

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Diane 2 mg/0,035 mg obalené tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

21 béžových obalených tablet obsahujících hormony

Jedna obalená tableta obsahuje: 2 mg cyproteron-acetátu a 0,035 mg ethinylestradiolu

Pomocná látka se známým účinkem: laktosa, sacharosa.

Jedna tableta přípravku obsahuje 29,417 mg laktosy a 19 mg sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Béžové obalené tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně závažné až závažné akné související s citlivostí k androgenům (se seboreou nebo bez ní) a/nebo hirsutismem u žen ve fertilním věku.

Přípravek Diane smí být používán k léčbě akné pouze po neúspěchu lokální léčby nebo systémové léčby antibiotiky.

Protože přípravek Diane účinkuje také jako perorální kontraceptivum, nemá být používán v kombinaci s jinými hormonálními kontraceptivy (viz bod 4.3).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### ***Způsob podání***

Perorální podání.

##### ***Dávkování***

##### **Jak užívat přípravek Diane**

K dosažení očekávaného terapeutického účinku a požadované kontracepční ochrany musí být přípravek Diane užíván pravidelně. Předchozí hormonální kontracepce musí být ukončena. Režim užívání Diane je obdobný jako režim užívání většiny kombinovaných perorálních kontraceptiv. Je třeba dodržet stejná pravidla užívání. Při správném užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv se jejich selhání pohybuje okolo 1 % za rok. Nepravidelné užívání Diane může vést k intermenstruačnímu krvácení a nežádoucím způsobem ovlivnit její terapeutickou a kontracepční spolehlivost.

Tablety se užívají v naznačeném pořadí každý den přibližně ve stejnou dobu. Zapíjejí se podle potřeby tekutinou. Během 21 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Užívání z nového balení

začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet, během kterého dojde ke krvácení z vysazení, které se objeví zhruba za 2 - 3 dny po užití poslední tablety a před zahájením užívání z dalšího balení nemusí být ještě ukončeno.

### **Jak zahájit užívání přípravku Diane**

■ Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce (v předchozím měsíci)

Užívání tablet se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení). Zahájit lze i během 2. - 5. dne, ale doporučuje se použít navíc během prvních 7 dnů prvního cyklu bariérovou metodu kontracepce.

■ Přejít z jiného kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinované perorální kontraceptivum (COC), z vaginálního kroužku nebo z transdermální náplasti).

Žena má zahájit užívání přípravku Diane nejlépe hned následující den po užití poslední tablety obsahující hormon předchozího kombinovaného perorálního kontraceptiva. Nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání tablet bez hormonu předchozího COC. V případě vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti má žena začít užívat Diane nejlépe v den odstranění posledního kroužku nebo náplasti v balení pro jeden cyklus a nejpozději v den, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.

■ Přejít z kontracepční metody obsahující pouze progestagen (minipilulka, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)

Žena může být převedena z minipilulky kdykoliv (z implantátu nebo z IUS v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit použít navíc po dobu prvních 7 dnů užívání tablet bariérovou metodu kontracepce.

■ Užívání po potratu v prvním trimestru

Žena může zahájit užívání okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.

■ Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru Kojící ženy viz bod 4.6. (Těhotenství a kojení)

Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání Diane vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

### **Postup při vynechání tablet**

Pokud se užití tablety opozdí o **méně než 12 hodin**, není kontracepční ochrana narušena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí a další tabletu pak užije v obvyklou dobu.

Je-li užití tablety opožděno o **více než 12 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími základními pravidly:

- 1) Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů.
- 2) K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušného užívání tablet.

V souladu s těmito pravidly lze v běžné praxi poskytnout následující doporučení:

### ■ 1. týden

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce jako např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

### ■ 2. týden

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety pravidelně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další kontracepční opatření nejsou nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

### ■ 3. týden

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího balení pak zahájí okamžitě po využívání předchozího, tzn. mezi baleními není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého balení, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo intermenstruačnímu krvácení.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího balení. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a následuje užívání z dalšího balení.

