



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Diane-35[®], obložena tableta, 2 mg/0,035 mg

Pakovanje: blister, 1x21 obložena tableta

1.BAYER WEIMAR GMBH & CO.KG

Proizvođač: **2.BAYER PHARMA AG**

1. Doebereinerstrasse 20, Weimar, Nemačka

Adresa: **2. Muellerstasse 178, Berlin, Nemačka**

Podnosilac zahteva: **BAYER D.O.O. BEOGRAD**

Adresa: **Omladinskih brigada 88b, Beograd**

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Diane-35[®], 2 mg/0,035 mg, obložene tablete

INN: ciproteron, etinilestradiol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat, saharoza.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Okrugle, bikonveksne, šećerom obložene tablete, svetložutosmeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje umerenih do teških oblika akni povezanih sa osetljivošću na androgene (sa ili bez seboreje) i/ili hirzutizma, kod žena u reproduktivnom periodu.

Za lečenje akni, Diane-35 treba da se primenjuju samo nakon neuspeha lokalne terapije lečenje ili sistemskog lečenja antibioticima.

S obzirom na to da je lek Diane-35 takođe i hormonski kontraceptiv, ne treba da se koristi u kombinaciji sa drugim kontraceptivima (vidite odeljak 4.3).

4.2. Doziranje i način primene

Način primene

Oralna upotreba.

Režim doziranja

Lek Diane-35 inhibira ovulaciju i na taj način sprečava začeće. Stoga, pacijentkinje koje koriste lek Diane-35 ne treba da koriste dodatnu hormonsku kontracepciju kako ne bi bile izložene previsokoj dozi hormona, a nije neophodno za efikasnost kontracepcije.

Prvi ciklus terapije: jedna tableta dnevno tokom 21 dana, počevši od prvog dana menstrualnog ciklusa (prvi dan menstruacije je prvi dan ciklusa).

Sledeći ciklusi: svaki sledeći ciklus se započinje nakon sedmodnevne pauze u odnosu na prethodni ciklus.

Napomene:

Kada se lek Diane-35 koristi i za kontracepciju važno je da se strogo pridržavate gore navedenih uputstava. Ukoliko u toku sedmodnevne pauze ne dođe do krvarenja, neophodno je isključiti trudnoću pre nego što se počne sa primenom sledećeg pakovanja – kutije/blistera.

Kada se prelazi sa oralnih kontraceptiva i oslanja na kontraceptivno dejstvo leka Diane-35, potrebno je strogo poštovati uputstva navedena u nastavku:

Prelazak sa 21-dnevnih kombinovanih oralnih kontraceptiva:

Prvu tabletu leka Diane-35 treba uzeti odmah prvog dana nakon završetka upotrebe prethodnog oralnog kontraceptiva. Nisu potrebne dodatne mere kontracepcije.

Prelaz sa 28-dnevnih kombinovanih oralnih kontraceptiva:

Uzimanje leka Diane-35 počinje nakon uzimanja poslednje aktivne tablete za kontracepciju (tableta koja sadrži hormone) iz pakovanja tableta koje se koriste svaki dan (eng. *every day pill*). Prva obložena tableta Diane-35 uzima se sledećeg dana. Nisu potrebne dodatne mere kontracepcije.

Prelazak sa kontraceptiva koji sadrže samo progestagene (POP, eng. progestogen-only pill):

Prva obložena tableta leka Diane-35 uzima se prvog dana krvarenja, čak i ako je tableta koja sadrži samo progestagen već uzeta istog dana. Nisu potrebne dodatne mere kontracepcije. Preostale progestagenske tablete treba baciti.

Primena nakon porođaja i posle abortusa:

Posle trudnoće, uzimanje leka Diane-35 počinje 21. dan posle vaginalnog porođaja, pod uslovom da je porodilja potpuno pokretna i da ne postoje postporođajne komplikacije. Dodatna kontraceptivna zaštita je potrebna u prvih 7 dana uzimanja leka. Pošto prva postpartalna ovulacija može da prethodi prvom krvarenju, u periodu između porođaja i početka uzimanja tablete za kontracepciju potrebno je da se koriste i dodatna kontraceptivna metoda. Dojenje je kontraindikovano tokom primene leka Diane-35. Diane-35 može da se uzima odmah nakon abortusa u prvom trimestru trudnoće, pri čemu nije potrebna dodatna kontraceptivna zaštita.

Dužina primene:

Vreme za koje dolazi do oslobađanja od simptoma je najmanje tri meseca. Lekar periodično treba da procenjuje da li je potrebno nastaviti lečenje.

Posebne okolnosti koje zahtevaju dodatne mere kontracepcije

Neppravilna primena: ukoliko se zakasni sa uzimanjem jedne obložene tablete, treba da se uzme što pre i ako se to učini u roku od 12 sati od vremena kada je trebalo da se uzme, kontraceptivna zaštita je održana. Ako je kašnjenje duže, potrebna je dodatna kontraceptivna zaštita. Samo poslednja propuštena tableta treba da se nadoknadi, dok prethodno propuštene tablete treba odbaciti i narednih 7 dana koristiti dodatne nehormonske metode kontracepcije (osim metode ritma i temperature), dok se ne uzme sledećih 7 tableta. Ukoliko je propuštena tableta (tablete) u poslednjih 7 dana, ne treba praviti pauzu između sledećeg pakovanja. U ovom slučaju, se ne očekuje obustavno krvarenje sve dok se ne završi drugo pakovanje. Može da dođe do probojnog krvarenja u toku uzimanja tableta ali ono nema klinički značaj. Ukoliko kod pacijentkinje ne dođe do krvarenja tokom pauze nakon završetka drugog pakovanja potrebno je da se, pre početka sledećeg pakovanja, ispita mogućnost nastanka trudnoće.

Gastrointestinalni poremećaji: povraćanje ili dijareja mogu da smanje efikasnost tableta za kontracepciju jer je sprečena potpuna resorpcija. Uzimanje tableta iz pakovanja koje se trenutno koristi treba nastaviti.

