-35 je kontraindikovaná u žien so závažným ochorením pečene, až do návratu pečenevých funkcií na referenčné hodnoty (pozri tiež časť 4.3).

Ženy s poruchou funkcie obličiek

Použitie lieku Diane-35 sa neposudzovalo u žien s poruchou funkcie obličiek. Dostupné údaje nenaznačujú potrebu zmeny liečby.

4.3 Kontraindikácie

Lieky obsahujúce kombináciu estrogén/gestagén nemožno užívať pri výskyte niektorého z nižšie uvedených stavov. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví v priebehu ich užívania prvý raz, užívanie sa musí okamžite ukončiť.

- Súbežné používanie s inou hormonálnou antikoncepciou (pozri časť 4.1).
- Venózna trombóza prítomná v súčasnosti alebo v anamnéze (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia).
- Arteriálna trombóza prítomná v súčasnosti alebo v anamnéze (napr. infarkt myokardu) alebo prodromálne stavy (napr. *angina pectoris* a prechodný ischemický záchvat).
- Cerebrovaskulárna príhoda prítomná v súčasnosti alebo v anamnéze.
- Vysoké riziko žilovej alebo tepnovej trombózy (pozri „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).
- Prítomnosť závažných alebo viacerých rizikových faktorov pre vznik žilovej alebo tepnovej trombózy (pozri časť 4.4), ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnymi symptómami,
 - závažná hypertenzia,

- závažná dyslipoproteinémia.
- Dedičná alebo získaná predispozícia na žilovú alebo tepnovú trombózu, ako napríklad rezistencia na aktivovaný proteín C (APC), nedostatok antitrombínu-III, nedostatok proteínu C, nedostatok proteínu S, hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulum).
- Migréna s fokálnymi neurologickými symptómami v anamnéze.
- Pankreatitída spojená so závažnou hypertriglyceridémiou v súčasnosti alebo v anamnéze.
- Závažné ochorenie pečene, práve prebiehajúce alebo v anamnéze, až do návratu hodnôt pečeňových funkcií na referenčné hodnoty.
- Výskyt pečeňových nádorov v súčasnosti alebo v anamnéze (benígne alebo malígne).
- Diagnostikované malignity (napr. genitálnych orgánov alebo prsníka), rastovo ovplyvniteľné pohlavnými steroidmi alebo podozrenia na ne.
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou.
- Gravidita alebo podozrenie na ňu.
- Laktácia.
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Diane-35 nie je určená na liečbu mužov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Klinické a epidemiologické skúsenosti s kombináciami estrogén/gestagén, akou je Diane-35, sú prednostne založené najmä na kombinovanej perorálnej antikoncepcii. Preto nasledovné upozornenia, ktoré platia pri používaní kombinovaných perorálnych antikoncepcií sa vzťahujú aj na Diane-35.

Diane-35 obsahuje gestagén cyproterónacetát a estrogén etinylestradiol a podáva sa počas 21 dní mesačného cyklu. Má podobné zloženie ako kombinovaná perorálna antikoncepcia (COC).

Trvanie používania

Čas do ustúpenia symptómov je najmenej tri mesiace. Ošetrojúci lekár má pravidelne vyhodnocovať potrebu pokračovania v liečbe (pozri časť 4.2).

Upozornenia

Ak sa vyskytnú ktorékoľvek zo stavov/rizikových faktorov uvedených nižšie, u každej ženy je potrebné individuálne zvážiť prínos používania Diane-35 v porovnaní s možnými rizikami a tieto riziká s ňou prediskutovať predtým, než sa rozhodne začať používať Diane-35. Ak dôjde k zhoršeniu, exacerbácii alebo prvému prejavu ľubovoľného z týchto stavov alebo rizikových faktorov, žena má kontaktovať svojho lekára. Lekár má potom rozhodnúť, či sa má prerušiť používanie Diane-35.