Pokud žena zapomene užít tablety a následně se nedostaví krvácení z vysazení v prvním normálním intervalu bez užívání tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

### **Postup v případě gastrointestinálních obtíží**

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších kontracepčních opatření.

Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v odstavci 4.2.3. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného balení.

### **Jak posunout nebo oddálit krvácení**

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího balení přípravku Diane bez obvyklé přestávky. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využívání druhého balení. Během této doby může žena pozorovat intermenstruační krvácení nebo špinění. Po sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Diane.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu

užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila nastávající interval bez užívání tablet o tolik dnů, o kolik si přeje. Čím kratší bude interval, tím větší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího balení k intermenstruačnímu krvácení a špinění (podobně jako při oddálení periody).

### **Délka léčby**

#### **Délka užívání**

Doba do zmírnění příznaků je nejméně tři měsíce. Ošetřující lékař musí pravidelně hodnotit potřebu pokračování v léčbě.

Délka léčení závisí na závažnosti klinického obrazu. Obecně má léčba probíhat několik měsíců.

Akné a seborea obvykle odpovídají na léčbu dříve než hirsutismus a alopecie.

Doporučuje se léčbu ukončit tři až čtyři cykly po vyléčení potíží, pro které byl přípravek používán, aby nebyl přípravek Diane používán samostatně jako kontracepce. Pokud se po týdnech či měsících od ukončení léčby příznaky opět objeví, lze léčbu přípravkem Diane zopakovat. V případě, že je užívání přípravku Diane znovu zahájeno (po intervalu bez užívání tablet dlouhém 4 týdny a více), je třeba vzít v úvahu zvýšené riziko VTE (viz bod 4.4 Upozornění a zvláštní opatření pro použití).

### ***Další informace o použití u speciální populace***

#### **Pediatrická populace**

Přípravek Diane je indikován pouze po menarche.

#### **Starší pacientky**

Neuplatňuje se. Přípravek Diane není určen pro použití u žen po menopauze.

#### **Porucha funkce jater**

Přípravek Diane je kontraindikován u žen s těžkou poruchou funkce, dokud se funkce nevrátí k normálním hodnotám (viz také bod 4.3 Kontraindikace).

#### **Porucha funkce ledvin**

Použití přípravku Diane nebylo u žen s poruchou funkce ledvin studováno. Dostupné údaje nenaznačují, že by byla nutná změna léčby v této populaci.

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravky obsahující kombinaci estrogen/gestagen nelze užívat, je-li u pacientky diagnostikován některý z dále uvedených stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu jejich užívání, je třeba užívání okamžitě ukončit.

- Současné užívání jiné hormonální kontracepce (viz bod 4.1).
- Venózní trombóza aktuálně přítomná nebo v anamnéze (hluboká žilní trombóza, plicní embolie)
- Arteriální trombóza aktuálně přítomná nebo v anamnéze (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stavy (např. angina pectoris a tranzitorní ischemická ataka).
- Cerebrovaskulární příhoda aktuální nebo v anamnéze.
- Přítomnost závažných nebo mnohonásobných rizikových faktorů venózní nebo arteriální trombózy (viz bod 4.4), jako je:
  - diabetes mellitus s cévními symptomy
  - závažná hypertenze
  - závažná dyslipoproteinemie
- Vrozená nebo získaná predispozice k žilní nebo arteriální trombóze, jako je například rezistence k aktivovanému proteinu C (APC), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S, hyperhomocysteinemie a protilátky proti fosfolipidům (protilátky proti kardiolipinu, lupus

antikoagulans)

- Migréna s fokálními neurologickými symptomy v anamnéze
- Vysoké riziko venózní nebo arteriální trombózy (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
- Těžké jaterní onemocnění až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní)
- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou
- Těhotenství nebo podezření na ně
- Kojení
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Meningeom nebo meningeom v anamnéze

Přípravek Diane je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).