Potrebno je da se koriste dodatne nehormonske metode kontracepcije (osim metode ritma i temperature) u toku gastrointestinalnih poremećaja i još 7 dana nakon toga. Ukoliko nema dovoljno tableta za ovih 7 dana u pakovanju koje se trenutno koristi, treba započeti sa uzimanjem tableta iz sledećeg pakovanja bez pauze. U tom slučaju se ne očekuje krvarenje sve do završetka sledećeg pakovanja. Ukoliko kod korisnice ne dođe do krvarenja u pauzi posle drugog pakovanja tableta, potrebno je, pre nego što se počne sledeće pakovanje, ispitati mogućnost nastanka trudnoće. Ukoliko su gastrointestinalni poremećaji dugotrajni, potrebno je razmotriti druge metode kontracepcije.

Dodatne informacije za posebne populacije pacijenata

Deca i adolescenti

Primena leka Diane-35 je indikovana tek nakon menarhe.

Gerijatrijska populacija

Nije primenjivo. Primena leka Diane-35 nije indikovana nakon menopauze.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Lek Diane-35 je kontraindikovano kod žena sa teškim oboljenjima jetre, sve dok se vrednosti funkcije jetre ne vrate na normalu. Videti takođe odeljak 4.3.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Lek Diane-35 nije posebno ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu za korekcijom terapije kod ovih pacijenata.

4.3. Kontraindikacije

Lekovi koji sadrže kombinaciju estrogena/progestagena ne sme da se koriste u prisustvu bilo kojeg stanja koje je navedeno u nastavku. Ukoliko se bilo koje stanje pojavi po prvi put tokom njihove primene, potrebno je odmah prekinuti uzimanje leka.

- Istovremena primena sa drugim hormonskim kontraceptivima (videti odeljak 4.1)
- Postojeća ili prethodna venska tromboza (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- Postojeća ili prethodna arterijska tromboza (npr. infarkt miokarda) ili prodormalna stanja (npr. angina pectoris ili tranzitorni ishemijski atak)
- Postojeći ili prethodni cerebrovaskularni događaj
- Prisustvo jednog ozbiljnog ili više faktora rizika za vensku ili arterijsku trombozu (videti odeljak 4.4), kao što su:
 - dijabetes melitus sa vaskularnim simptomima
 - teška hipertenzija
 - teška dislipoproteinemija
- Nasledna ili stečena predispozicija za vensku ili arterijsku trombozu, kao rezistencija na aktiviranini protein C (APC), deficijencija antitrombina-III, deficijencija proteina C, deficijencija proteina S, hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna-antitela (antikardiolipinska-antitela, lupus antikoagulans)
- Migrena u anamnezi sa fokalnim neurološkim simptomima
- Prisustvo ili ranije postojanje teškog oboljenja jetre npr. aktivni virusni hepatitis i ozbiljna ciroza, sve

- dok se vrednosti funkciju jetre ne vrate na normalu
- Prisustvo ili ranije postojanje tumora jetre (benignih ili malignih)
 - Trenutno ili ranije postojanje karcinoma dojke
 - Potvrđena trudnoća ili sumnja na trudnoću (videti odeljak 4.6)
 - Dojenje (videti odeljak 4.6)
 - Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

Lek Diane-35 nije namenjena za primenu kod muškaraca.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Medicinski pregled

Pregled žene pre početka primene oralnih kontraceptiva (kao i nakog toga u redovnim intervalima) mora uključivati za svaku ženu pojedinačno ličnu i porodičnu anamnezu. Fizikalni pregled treba obaviti na osnovu ovog teksta i kontraindikacija (odeljak 4.3) i upozorenja (odeljak 4.4) za ovaj lek. Učestalost i priroda ovih ispitivanja treba da bude zasnovana na osnovu relevantnih vodiča i da budu prilagođena svakoj ženi pojedinačno. Pregled treba da uključuje merenje krvnog pritiska i ukoliko lekar proceni potrebnim, pregled dojki, abdomena i predela karlice, uključujući i cervikalnu histologiju.

Potrebno je isključiti mogućnost trudnoće pre početka primene leka.

Nedijagnostikovano vaginalno krvarenje za koje se sumnja da je povezano sa nekim poremećajem treba istražiti.

Upozorenja:

Lek Diane-35 se sastoji od progestagena ciproteronacetata i estrogena etinilestradiola i primenjuje se tokom 21 dana mesečnog ciklusa. Sastav je sličan sastavu kombinovanih oralnih kontraceptiva (KOK).

Dužina primene

Vreme za koje dolazi do smanjenja simptoma je najmanje tri meseca. Lekar periodično treba da procenjuje da li je potrebno nastaviti lečenje (videti odeljak 4.2).

Žene treba upozoriti da lek Diane-35 ne štiti od HIV infekcije (AIDS) i drugih polno prenosivih bolesti.

Stanja koja zahtevaju strogi medicinski nadzor

Ukoliko je bilo koje od ovih stanja/faktora rizika navedenih u nastavku prisutno, korist od primene leka Diane-35 treba da bude procenjena u odnosu na moguće rizike za svaku ženu pojedinačno i u razgovoru sa ženom, pre njene odluke o početku primene leka Diane-35. U slučaju pogoršanja, egzacerbacije ili prvog pojavljivanja bilo kojeg od ovih stanja ili faktora rizika, žena treba da se obrati svom lekaru. Lekar će odlučiti da li treba obustaviti primenu leka Diane-35.

- Dijabetes melitus sa blagim oštećenjem krvnih sudova ili blagom nefropatijom, retinopatijom ili neuropatijom
- Dobro kontrolisana hipertenzija tj. sistolni pritisak > 140 do 159 mm Hg ili dijastolni pritisak > 90 do 94 mm Hg (videti takođe odeljak 4.4 deo *Razlozi zbog kojih treba odmah obustaviti primenu leka Diane-35*)
- porfirija

- klinička depresija
- gojaznost
- migrena
- kardiovaskularne bolesti
- hloazma

Pacijenti koji u anamnezi imaju depresiju ili neko od gore navedenih stanja, treba da budu praćeni tokom primene leka Diane-35.