- **Poruchy krvného obehu**

- Užívanie Diane-35 prináša v porovnaní s jej nepoužívaním zvýšené riziko žilovej tromboembólie (VTE). Zvýšené riziko VTE je najvyššie počas prvého roka, kedy žena začne užívať Diane-35, alebo pri obnovení alebo zmene liečby po nepoužívaní tohto lieku po dobu najmenej jedného mesiaca. Žilová tromboembólia môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.
- Epidemiologické štúdie preukázali, že miera výskytu VTE je 1,5- až 2-krát vyššia u používateľiek Diane-35 než u používateľiek kombinovanej perorálnej antikoncepcie (COC) obsahujúcej levonorgestrel a môže predstavovať podobné riziko ako v prípade COC obsahujúcej dezogestrel/gestodén/drospirenón.
- Medzi používateľkami Diane-35 môžu pravdepodobne byť aj pacientky s jednoznačne zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom, napríklad v súvislosti so syndrómom polycystických vaječníkov.
- Epidemiologické štúdie taktiež spájajú používanie hormonálnej antikoncepcie so zvýšeným rizikom arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu, prechodný ischemický záchvat).
- U používateľiek hormonálnej antikoncepcie bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečňových, mezenterických, obličkových, mozgových alebo sietnicových žilách a tepnách.
- Symptómami žilovej a tepnovej trombózy alebo cievnej mozgovej príhody môžu byť: neobvyklá jednostranná bolesť a/alebo opuch nohy, náhla silná bolesť v hrudi, bez ohľadu na to, či vyžaruje do ľavého ramena, náhla dýchavičnosť, náhly kašeľ, akákoľvek neobvyklá, silná, dlhodobá bolesť hlavy, náhla čiastočná alebo úplná strata zraku, diplopia, nezrozumiteľná reč alebo afázia, strata rovnováhy, kolaps s ložiskovým záchvatom alebo bez neho, slabosť alebo veľmi značná strata citlivosti náhle postihujúca jednu stranu alebo jednu časť tela, motorické poruchy, „akútna“ bolesť brucha
- Riziko vzniku žilovej tromboembólie zvyšujú:
 - zvyšujúci sa vek,
 - fajčenie (so silným fajčením a zvyšujúcim sa vekom sa riziko ďalej zvyšuje, najmä u žien vo veku nad 35 rokov. Ženám vo veku nad 35 rokov sa má dôrazne

odporučiť, aby nefajčili, ak chcú užívať Diane-35),

- pozitívna rodinná anamnéza (t. j. žilová tromboembólia u niektorého súrodenca alebo rodiča v pomerne mladom veku). Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej hormonálnej antikoncepcie vyšetriť odborný lekár,

- dlhšia imobilizácia, veľký chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo veľký úraz. V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie (v prípade plánovaných chirurgických zákrokov najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom zotavení. Ak sa používanie Diane-35 nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.

- obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m^2).

- Riziko tepnových tromboembolických komplikácií alebo cievnej mozgovej príhody zvyšujú:

- zvyšujúci sa vek,

- fajčenie (so silným fajčením a zvyšujúcim sa vekom sa riziko ďalej zvyšuje, najmä u žien vo veku nad 35 rokov. Ženám vo veku nad 35 rokov sa má dôrazne odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať Diane-35),

- dyslipoproteinémia,

- obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m^2),

- hypertenzia,

- migréna,

- ochorenie srdcovej chlopne,

- atriálna fibrilácia,

- pozitívna rodinná anamnéza (tepnová trombóza u niektorého súrodenca alebo rodiča v pomerne mladom veku). Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej hormonálnej antikoncepcie vyšetriť odborný lekár.

- Medzi ďalšie ochorenia, ktoré sa spájajú s nežiaducimi účinkami na krvný obeh, patria diabetes mellitus, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (napr. Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia.

- Musí sa zvážiť zvýšené riziko tromboembólie v šestonedelí (informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).
- Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania Diane-35 (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité ukončenie používania Diane-35.