Diane se nepoužívá k léčbě mužů.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přípravek Diane je složen z progestogenu cyproteron-acetátu a estrogenu ethinylestradiolu a podává se po dobu 21 dní měsíčního cyklu. Má podobné složení jako kombinované perorální kontracepční přípravky (kombinovaná perorální kontraceptiva, COC).

#### **Délka užívání**

Doba do zmírnění příznaků je nejméně tři měsíce. Ošetřující lékař musí pravidelně hodnotit potřebu pokračování v léčbě (viz bod 4.2).

#### **Varování**

Při přítomnosti kteréhokoli ze stavů/rizikových faktorů zmíněných níže je nutno porovnat prospěch z používání přípravku Diane s možnými riziky pro každou jednotlivou ženu a prodiskutovat je s touto ženou dříve, než se rozhodne zahájit užívání přípravku Diane. Pokud dojde ke zhoršení, exacerbaci nebo prvnímu objevení kteréhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů, žena musí kontaktovat svého lékaře. Lékař pak musí rozhodnout, zda by mělo být užívání přípravku Diane ukončeno.

- Poruchy krevního oběhu
  - Užívání přípravku Diane je ve srovnání s jeho neužíváním spojeno se zvýšeným rizikem venózního tromboembolismu (VTE). Riziko výskytu VTE je nejvíce zvýšeno během prvního roku poté, co žena začne užívat přípravek Diane nebo poté, co jej znovu začne užívat nebo přejde na jeho užívání nejméně po jednom měsíci neužívání kontracepce. Venózní tromboembolismus může mít v 1 až 2 % případů smrtelný průběh.
  - Epidemiologické studie prokázaly, že incidence VTE je 1,5 až 2krát vyšší u žen užívajících Diane než u žen, které užívají kombinované perorální kontracepční přípravky obsahující levonorgestrel, a že může být podobné jako riziko pro kombinované perorální kontracepční přípravky obsahující desogestrel / gestoden / drospirinon.
  - Je pravděpodobné, že skupina uživatelek přípravku Diane bude zahrnovat pacientky, které mají přirozeně zvýšené kardiovaskulární riziko, jako je například riziko sdružené se syndromem polycystických ovarií.
  - Epidemiologické studie rovněž dávají do souvislosti užívání hormonální kontracepce se

zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu, tranzitorní ischemická ataka).