Razlozi zbog kojih odmah treba obustaviti primenu leka Diane-35

Kada se prestaje sa primenom oralnih kontraceptiva, ukoliko je potrebno, treba da se koriste nehormonske metode kontracepcije kako bi se osiguralo da je kontracepcijska zaštita održana, ako je potrebno.

1. Prva pojava ili pogoršanje migrenoznih glavobolja ili pojava neuobičajeno čestih ili jakih glavobolja
2. Nagli poremećaji vida ili sluha ili drugi poremećaji percepcije
3. Prvi znaci tromboze ili krvnog ugruška (npr. neuobičajeni bol ili oticanje noge/nogu, probadajući bolovi tokom disanja ili kašalj bez jasnog razloga). Osećaj bola i stezanja u grudima.
4. Šest nedelja pre elektivne hirurške intervencije (npr. abdomena, ortopedske operacije), bilo koje operacije nogu, medicinskog lečenja varikoznih vena ili produžene imobilizacije, npr. nakon nezgode ili operacije. Ne počinjati ponovo primenu sve dok se ne navrše dve nedelje potpune pokretljivosti. U slučaju hitnih operacija, obično je indicirana profilaktička terapija za sprečavanje tromboze npr. heparin primenjen supkutano.
5. Pojava žutice, hepatitisa, svraba po celom telu.
6. Značajan porast krvnog pritiska.
7. Pojava teške depresije.
8. Jak bol u gornjem delu abdomena ili uvećanje jetre.
9. Jasno pogoršanje stanja za koja se zna da se pogoršavaju tokom primene hormonskih kontraceptiva ili tokom trudnoće (videti odeljak 4.4 deo *Stanja koja se pogoršavaju tokom trudnoće ili tokom prethodne primene KOK pod Druga stanja*).
10. Trudnoća je razlog za trenutnu obustavu leka (videti odeljak 4.6)

Poremećaji cirkulacije

- Primena leka Diane-35 nosi povećan rizik od pojave venske tromboembolije (VTE), u odnosu na situaciju kada se ove vrste lekova ne primenjuju. Rizik od pojave VTE je najveći u prvoj godini u kojoj žena počinje da koristi Diane-35, ili kad se ponovo započinje sa primenom ili prelazi sa drugog hormonskog oralnog kontraceptiva na lek Diane-35 nakon perioda bez uzimanja pilula od najmanje jednog meseca. Venska tromboembolija može biti fatalna u 1-2% slučajeva.
- Epidemioške studije su pokazale da je učestalost pojave VTE 1,5 do 2 puta veća kod korisnica koje uzimaju lek Diane-35 nego kod korisnica koje uzimaju kombinovane oralne kontraceptive (KOK) koji sadrže levonorgestrel, i može biti slična riziku koji nosi primena KOK-a koji sadrže desogestrel/gestoden/drospirenolone.
- Postoji verovatnoća da grupa pacijentkinja koje koriste lek Diane-35 pati i od naslednog povećanog kardiovaskularnog rizika, koji npr. postoji kod sindroma policističnih jajnika.

- Epidemiološke studije takođe ukazuju na povezanost primene hormonskih kontraceptiva sa povećanim rizikom za nastanak arterijske tromboembolije (infarkt miokarda, tranzitorni ishemijski atak).
- Izuzetno retko je kod korisnica hormonskih kontraceptiva prijavljena pojava tromboze u drugim krvnim sudovima, npr. hepatičkim, mezenteričkim, renalnim, cerebralnim ili u arterijama i venama retine.
- Simptomi venske ili arterijske tromboze ili cerebrovaskularnog događaja uključuju: neuobičajan unilateralni bol u nozi i/ili otok noge; iznenadni jak bol u grudima, bilo da se širi kroz levu ruku ili ne; iznenadni nedostatak daha; iznenadni napad kašlja; neuobičajena, jaka, dugotrajna glavobolja; iznenadni delimični ili potpuni gubitak vida; diplopija; nerazgovetan govor ili afazija; vertigo; kolaps sa ili bez fokalnog epileptičnog napada; slabost ili veoma izražena utrnulost koja je iznenada pogodila jednu stranu ili jedan deo tela; poremećaje motoričkih funkcija, „akutni” abdomen.
- Rizik za nastanak venskih tromboembolijskih događaja raste sa:
 - godinama
 - pušenjem (kod žena koje su *teški* pušači i koje su starije, rizik dodatno raste, pogotovu kod žena koje imaju više od 35 godina. Ženama preko 35 godina se strogo savetuje da ne puše ukoliko žele da koriste Diane-35).
 - pozitivnom porodičnom anamnezom (npr. ukoliko je venska tromboembolija bila pristuna kod brata/sestre ili roditelja u relativno mladom uzrastu). Ukoliko se sumnja na naslednu predispoziciju, pre odluke o primeni bilo kojeg hormonskog kontraceptiva, žena se mora uputiti specijalisti radi saveta.
 - produženom imobilizacijom, velikim operacijama, bilo kojom operacijom nogu ili velikom traumom. U ovim situacijama se savetuje obustava primene (u slučaju elektivne operacije, najmanje četiri nedelje pre operacije) a ponovno uzimanje treba započeti posle dve nedelje od uspostavljanja kompletne pokretljivosti. Primenu antitrombotičke terapije treba uzeti u obzir ukoliko se primena leka Diane-35 nije obustavila unapred.
 - gojaznošću (indeks telesne mase veći od 30 kg/m²)

Ne postoji saglasnot o mogućoj ulozi proširenih vena i superficijalnog tromboflebitisa u nastajanju venske tromboembolije.