Ženám používajúcim Diane-35 sa má obzvlášť zdôrazniť, aby v prípade výskytu možných symptómov trombózy kontaktovali svojho lekára. Pri podozrení na trombózu alebo po jej potvrdení sa musí ukončiť používanie Diane-35. Z dôvodu teratogénnych účinkov antikoagulačnej liečby (kumaríny) sa má nasadiť vhodná antikoncepcia.

Nie je jednotný názor na možnú úlohu varikózných žíl a povrchovej tromboflebitídy pri venózne tromboembólíi.

Musí sa vziať do úvahy zvýšené riziko tromboembólie v šestonedelí (pozri časť 4.6).

Medzi ďalšie ochorenia, ktoré sa spájajú s nežiaducimi cirkulačnými príhodami patrí diabetes mellitus, syndróm polycystických ovárií, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenia čriev (Crohnova choroba alebo colitis ulcerosa) a kosáčikovitá anémia.

Dôvodom na okamžité prerušenie užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie môže byť zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény (čo môže byť predzvesťou cerebrovaskulárnej príhody).

Biochemickými faktormi, ktoré môžu indikovať hereditárnu alebo získanú predispozíciu na venóznou alebo arteriálnu trombózu sú: rezistencia na aktivovaný proteín C (Aktivovaný Proteín C=APC), hyperhomocysteinémia, deficit antitrombínu III, deficit proteínu C, deficit proteínu S, antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulancium).

Pri posudzovaní pomeru rizika a prínosu musí lekár vziať do úvahy, že adekvátna liečba týchto stavov môže znížiť riziko trombózy a že riziko spojené s graviditou je vyššie ako riziko spojené s užívaním nízкодávkovanej (menej ako 0,05 mg etinylestradiolu) kombinovanej perorálnej antikoncepcie.

- Nádory

Najvýznamnejším rizikovým faktorom pre vznik rakoviny krčka maternice je pretrvávajúca infekcia ľudským papilomavírusom (HPV). Niektoré epidemiologické štúdie poukázali na to, že k tomuto zvýšenému riziku môže ďalej prispieť dlhodobé užívanie kombinovanej perorálnej antikoncepcie, naďalej však pretrváva rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa tieto nálezy dajú pripísať napríklad cervikálnemu

skríningu a sexuálnemu správaniu, vrátane používania bariérovej antikoncepcie.

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko ($RR=1,24$) rakoviny prsníka počas užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie.

Zvýšené riziko postupne klesá v období 10 rokov po ukončení užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali kombinovanú perorálnu antikoncepciu je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou, biologickým účinkom kombinovanej perorálnej antikoncepcie alebo kombináciou oboch faktorov. Rakovina prsníka diagnostikovaná u užívateľiek býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré kombinovanú perorálnu antikoncepciu nikdy neužívali.

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich kombinovanú perorálnu antikoncepciu vyskytli benígne a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu silných bolestí v nadbruší, zväčšenia pečene alebo príznakov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich kombinovanú perorálnu antikoncepciu sa v diferenciálnej diagnóze musí uvažovať o nádore pečene.

Malignity môžu byť život ohrozujúce a môžu mať fatálne následky.

Dalšie stavy

U žien, ktoré majú hypertriglyceridémiu alebo ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze sa v priebehu užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie môže zvýšiť riziko pankreatitídy.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich kombinovanú perorálnu antikoncepciu alebo Diane-35 zaznamenalo mierne zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Ak sa však v priebehu užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie rozvinie trvalá klinicky signifikantná hypertenzia, je lepšie, keď lekár v rámci opatrnosti kombinovanú perorálnu antikoncepciu vysadí a lieči hypertenziu. Ak lekár uzná za vhodné, je možné kombinovanú perorálnu antikoncepciu znovu nasadiť po dosiahnutí normálnych hodnôt krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

O zhoršení alebo prvom prejave nasledovných stavov sa hovorí v súvislosti s graviditou a užívaním kombinovanej perorálnej antikoncepcie, ale preukázanie súvislosti s kombinovanou perorálnou antikoncepciou je nepresvedčivé: žltáčka

a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, tvorba žlčových kameňov, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

U žien s hereditárnym angioedémom môže podávanie exogénnych estrogénov vyvolať alebo zhoršiť jeho symptómy.