- Extrémně vzácně byla u uživatelů hormonální kontracepce hlášena trombóza jiných cév krevního oběhu, např. jaterních, mesenterických, renálních, mozkových nebo retinálních žil a tepen.
- Mezi příznaky venózní nebo arteriální trombózy nebo cerebrovaskulární příhody mohou patřit: neobvyklá unilaterální bolest a/nebo otok dolní končetiny; náhlá silná bolest na hrudníku, která může, ale nemusí vystřelovat do levé paže; náhlá dušnost, náhlý záchvat kašle, jakákoli nezvyklá, silná, déletrvající bolest hlavy; náhlá úplná nebo částečná ztráta vidění, diplopie; nezřetelná řeč či afázie, vertigo, kolaps s fokálními příznaky nebo bez nich; slabost nebo výrazná necitlivost náhle postihující jednu polovinu nebo část těla, motorické poruchy, náhlá břišní příhoda.
- Riziko venózních tromboembolických příhod zvyšuje:
  - vyšší věk;
  - kouření (silnější kouření a vyšší věk riziko dále zvyšují, zvláště u žen nad 35 let. Ženám nad 35 let je třeba důrazně doporučit, aby nekouřily, jestliže si přejí užívat přípravek Diane);
  - pozitivní rodinná anamnéza (např. venózní tromboembolismus v anamnéze u sourozence nebo rodiče v relativně mladém věku). Je-li podezření na hereditární predispozici, je třeba, aby ženu vyšetřil specialista dříve, než bude rozhodnuto o užívání jakékoli hormonální kontracepce;
  - delší imobilizace, velký chirurgický výkon, jakýkoli chirurgický výkon na dolních končetinách nebo vážnější poranění. V těchto situacích je vhodné přerušit užívání (jedná-li se o plánovanou operaci, nejméně čtyři týdny předem) a užívání znovu zahájit až dva týdny po opětovné plné mobilizaci. Jestliže užívání přípravku Diane nebylo předem přerušeno, je třeba zvážit antitrombotickou léčbu.
  - obezita (body mass index nad  $30 \text{ kg/m}^2$ ).
- Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody zvyšuje:
  - vyšší věk;
  - kouření (silnější kouření a vyšší věk riziko dále zvyšují, zvláště u žen nad 35 let. Ženám nad 35 let je třeba důrazně doporučit, aby nekouřily, jestliže si přejí užívat přípravek Diane);
  - dyslipoproteinemie;
  - obezita (body mass index nad  $30 \text{ kg/m}^2$ );
  - hypertenze;
  - migréna;
  - postižení srdečních chlopní;
  - fibrilace síní;
  - pozitivní rodinná anamnéza (arteriální trombóza v anamnéze u sourozence nebo rodiče v relativně mladém věku). Je-li podezření na hereditární predispozici, je třeba, aby ženu vyšetřil specialista dříve, než bude rozhodnuto o užívání jakékoli hormonální kontracepce;
- Mezi jiná onemocnění spojená s nežádoucími oběhovými příhodami patří diabetes mellitus, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (např. Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie.
- Je třeba zvážit zvýšené riziko tromboembolismu v šestinedělí (informace o „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).
- Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání přípravku Diane (které může být prodromem cerebrovaskulární příhody) může být důvodem pro okamžité vysazení přípravku

Diane.

Ženy, které užívají přípravek Diane, je nutno výslovně upozornit na nutnost kontaktovat jejich lékaře při výskytu možných příznaků trombózy. Při podezření na trombózu nebo potvrzené trombóze je nutno ukončit užívání přípravku Diane. Vzhledem k teratogenním účinkům antikoagulační léčby (kumarinů) je nutno zahájit používání vhodné kontracepce.

Arteriální tromboembolické příhody mohou být život ohrožujícím stavem nebo mohou být i fatální.

U žen, které vykazují kombinaci rizikových faktorů nebo mají významně vysoký individuální faktor, je třeba vzít v úvahu možnost synergického působení. Toto zvýšené riziko může být vyšší, než prosté kumulativní riziko zjištěných faktorů. Přípravek Diane nemá být předepsán v případě negativního poměru rizika a prospěchu (viz Kontraindikace).

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat: jednostranný otok dolní končetiny nebo podél průběhu žíly na dolní končetině, bolest nebo napětí v dolní končetině, které mohou být pociťovány pouze při stožení nebo chůzi, zvýšenou teplotu postižené končetiny, červenou nebo bledou kůži na končetině.

Příznaky plicní embolie mohou zahrnovat: náhlou nebo nevysvětlitelnou dušnost nebo zrychlené dýchání, náhlý záchvat kašle s možným vykašláváním krve, ostrou bolest na hrudi, která se může zhoršovat při hlubokém dýchání, pocit úzkosti, točení hlavy nebo závrať, rychlou nebo nepravidelnou akci srdeční. Některé z těchto příznaků (např. dušnost nebo kašel) nejsou specifické a mohou být mylně vysvětleny jako příznaky častějších a méně závažných onemocnění (např. infekce dýchacího ústrojí).