Rizik za nastanak arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog događaja raste sa:

- godinama
- pušenjem (kod žena koje su *teški* pušači i koje su starije, rizik dodatno raste, pogotovu kod žena koje imaju više od 35 godina. Ženama preko 35 godina se strogo savetuje da ne puše ukoliko žele da koriste Diane-35)
- dislipoproteinemijom
- gojaznošću (indeks telesne mase veći od 30 kg/m²)
- hipertenzijom
- migrenom
- prisustvom obolelih srčanih zalistaka
- atrijskom fibrilacijom
- pozitivnom porodičnom anamnezom (ukoliko je arterijska tromboza bila prisutna kod brata/sestre ili roditelja u relativno mladom uzrastu). Ukoliko se sumnja na naslednu predispoziciju, pre odluke o primeni bilo kojeg hormonskog kontraceptiva, žena se mora uputiti specijalisti radi saveta.

Druga medicinska stanja, koja su povezana sa neželjenim kardiovaskularnim događajima, uključuju: dijabetes melitus, sistemski eritemski lupus, hemolitički uremijski sindrom, hroničnu inflamatornu bolest creva (npr. Kronova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemiju srpastih ćelija.

Povećan rizik od tromboembolije nakon porođaja mora biti uzet u obzir (za informacije o trudnoći i laktaciji videti odeljak 4.6).

Povećana učestalost i jačina migrene tokom primene leka Diane-35 (što može biti rani simptom cerebrovaskularnog događaja) može biti razlog za trenutni prekid terapije lekom Diane-35.

Ženama koje koriste Diane-35 treba posebno naglasiti da se obrate svom lekaru u slučaju pojave mogućih simptoma tromboze. U slučaju sumnje ili potvrde tromboze, treba obustaviti primenu Diane-35. Treba primeniti odgovarajuću kontracepciju zbog teratogenosti antikoagulatne terapije (kumarini).

- Drugi faktori koji utiču na kardiovaskularne događaje

Populacija koje koriste lek Diane-35 za lečenje akni i umereno teškog hirzutizma verovatno uključuje osobe koje mogu imati nasledno povećan kardiovaskularni rizik, poput onog povezanog sa sindromom policističnih jajnika.

Biohemijski parametri koji mogu da ukazuju na naslednu ili stečenu predispoziciju za vensku ili arterijsku trombozu uključuju rezistenciju na aktivirani protein C (APC), hiperhomocisteinemiju, antitrombin-III-deficijenciju, deficijenciju proteina C, deficijenciju proteina S, antifosfolipidna antitela (antikardiolipinska antitela, lupus antikoagulant).

Kada se razmatra odnos korist/rizik, lekar treba da uzme u obzir da odgovarajuće lečenje stanja može da smanji pridružen rizik od nastajanja tromboze, kao i da je rizik povezan sa trudnoćom veći od rizika povezanog sa primenom kombinovanih oralnih kontraceptiva ili Diane-35.

Tumori

Poput mnogih drug steroida, pokazalo se da primena leka Diane-35 kada se daje u veoma visokim dozama i tokom većine životnog veka životinja, uzrokuje porast incidencije tumora, uključujući karcinom jetre kod pacova. Relevantnost ovih podataka za ljude nije poznata.

Brojne epidemiološke studije su ukazale na rizik od karcinoma jajnika, endometrijuma, grlića materice i dojki kod žena koje koriste kombinovane oralne kontraceptive. Dokazano je da visoko-dozni kombinovani oralni kontraceptivi pružaju značajnu zaštitu od karcinoma jajnika i endometrijuma. Međutim, nije jasno da li nisko-dozni KOK ili Diane-35 imaju zaštitni efekat istog stepena.

- Karcinom dojke

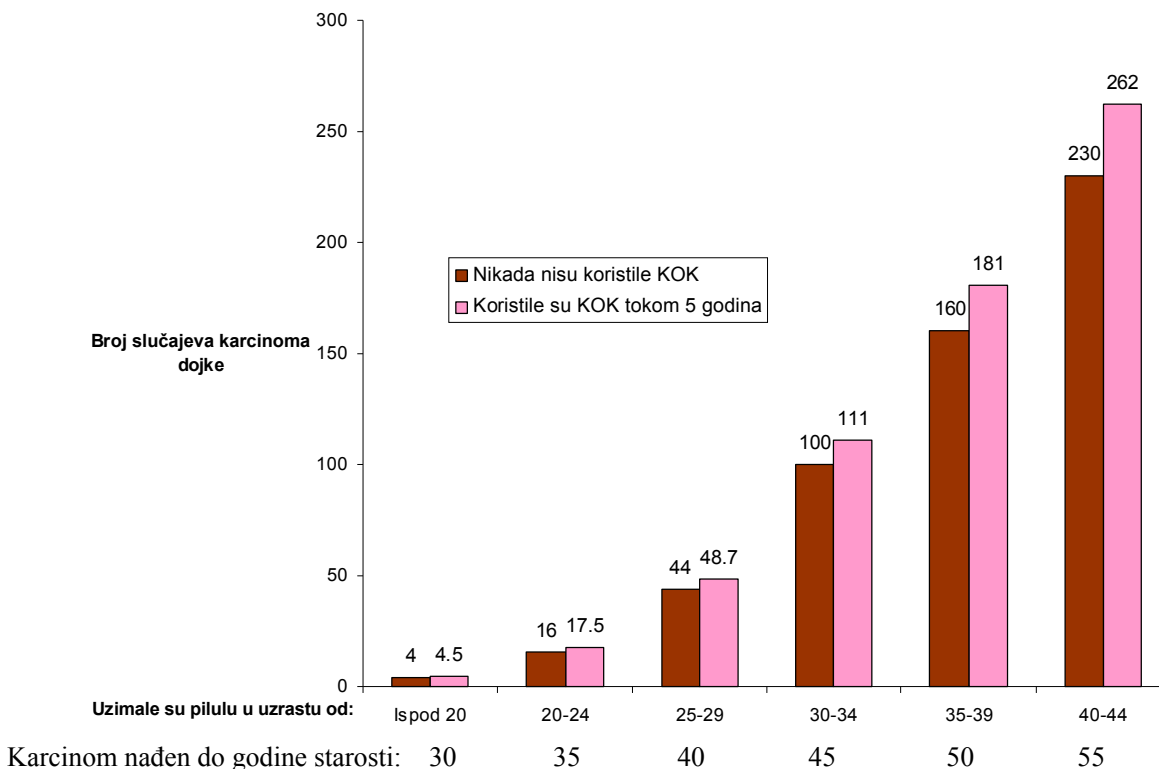
Meta analiza 54 epidemiološke studije pokazuje da postoji blago povećan relativni rizik (RR=1,24) od pojave karcinoma dojke kod žena koje trenutno koriste kombinovane oralne kontraceptive. Opisani model povećanog rizika može biti posledica ranije dijagnostikovanog karcinoma dojke kod pacijentkinja koje koriste kombinovane oralne kontraceptive (KOK), biološkog efekta kombinovanih oralnih kontraceptiva ili kombinacije ova dva faktora. Dodatne dijagnoze karcinoma dojke kod korisnica KOK-a koje ih trenutno koriste ili kod žena koje su ih koristile u poslednjih 10 godina češće su nego kod žena koje nikada nisu koristile kombinovane oralne kontraceptive.