Prerušenie užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie môže byť nevyhnutné pri akútnych a chronických poruchách pečňových funkcií až do času, kým sa markery pečňových funkcií vrátia na referenčné hodnoty. Prerušenie užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie takisto vyžaduje recidíva cholestatickej žltacky, ktorá sa prvý raz objavila v gravidite alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov.

Napriek tomu, že kombinovaná perorálna antikoncepcia môže mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz, že je u diabetičiek, užívajúcich nízкодávkové (menej ako 0,05 mg etinylestradiolu) COC nutné zmeniť terapeutický režim pre diabetes. V každom prípade sa však diabetičky užívajúce COC musia starostlivo sledovať.

S užívaním COC môže mať súvislosť Crohnova choroba a ulcerózna kolitída.

Niekedy sa môže objaviť chloazma a to najmä u žien, ktoré majú v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, ktoré majú predispozíciu na vznik chloazmy, sa počas užívania COC majú vyhýbať slneniu a expozícii ultrafialovému žiareniu.

U žien s hirsutizmom, ktorého symptómy sa objavili nedávno alebo sa výrazne vystupňovali, sa musí príčina (nádor, produkujúci androgény, porucha nadobličkového enzýmu) objasniť diferenciálnou diagnózou.

Každá obalená tableta tohto lieku obsahuje 31,12 mg laktózy v jednej tablete. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Každá tableta tohoto lieku obsahuje 19,37 mg sacharózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Lekárske vyšetrenia/konzultácie

Pred prvým alebo opakovaným začatím užívania Diane-35 je potrebné posúdiť celú

anamnézu pacientky a vykonať lekárske vyšetrenie s ohľadom na kontraindikácie (časť 4.3.) a upozornenia (časť Varovania). Vyšetrenie sa musí v priebehu užívania Diane-35 pravidelne opakovať. Pravidelné lekárske posudzovanie je dôležité aj z toho dôvodu, že kontraindikácie (napr. tranzitórny ischemický atak atď.) alebo rizikové faktory (napr. rodinná anamnéza venóznej alebo arteriálnej trombózy) sa môžu prejaviť po prvý raz v priebehu užívania Diane-35. Frekvencia a povaha týchto vyšetrení sa má zakladať na štandardných postupoch a byť žene individuálne prispôsobená, ale všeobecne má zahŕňať predovšetkým vyšetrenie krvného tlaku, prsníkov, brucha a panvových orgánov vrátane cervikálnej cytológie.

Ženu je potrebné poučiť, že lieky ako je Diane-35 nechránia pred infekciou HIV (AIDS) ani ďalšími pohlavne prenášanými chorobami.

Zníženie účinnosti

Antikoncepčná účinnosť Diane-35 sa môže znížiť, v prípade vynechania tablety (pozri časť 4.2 „Postup pri vynechaní tablety“.), v prípade gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2. „Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí“) alebo ak sa súčasne užívajú ďalšie lieky (pozri časť 4.5. „Liekové a iné interakcie“).

Zníženie kontroly cyklu

Pri užívaní kombinácií estrogén/gestagén sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo intermenštruačné krvácanie), a to predovšetkým počas prvých mesiacov užívania. Z tohto dôvodu má vyhodnocovanie príčin nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne troch cyklov.

Ak nepravidelné krvácanie pretrváva alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, potom sa má zvážiť možnosť nehormonálnej príčiny a majú sa vykonať zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Môžu zahŕňať aj kyretáž.

U niektorých žien nemusí dôjsť počas intervalu bez užívania tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užíva podľa pokynov popísaných v časti 4.2. „Dávkovanie a spôsob podávania“, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však COC neužívalo pred prvým vynechaným krvácaním pravidelne, alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dva razy, je potrebné pred ďalším užívaním COC vylúčiť graviditu.

Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, laponskej deficiencie laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

- Účinky ďalších liekov na užívanie Diane-35

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liečivami, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany.

Manažment

Indukcia enzýmov sa môže pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne dosiahnutá do niekoľkých týždňov. Počas 4 týždňov od ukončenia liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávať.

Krátkodobá liečba

Ženy užívajúce liečivá indukujúce enzýmy musia dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepcnej ochrany. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby a počas 28 dní od jej ukončenia. Ak súbežné podávanie lieku trvá aj po využívaní tabliet z blistrového balenia COC, užívanie z ďalšieho balenia COC sa musí začať bez zvyčajného intervalu bez užívania tabliet.

Dlhodobá liečba

Ženám dlhodobo užívajúcim liečivá indukujúce pečňové enzýmy sa odporúča iná, spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

- *Látky, ktoré zvyšujú klírens Diane-35 (účinnosť Diane-35 znížená indukciou enzýmov) napr.:*

Barbituráty, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a liečivá určené k liečbe HIV ako ritonavir, nevirapín a efavirenz a pravdepodobne aj felbamát, grizeofulvín, oxkarbazepín, topiramát a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

- *Látky s premenlivým vplyvom na klírens Diane-35*

Mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi, môže v prípade súbežného podávania s Diane-35 zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénov. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch

klinicky významný.

Z toho dôvodu je nevyhnutné oboznámiť sa so súhrnom charakteristických vlastností súbežne podávaného HIV/HCV lieku, aby sa identifikovali možné interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade pochybností má žena liečená inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcnej ochrany.

- Účinky kombinácie estrogénov/gestagénov na užívanie iných liekov

Lieky obsahujúce kombináciu estrogén/gestagén môžu ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Teda môžu ich koncentrácie v plazme a tkanivách buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

Ďalšie možné interakcie

- Laboratórne vyšetrenia

Užívanie liekov ako je Diane-35 môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórnych testov, vrátane biochemických parametrov pečňových, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických hladín proteínov (väzbových) napr. globulín viažuci kortikosteroidy a lipid/lipoproteínovej frakcie, parametre metabolizmu sacharidov a parametre koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórnych hodnôt.

Poznámka: je potrebné sa oboznámiť s odbornými informáciami o súčasne podávaných liekoch, aby sa mohli identifikovať potenciálne interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Podávanie Diane-35 nie je v gravidite indikované. Ak dôjde počas liečby Diane-35 ku gravidite, ďalšie podávanie lieku sa musí ukončiť (pozri časť 5.3).

Dojčenie

V období laktácie je podávanie Diane-35 kontraindikované. Cyproterónacetát prechádza do mlieka dojčiacich žien. Novorodenec dostane materským mliekom asi 0,2 % dávky podanej matke, čo predstavuje asi 1 µg/kg. Novorodenec môže materským mliekom dostať 0,02 % dennej dávky etinylestradiolu, podanej matke.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne skúšania o vplyve na schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientok, ktoré užívali Diane-35 sa nepozoroval vplyv lieku na schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

• Nežiaduce účinky

- U všetkých žien používajúcich Diane-35 existuje zvýšené riziko tromboembólie (pozri časť 4.4).

Iné nežiaduce účinky, ktoré sa hlásili u užívateľiek COC, no u ktorých sa súvislosť s užívaním nepotvrdila ani nevyvrátila sú:

Trieda orgánových systémov	Časté (>1/100, <1/10)	Menej časté (>1/1 000, <1/100)	Zriedkavé (>1/10 000, <1/1 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy oka			neznášanlivosť očných šošoviek	
Poruchy ciev			tromboembólia	zvýšenie krvného tlaku
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, bolesť brucha	vracanie, hnačka		
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie hmotnosti		zníženie hmotnosti	
Poruchy metabolizmu a výživy		zadržiavanie tekutín		