Arteriální tromboembolické příhody mohou zahrnovat cerebrovaskulární příhodu, cévní okluzi nebo infarkt myokardu (IM). Příznaky cerebrovaskulární příhody mohou být: náhlá ztuhlost nebo slabost obličeje, horní nebo končetiny, zvláště postihující jednu stranu těla, náhlá zmatenost, poruchy řeči nebo porozumění, náhlá porucha zraku postihující jedno nebo obě oči, náhlé potíže při chůzi, závratě, náhlá ztráta rovnováhy nebo koordinace, náhlá, silná nebo dlouhotrvající bolest hlavy bez známé příčiny, ztráta vědomí nebo mdloby s křečemi nebo bez nich. Další známky cévní okluze mohou zahrnovat: náhlou bolest, otok a namodralou barvu končetiny, „akutní břicho“.

Příznaky infarktu myokardu zahrnují: bolest, nepříjemný pocit, tlak, tíhu, pocit mačkání nebo plnosti na hrudníku, končetině nebo za hrudní kostí; nepříjemný pocit šířící se do zad, čelisti, krku, paže, břicha; plnost, poruchy zažívání, pocit dušení; pocení, nevolnost, zvracení nebo závrať; extrémní slabost, úzkost nebo dušnost; rychlou nebo nepravidelnou akci srdeční.

Epidemiologické studie naznačují spojení mezi užíváním kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) a zvýšeným rizikem arteriálních a venózních trombóz a tromboembolických onemocnění jako jsou infarkt myokardu, hluboká venózní trombóza, pulmonální embolie a cévní mozkové příhody.

Tyto příhody jsou vzácné.

Celkové riziko venózního tromboembolismu (VTE) u uživatelék COC s nízkým obsahem estrogenů (<50 µg ethinylestradiolu) je dva až třikrát vyšší než pro ženy, které žádné COC neužívají a nejsou těhotné, a zůstává nižší, než je riziko spojené s těhotenstvím a porodem.

Neexistuje jednotný názor na možnou roli varikózních vén a superficiální tromboflebitidy pro vznik venózního tromboembolismu.

V puerperálním období je třeba počítat se zvýšeným rizikem tromboembolismu (viz bod 4.6 „Těhotenství a kojení“).

Mezi další onemocnění, která jsou spojena s cirkulačními nežádoucími účinky, patří diabetes mellitus, syndrom polycystických ovarií, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie.

Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (může se jednat o prodrom cerebrovaskulární příhody) může být důvodem k okamžitému přerušení užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv.

Biochemické faktory, které mohou upozorňovat na hereditární nebo získanou predispozici k venózní nebo arteriální trombóze, jsou aktivovaný protein C (APC) rezistence, hyperhomocysteinémie, antitrombin-III deficiencie, protein C deficiencie, protein S deficiencie, antifosfolipidové protilátky (anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant).

Při zvažování poměru rizika a přínosu by měl lékař vzít v úvahu, že odpovídající léčba těchto stavů může snížit riziko trombózy, a že riziko spojené s těhotenstvím je vyšší než riziko spojené s užíváním nízkodávkovaných (<0,05 mg ethinylestradiolu) kombinovaných perorálních kontraceptiv.

- **Nádory**

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro karcinom děložního hrdla je přetrvávající infekce HPV (human papilloma virus). V některých epidemiologických studiích bylo naznačeno, že dlouhodobé užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) může dále přispívat k tomuto zvýšenému riziku. Dosud však stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat k dalším zjištěným faktorům, např. screeningovému vyšetřování děložního hrdla a sexuálnímu chování, včetně používání bariérové kontracepce.

Metaanalýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají COC. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelek COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelek COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelek bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly.

V ojedinělých případech byly u uživatelek COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. Vzácně byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobršíšního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobršíšního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Maligní nádory mohou vést k život ohrožujícímu stavu nebo mohou být fatální.

- **Meningeom**

V souvislosti s používáním cyproteron-acetátu, zejména ve vysokých dávkách 25 mg a vyšších

a podávaných po delší dobu, byl hlášen výskyt meningeomů (jednotlivých a vícečetných) (viz bod 5.1). Pokud byl pacient diagnostikován meningeom, používání všech přípravků obsahujících cyproteron, včetně přípravku Diane, se musí z preventivních důvodů ukončit.