Karcinomi dojke retki su kod žena mlađih od 40 godina, bez obzira da li uzimaju kombinovane oralne kontraceptive ili ne. Bez obzira što ovaj rizik raste sa godinama, povećani broj dijagnostikovanih karcinoma dojke kod korisnica koje trenutno upotrebljavaju ili su donedavno koristile kombinovane oralne kontraceptive, mali je u poređenju sa ukupnim rizikom od nastanka karcinoma dojke (pogledajte grafikon, *Slika 1*).

Najvažniji faktor rizika za pojavu karcinoma dojke kod žena koje koriste kombinovane oralne kontraceptive je životno doba u kojoj prestaju da ih koriste. Što kasnije žena prestane da koristi kombinovane oralne kontraceptive to je veći broj dijagnostikovanih karcinoma dojke. Ukupna dužina upotrebe od manje je važnosti, a povećani rizik postepeno opada tokom 10 godina nakon prestanka uzimanja kombinovanih oralnih kontraceptiva, tako da 10 godina nakon prestanka uzimanja kombinovanih oralnih kontraceptiva rizik, čini se, više nije povećan.

Korisnicama je potrebno da se objasni mogućnost postojanja povećanog rizika od pojave karcinoma dojke i odmeriti odnos rizika i koristi od upotrebe kombinovanih oralnih kontraceptiva u smislu pružanja značajne zaštite od pojave drugih vrsta karcinoma (npr. jajnika i endometrijuma).

Slika 1. Procenjeni kumulativni brojevi slučajeva karcinoma dojke na 10000 žena koji se dijagnostikuju tokom 5 godina korišćenja i do 10 godina nakon prestanka korišćenja KOK, u poređenju sa brojem karcinoma dojke dijagnostikovanim na 10000 žena koje nikad nisu koristile KOK



- Karcinom grlića materice

Najvažniji faktor rizika za nastanak karcinoma grlića materice je perzistentna HPV infekcija. Neke epidemiološke studije ukazuju da dugotrajna primena KOK može doprineti daljem povećanju ovog rizika, ali i dalje postoje kontroverze o obimu u kojem se ovaj nalaz može pripisati pridruženim činiocima npr. skrining grlića materice i seksualno ponašanje uključujući i korišćenje tzv. barijerne kontracepcije.

- Karcinom jetre

U retkim slučajevima primećeni su benigni, a u još ređim slučajevima i maligni, karcinomi jetre koji su u izolovanim slučajevima doveli do životno ugrožavajućeg intraabdominalnog krvarenja, nakon upotrebe hormonskih supstanci kao što su supstance koje sadrži lek Diane-35. Ukoliko se pojave ozbiljne tegobe u gornjem delu abdomena, uvećanje jetre ili znaci intraabdominalnog krvarenja, mogućnost postojanja tumora jetre treba da se uključi u diferencijalnoj dijagnozi.

Druga stanja

Ne može se isključiti mogućnost da se određene hronične bolesti mogu u nekim slučajevima pogoršati tokom primene leka Diane-35.

- Poznate hiperlipidemije

Žene koje imaju trenutno, ili u porodičnoj anamnezi, hipertrigliceridemiju, mogu biti izložene povećanom riziku od razvoja pankreatitisa tokom primene KOK ili Diane-35.

Žene sa hiperlipidemijama izložene su povećanom riziku za razvoj arterijskih bolesti (videti deo *Poremećaji cirkulacije* u odeljku 4.4). Međutim, rutinski pregledi kod žena koje koriste KOK ili Diane-35 nisu adekvatni.

- Krvni pritisak

Hipertenzija je faktor rizika za nastanak moždanog udara ili infarkta miokarda (videti deo *Stanja povezana sa arterijskom tromboembolijom* u odeljaku 4.4). Iako je primećeno blago povećanje krvnog pritiska kod mnogih žena koje koriste KOK ili kombinaciju estrogen/progestagen kao Diane-35, klinički značajna povećanja su retka. Međutim, ukoliko tokom primene leka Diane-35 dođe do razvoja stalne hipertenzije, treba primeniti antihipertenzivnu terapiju uobičajeno pri pritisku od 160/100 mm Hg kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom ili pri 140/90 mm Hg kod pacijenata koji imaju oštećene funkcije ciljnih organa, koji imaju ustanovljenu kardiovaskularnu bolest, dijabetes ili imaju prisutne povećane kardiovaskularne faktore rizika. Odluku o nastavku primene leka Diane-35 treba razmatrati kada se postignu niže vrednosti krvnog pritiska, a moguće je predložiti i alternativnu metodu kontracepcije.

- Stanja koja se pogoršavaju u trudnoći ili pri prethodnoj primeni kombinovanih oralnih kontraceptiva ili Diane-35:

Prijavljeno je da su se sledeća stanja pojavila ili pogoršala tokom trudnoće ili primene KOK ili kombinacije estrogen/progestagen kao što je lek Diane-35. Potrebno je uzeti u obzir prekid uzimanja leka Diane-35 ukoliko se tokom primene neko od sledećih stanja javi :

- žutica i/ili pruritus povezana sa holestazom
- KOK ili Diane-35 mogu da povećaju rizik od formiranja žučnih kamenaca i pogoršaju postojeću bolest

- sistemski eritematozni lupus
- gestacijski herpes
- gubitak sluha povezan sa otosklerozom
- anemija srpastih ćelija
- poremećaj funkcije bubrega
- nasledni angioedem
- bilo koje drugo stanje koje se kod žena pojedinačno pogoršalo tokom trudnoće ili prethodne primene KOK ili Diane-35.

- Poremećaj funkcije jetre

Akutni ili hronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtevati prekid primene KOK ili Diane-35 sve dok se parametri funkcije jetre ne vrate na normalu.

- Dijabetes (bez vaskularnih poremećaja)

Insulin-zavisni pacijenti sa dijabetesom bez vaskularnih poremećaja mogu da koriste Diane-35. Međutim, treba zapamtiti da svi pacijenti sa dijabetesom imaju povećan rizik od arterijskih bolesti i da se to svakako treba uzeti u obzir pri propisivanju KOK ili Diane-35. Primena leka Diane-35 je kontraindikovana kod pacijentkinja koje imaju dijabetes sa postojećom vaskularnom bolešću (videti odeljak 4.3 *Kontraindikacije*).

Iako KOK ili kombinacije estrogen/progestagen poput leka Diane-35 mogu da utiču na perifernu insulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, nema dokaza da je potrebno prilagođavati režim doziranja kod pacijenata sa dijabetesom koji koriste nisko-dozne KOK (koji sadrže < 0,05 mg etinilestradiola). Ipak, treba pažljivo pratiti žene koje imaju dijabetes tokom primene KOK ili Diane-35.

- Hloazma

Hloazma može povremeno da se javi, pogotovu kod žena kod kojih se hloazma javila u trudnoći. Žene koje imaju sklonost ka pojavi hloazme treba da izbegavaju izlaganje suncu i ultravioletnom zračenju tokom primene Diane-35.

- Menstrualne promene

Smanjenje menstrualnog krvarenja: Ovo nije neuobičajeno i može se očekivati kod nekih pacijentkinja. Šta više, ovo može biti korisno ukoliko su se ranije javljale obilne menstruacije.

Propuštena menstruacija: Ponekad, menstrualno krvarenje može u potpunosti da izostane. Ukoliko su tablete uzimane onako kako je propisano, malo je verovatno da je došlo do trudnoće. Ukoliko se krvarenje ne javi tokom intervala u kome se ne uzimaju tablete, mogućnost trudnoće mora biti isključena, pre nego što se počne sa sledećim pakovanjem.

Intermenstrualno krvarenje: Neregularno krvarenje (tačkasto ili probojno krvarenje) može da se javi, naročito tokom prvih nekoliko meseci upotrebe. Zbog toga, procena neregularnog krvarenja ima smisla tek nakon perioda prilagođavanja, što je otprilike tri ciklusa. Ukoliko neregularno krvarenje potraje ili se javi nakon prethodno regularnih ciklusa, onda treba razmotriti mogućnost da postoje nehormonski uzroci i treba uraditi odgovarajuća dijagnostička određivanja u cilju isključivanja maligniteta ili trudnoće. Ovo može uključiti i kiretažu.

Kod nekih žena može da se javi amenoreja ili oligomenoreja nakon obustave primene Diane-35, pogotovu ukoliko su se ova stanja javljala pre upotrebe leka. Žene treba unapred obavestiti o ovoj mogućnosti.

- Netolerancija na laktozu i saharozu

Jedna tableta ovog leka sadrži 31,115 mg laktoze i 19,371 mg saharoze po tableti. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktoze, intolerancijom na fruktozu ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharoza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

- Interakcije

Induktori hepatskih enzima

Kao posledica interakcije sa lekovima koji su induktori mikrozomalnih enzima (narošito citohroma P450 3A4), može doći povećanog klirensa polnih hormona što dalje može da dovede do pojave probojnog krvarenja i/ili neuspeha kontracepcije.

Žene koje u kratkom vremenskom periodu treba da koriste bilo koji od ovih lekova, treba privremeno da primene dodatnu, barijernu metodu kontracepcije uz KOK ili da izaberu drugi metod kontracepcije. Barijerne metode kontracepcije treba da se koriste tokom istovremene primene ovih lekova kao i 28 dana nakon njihove obustave. Ukoliko period, tokom koga se koristi barijerni metod, prevazilazi trenutno pakovanje leka, treba započeti narednu kutiju leka bez pravljenja pauze. U tom slučaju, obustavno krvarenje, ne treba očekivati pre završetka drugog pakovanja leka. Ukoliko kod pacijentkinje po završetku primene drugog pakovanja leka, tokom intervala u kom ne uzima tablete, izostane obustavno krvarenje, prvo se mora isključiti mogućnost trudnoće pre nego što se nastavi sa primenom sledećeg pakovanja leka.

Žene, koje su na dugotrajnoj terapiji lekovima koji indukuju hepatske enzime, treba da koriste drugu metodu kontracepcije.

Za sledeće supstance je pokazano da dovedu do klinički značajnih interakcija sa lekom Diane-35:

Antikonvulzivi: barbiturati (uključujući fenobarbiton), pirimidon, fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, topiramid

Antibiotici/antimikotici: grizeofulvin, rifampicin

Biljni lekovi: kantarion (*Hypericum perforatum*)

Antiretrovirusni lekovi: ritonavir, nelfinavir, nevirapin

Napomena: Postoje i drugi antiretrovirusni lekovi koji mogu da dovedu do povećanja koncentracije polnih hormona u plazmi.