- Ostatní stavy

U žen, které trpí hypertriacylglycerolemií nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC nebo přípravků Diane zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pokud se však v průběhu užívání COC rozvine klinicky signifikantní hypertenze, je lépe, když v rámci opatrnosti lékař kombinované perorální kontraceptivum vysadí a léčí hypertenzi. Uzná-li lékař za vhodné, lze COC opět nasadit, pokud je antihypertenzní terapií dosaženo normálních hodnot krevního tlaku.

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím, tak užíváním COC, ale důkaz souvislosti s užíváním COC není přesvědčivý: epilepsie, žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému. Přerušení COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušení užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávkovaná COC (obsahujících <0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné měnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány.

S užíváním COC může mít souvislost Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální kontracepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Někdy se může objevit chloasma, a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, by se měly během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.

Pokud u žen trpících hirsutismem došlo v nedávné době k objevení se příznaků nebo k jejich podstatnému zhoršení, je třeba diferenciální diagnózou stanovit jeho příčinu (androgeny produkující tumor, enzymatický defekt nadledvin).

Přípravek Diane obsahuje laktosu a sacharosu.

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy a fruktosy, úplným nedostatkem

laktázy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo se sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

### **Lékařské vyšetření**

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením užívání kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC) je třeba vzít od pacientky kompletní anamnézu a provést lékařské vyšetření s ohledem na kontraindikace (bod 4.3) a upozornění (bod 4.4.1). Vyšetření se musí pravidelně opakovat. Pravidelné lékařské posouzení je důležité také z toho důvodu, že kontraindikace (např. tranzitorní ischemický stav atd.) nebo rizikové faktory (např. rodinná anamnéza venózní nebo arteriální trombózy) se mohou projevit poprvé až v průběhu užívání COC. Frekvence a povaha těchto vyšetření mají být založeny na zavedených praktických postupech a individuálně přizpůsobeny, ale obecně by měly zahrnovat především vyšetření krevního tlaku, prsou, břišních a pánevních orgánů včetně cervikální cytologie.

Ženy je třeba upozornit, že perorální kontraceptiva je nechrání před HIV infekcí (AIDS) ani dalšími pohlavně přenosnými chorobami.

### **Snížení účinnosti**

Účinnost přípravku Diane může být snížena například při vynechání tablety (bod 4.2.3), v případě gastrointestinálních poruch (bod 4.2.4) nebo při současném užívání dalších léků (bod 4.5.1)

### **Snížení kontroly cyklu**

Při užívání přípravků s kombinací estrogen/progestagen se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo intermenstruační krvácení) a to především během prvních měsíců užívání. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelné krvácení pokračuje nebo se objeví po období pravidelných cyklů, pak je třeba uvážit možnost nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Je-li COC užíváno podle pokynů popsaných v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však COC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením pravidelně nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Poznámka: mají být konzultovány odborné informace k doprovodné léčbě, aby byly zjištěny možné interakce.

### ***Vliv jiných léků na přípravek Diane***

Interakce se mohou objevit s léky, které indukují mikrozomální enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a může vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce.

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

Ženy léčené některým z těchto léků mají dočasně používat bariérovou metodu kontracepce navíc k Diane nebo si vybrat jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda má být používána v průběhu léčby

přípravkem a následujících 28 dnů po jejím ukončení.

Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet Diane ze stávajícího balení, pak má další balení být načato bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

*Látky zvyšující clearance přípravku Diane (snižující účinnost Diane enzymovou indukci) např.:* fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin, a zřejmě také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, ritonavir, griseofulvin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou.

*Látky s různým účinkem na clearance přípravku Diane, např.:*

Podávají-li se souběžně s Diane, mnoho inhibitorů HIV/HCV proteáz a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy může zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestagenu. Tyto změny mohou být v některých případech klinicky významné.

*Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory):*

Klinický význam potenciálních interakcí s enzymovými inhibitory zůstává neznámý.

Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinu nebo obou hormonů.

Bylo zjištěno, že etorikoxib v dávkách 60 až 120 mg denně zvyšuje plazmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 až 1,6krát, zejména, je-li užíván současně s kombinovanými hormonálními kontraceptivy obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

#### ***Vliv kombinace estrogen/progestagen na jiné léčivé přípravky***

Kombinace estrogenu a progestagenu, jaká je obsažena v Diane, může ovlivňovat metabolismus některých jiných léků. Tudíž jejich plazmatické a tkáňové koncentrace mohou být buď zvýšeny (např. cyklosporin) nebo sníženy (lamotrigin).

Klinické údaje ukazují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) vzestupu jejich plazmatických koncentrací.

#### ***Farmakodynamické interakce***

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu, došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je (CHC) (viz bod 4.3).

Proto je třeba uživatelky přípravku Diane před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní kontracepční metodu (např. kontracepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody kontracepce). Přípravek Diane je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

#### ***Jiné formy interakce***

- Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladin proteinů (vazebných) např. corticosteroid binding globulin a lipid / lipoproteinové frakce, parametry metabolismu uhlohydrátů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### ***Těhotenství***

Užívání Diane je kontraindikováno v těhotenství. Pokud během užívání přípravku Diane dojde k těhotenství, užívání musí být okamžitě ukončeno (viz bod Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

##### ***Kojení***

Přípravek Diane je kontraindikován i v období kojení. Cyproteron-acetát je vylučován do mléka kojící ženy. Asi 0,2 % dávky podané matce se mlékem dostane novorozenci, což odpovídá dávce okolo 1 µg/kg. Během kojení by mohlo novorozenci přecházet mlékem asi 0,02 % ethinylestradiolu z denní dávky podané matce.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie sledující účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nebyl pozorován žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje u uživatelů Diane.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### **Souhrn bezpečnostního profilu**

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při užívání přípravku Diane jsou nauzea, bolest břicha, zvýšení tělesné hmotnosti, bolest hlavy, depresivní nálada, změny nálady, bolest prsů, napětí prsů. Vyskytují se u ≥ 1 % uživatelů.

U všech žen, které užívají přípravek Diane, je zvýšeno riziko tromboembolismu (viz bod 4.4).

##### **Tabulkový přehled nežádoucích účinků**

| <b>Orgánový systém<br/>(MedDRA)</b> | <b>Časté (≥ 1/100<br/>až &lt;1/10)</b> | <b>Méně časté<br/>(≥ 1/1000 až<br/>&lt;1/100)</b> | <b>Vzácné<br/>(≥ 1/10 000 až<br/>&lt; 1/1000)</b> | <b>Není známo<br/>(z dostupných<br/>údajů nelze určit)</b>       |
|-------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Poruchy oka                         |                                        |                                                   | intolerance<br>kontaktních čoček                  |                                                                  |
| Cévní poruchy                       |                                        |                                                   | tromboembolismus                                  | zvýšení krevního<br>tlaku                                        |
| Gastrointestinální<br>poruchy       | nauzea, bolest<br>břicha               | zvracení, průjem                                  |                                                   |                                                                  |
| Poruchy imunitního<br>systému       |                                        |                                                   | hypersenzitivita                                  | exacerbace<br>příznaků<br>dědičného<br>a získaného<br>angioedému |