Uticaj na druge lekove

Oralni kontraceptivi i kombinacije estrogen/progestagen poput leka Diane-35 mogu da utiču na metabolizam određenih lekova. Prema tome, može doći do povećanja (npr. ciklosporin) ili smanjenja (npr. lamotrigin) koncentracija leka u plazmi i tkivu.

Napomena: Pri istovremenoj primeni više lekova, treba identifikovati sve moguće interakcije.

Laboratorijska ispitivanja

Upotreba oralnih kontraceptiva može da utiče na rezultate određenih laboratorijskih testova uključujući biohemijske parametre jetre, tiroidee, funkcije nadbubrega i bubrega, nivo transportnih proteina u krvi i frakcije lipida/lipoproteina, parametre metabolizma ugljenih hidrata, kao i parametre koagulacije i fibrinolize. Laboratorijsko osoblje mora biti obavješteno o korišćenju oralnih kontraceptiva kada se rade laboratorijski testovi.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Primena leka je kontraindikovana tokom trudnoće. Ukoliko dođe do trudnoće tokom lečenja lekom Diane-35, dalja primena mora biti obustavljena.

Studije na eksperimentalnim životinjama pokazale su da može doći do feminizacije muškog fetusa, ako se ciproteronacetat primenjuje tokom faze embriogeneze, kada dolazi do diferenciranja spoljašnjih genitalija. Iako to ne znači da su ovi rezultati relevantni za ljude, mora da se ima u vidu mogućnost da primena leka Diane-35 kod trudnica posle 45. dana trudnoće može da izazve feminizaciju muškog fetusa. Stoga je trudnoća apsolutna kontraindikacija za primenu leka Diane-35 i mora da se isključi pre nego što počne terapija.

Primena leka Diane-35 tokom dojenja može dovesti do promene količine proizvedenog mleka i promene u njegovom sastavu. Male količine aktivnih susptanci se izlučuju putem mleka. Ove količine mogu da utiču na dete posebno tokom prvih 6 nedelja nakon rođenja. Majke koje doje treba savetovati da ne uzimaju Diane-35 sve dok doje dete.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nije poznato da lek utiče na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sistem organa				Neželjena dejstva prijavljena u postmarketinškom periodu
	Česta (1≥1/100)	Povremena (≥1/1000, <1/100)	Retka (1≥1/10000 do 1/1000)	
Poremećaji na nivou oka			nepodnošljivost kontaktnih sočiva	
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, abdominalni bol	povraćanje dijareja		Kronova bolest, ulcerozni kolitis
Imunološki poremećaji			hipersensitivnost	pogoršanje naslednog angioedema
Ispitivanja	povećanje telesne mase		smanjenje telesne mase	

Poremećaji metabolizma i ishrane		zadržavanje tečnosti		Hipertrigliceridemija
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	migrena		pogoršanje horeje
Hepatobilijarni poremećaji				poremećaji funkcije jetre
Psihijatrijski poremećaji	depresivno raspoloženje, promene raspoloženja	smanjen libido	povećan libido	
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki	bol u dojkama, osetljivost u dojkama	hipertrofija dojki	vaginalni iscedak, iscedak iz dojki	smanjeno menstrualno krvarenje, tačkasto krvarenje, probojno krvarenje i izostalo obustavno krvarenje, amenoreja po prestanku uzimanja leka
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva		osip, urtikarija	<i>erythema nodosum</i> , <i>erythema multiforme</i>	Hloazma
Vaskularni poremećaji			Tromboembolizam	povišen krvni pritisak

U postmarketinškom periodu registrovani su slučajevi teške depresije (uključujući veoma retke prijave suicidalnih misli ili ponašanja) kod pacijentkinja koje su koristile Diane-35. Međutim, uzročna veza između kliničke depresije i leka Diane-35 još uvek nije ustanovljena.

Postoji povećan rizik od tromboembolije kod svih žena koje koriste lek Diane-35 (videti odeljak 4.4)

Sledeći ozbiljni neželjeni događaji su prijavljeni tokom primene leka Diane-35, koji su već opisani u odeljak 4.4:

- Venski tromboembolijski poremećaji
- Arterijski tromboembolijski poremećaji
- Moždani udar (npr. trazitorni ishemijski atak, ishemijski šlog, hemoragijski šlog)
- Hipertenzija
- Tumori jetre (benigni i maligni)

Učestalost dijagnoza karcinoma dojke je blago povećana kod korisnica oralnih kontraceptiva. Kako je kancer dojke redak kod žena mlađih od 40 godina, povećan broj je manji u odnosu na ukupni rizik od karcinoma dojke. Uticaj primene KOK ili Diane-35 nije poznat. Za dalje informacije, videti odeljke 4.3 i 4.4.

Prijavljena stanja koja su se pogoršala prilikom trudnoće ili prethodne primene KOK ili Diane-35

Žutica i/ili pruritus povezan sa holestazom, formiranje žučnih kamenaca, sistemski eritemski lupus, gestacijski herpes, gubitak sluha povezan sa otosklerozom, anemija srpastih ćelija, poremećaj bubrežne funkcije, nasledni angioedem, porfirija, karcinom grlića materice.

Promene u toleranciji glukoze ili periferne insulinske rezistencije su prijavljene kod žena koje koriste KOK ili Diane-35 (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni stručnjaci treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e.mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje može da izazove mučninu, povraćanje i obustavno krvarenje kod žena. Ne postoje posebni antidoti, pa je terapija simptomatska.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiandrogeni i estrogeni

ATC kod: G03HB01

Lek Diane-35 blokira androgene receptore. Takođe smanjuje sintezu androgena putem negativne povratne sprege na hipotalamo-hipofizno-ovarijumski sistem i inhibicijom enzima odgovornih za sintezu androgena. Iako lek Diane-35 deluje kao oralni kontraceptiv, ne preporučuje se isključivo za kontracepciju, već je rezervisana za one pacijentkinje kojima je potrebna terapija androgen-zavisnih stanja na koži, opisanih prethodno.

5.2. Farmakokinetički podaci

Ciproteronacetat: nakon oralne primene ciproteronacetat se potpuno resorbuje u širokom rasponu doza. Posle uzimanja leka Diane-35, maksimalna koncentracija u serumu postiže se posle 1,6 sati i iznosi 15 nanograma ciproteronacetata/mL. Posle toga koncentracija leka u serumu opada u dve faze koje karakteriše poluvreme eliminacije od 0,8 sati i 2,3 dana. Ukupni klirens ciproteronacetata iz seruma iznosi 3,6 mL/min/kg. Ciproteronacetat se metaboliše različitim putevima, uključujući hidrosilaciju i konjugaciju. Glavni metabolit u humanoj plazmi je 15 β -hidroksi derivat.

Deo unete doze izlučuje se u nepromenjenom obliku putem žuči. Najveći deo doze izlučuje se u obliku metabolita putem urina, odnosno žuči, u odnosu 3:7. Renalna i bilijarna ekskrecija odvijaju se sa poluvremenom eliminacije od 1,9 dana. Metaboliti iz plazme eliminišu se sličnom brzinom (poluvremenom eliminacijem iznosi oko 1,7 dana). Ciproteronacetat se skoro isključivo vezuje za albumin u plazmi. Oko 3,5 do 4,0% ukupne količine leka u krvi je u slobodnom obliku. Zbog nespecifičnog vezivanja za proteine, promene u nivou globulina za koji se vezuju polni hormoni (SHBG) ne utiču na farmakokinetiku ciproteronacetata.

U skladu sa dugim poluvremenom eliminacije terminalne faze dispozicije iz plazme (seruma) i svakodnevnog unosa ciproteronacetata dolazi do njegovog nakupljanja u toku jednog terapijskog ciklusa. Prosečni maksimalni nivo leka u serumu raste od 15 nanograma/mL (prvog dana) do 21 nanograma/mL na kraju jednomesečnog ciklusa, odnosno na 24 nanograma/mL na kraju tromesečnog ciklusa. Površina ispod krive (PIK) koncentracija-vreme povećava se 2,2 puta na kraju prvog ciklusa i 2,4 na kraju trećeg ciklusa. Stanje ravnoteže postiže se nakon 16 dana. U toku dugotrajne terapije ciproteronacetatom, lek se nakuplja u toku terapijskih ciklusa za faktor 2.

Apsolutna bioraspoloživost ciproteronacetata je skoro potpuna (88% doze). Relativna bioraspoloživost ciproteronacetata iz Diane-35 iznosi 109% u poređenju sa vodenom mikrokristalnom suspenzijom.

Etinilestradiol: primenjen oralno, etinilestradiol se brzo i potpuno resorbuje. Posle uzimanja leka Diane-35, maksimalna koncentracija leka u serumu iznosi oko 80 pikograma/mL i postiže se za 1,7 sati. Posle toga nivo etinilestradiola u plazmi opada u dve faze sa poluvremenima eliminacije od 1-2 sata i 20 sati. Zbog analitičkih razloga, ovi se parametri mogu izračunati samo za veće doze.

Za etinilestradiol volumen distribucije iznosi 5 L/kg, a brzina metaboličkog klirensa iz plazme iznosi 5 mL/min/kg.

Etinilestradiol se u velikoj meri, ali nespecifično, vezuje za serumski albumin: 2% leka je prisutno u slobodnom obliku. Etinilestradiol se metaboliše posle resorpcije i pri prvom prolasku kroz jetru, što je razlog smanjenja apsolutne i relativne bioraspoloživosti oralno unetog leka. Nepromenjeni lek se ne izlučuje. Metaboliti etinilestradiola izlučuju se putem urina i putem žuči u odnosu 4:6, a njihovo poluvreme eliminacije iznosi jedan dan.

U skladu sa poluvremenom eliminacije terminalne faze dispozicije iz plazme i svakodnevnom primenom leka, stanje ravnoteže se postiže nakon 3-4 dana i veće je za 30-40% u odnosu na primenu pojedinačne doze leka. Relativna bioraspoloživost etinilestradiola je skoro potpuna (u odnosu na mikrokristalnu suspenziju u vodi).

Na sistemsku bioraspoloživost etinilestradiola mogu uticati (povećavati ili smanjivati) drugi lekovi. Ipak, nema interakcija sa visokim dozama vitamina C.

U toku kontinuirane upotrebe, etinilestradiol izaziva stvaranje SHBG u jetri i globulina koji vezuju kortikosteroide (CBG). Stepenn indukcije SHBG zavisi od hemijske strukture i doze istovremeno primenjenog

progestagena. U toku terapije lekom Diane-35, koncentracije SHBG u serumu rastu od oko 100 nanomol/L do 300 nanomol/L, a koncentracije CBG u serumu rastu od oko 50 mikrograma/mL do 95 mikrograma/mL.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Ne postoje preklinički podaci o bezbednosti primene leka koji bi bili od značaja za propisivača a koji već nisu navedeni u drugim odgovarajućim delovima ovog *Sažetka karakteristike leka*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat
Skrob, kukuruzni
Povidon 25000
Magnezijum-stearat
Talk

Omotič tablete:

Saharoza
Povidon 90
Makrogol 6000
Kalcijum-karbonat
Talk
Glicerol 85%
Titan-dioksid (E 171)
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172)
Montanglikol vosak

6.2. Inkompatibilnost

Nema poznatih.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

Lek se ne sme koristiti posle isteka roka upotrebe označenog na blisteru i kutiji.

Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek Diane-35 čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Lek ne zateva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je PVC/Alu blister (aluminijumska folija ružičaste boje) koji sadrži 21 obloženu tabletu.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister (ukupno 21 obložena tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Neupotrebljen lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BAYER D.O.O. BEOGRAD
Omladinskih brigada 88b, Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

515-01-7099-10-003.....515-01-00629-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

17.08.2011.

05.10.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2016. god.