| <b>Orgánový systém</b><br>(MedDRA)              | <b>Časté</b> ( $\geq 1/100$<br>až $<1/10$ ) | <b>Méně časté</b><br>( $\geq 1/1000$ až<br>$<1/100$ ) | <b>Vzácné</b><br>( $\geq 1/10\,000$ až<br>$< 1/1000$ ) | <b>Není známo</b><br>(z dostupných<br>údajů nelze určit) |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                                 |                                             |                                                       |                                                        |                                                          |
| Celkové poruchy<br>a reakce v místě<br>aplikace | zvýšení tělesné<br>hmotnosti                |                                                       | snížení tělesné<br>hmotnosti                           |                                                          |
| Poruchy metabolismu<br>a výživy                 |                                             | retence tekutin                                       |                                                        |                                                          |
| Poruchy nervového<br>systému                    | bolest hlavy                                | migréna                                               |                                                        |                                                          |
| Psychiatrické poruchy                           | depresivní<br>nálada, změny<br>nálady       | snížení libida                                        | zvýšení libida                                         |                                                          |
| Poruchy reprodukčního<br>systému a prsu         | bolest prsů,<br>napětí prsů                 | hypertrofie prsů                                      | vaginální výtok,<br>sekrece z prsů                     |                                                          |
| Poruchy kůže<br>a podkožní tkáň                 |                                             | vyrážka,<br>kopřívka                                  | erythema nodosum,<br>erythema multiforme               |                                                          |

\* Pro výčet nežádoucích účinků jsou použity termíny podle databáze MedDRA (Verze 12.0).  
Synonyma nebo přidružené stavy nejsou vyjmenovány, ale je třeba je vzít také v úvahu.

#### **Popis vybraných nežádoucích účinků**

U žen užívajících COC bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie a je podrobněji popsáno v bodě 4.4.

Následující závažné nežádoucí účinky, které byly hlášeny u žen užívajících kombinovaná perorální kontraceptiva (COC), jsou uvedeny v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

- Venózní tromboembolická onemocnění;
- Arteriální tromboembolická onemocnění;
- Hypertenze;
- Jaterní tumory;
- Výskyt nebo zhoršení stavů, kde spojitost s COC není jasná: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, děložní myom, porfyrie, systémový lupus erythematoses, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka;
- Chloasma;
- Akutní nebo chronické poruchy funkce jater si mohou vyžádat přerušování užívání COC, dokud se hodnoty ukazatelů jaterní funkce nevrátí do normálních hodnot;

Frekvence výskytu diagnózy rakoviny prsu je velmi mírně zvýšená u uživatelů perorálních kontraceptiv. Protože je rakovina prsu vzácná u žen do 40 let věku, zvýšené množství je malé ve srovnání s celkovým rizikem rakoviny prsu. Kauzální spojení s užíváním COC není známo. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

#### **Interakce**

Následkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s perorálními kontraceptivy může být

krvácení z průniku a/nebo selhání kontracepčního účinku (viz bod 4.5).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní stav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

Nejsou žádné zprávy o vážných škodlivých účincích z předávkování. Vyskytnout se mohou tyto příznaky: nauzea, zvracení a krvácení z vysazení. Krvácení z vysazení se může objevit i u mladých dívek, které ještě nemají menstruaci, a které náhodně užily tento přípravek. Neexistují žádná antidota a další léčba má být symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

**Farmakoterapeutická skupina: hormonální kontraceptivum, ATC kód: G03HB01**

Léčivá látka obsažená v Diane cyproteron-acetát inhibuje vliv androgenů tvořených v ženském organismu. S jeho pomocí lze léčit onemocnění, která jsou vyvolána buď zvýšenou tvorbou androgenů nebo zvýšenou citlivostí vůči těmto hormonům.

Rozsáhlá, prospektivní, 3ramenná kohortová studie ukázala, že frekvence diagnózy VTE se pohybuje v rozmezí 8-10 případů na 10 000 uživatelů během jednoho roku (pro uživatelky nízkodávkovaných COC, <50 mikrogramů ethinylestradiolu). Nejnovější data ukazují, že frekvence VTE je přibližně 4,4 na 10 000 žen během jednoho roku pro ženy, které nejsou těhotné a neužívají žádná COC, a mezi 20 a 30 případy na 10 000 žen během jednoho roku pro ženy, které jsou těhotné nebo po porodu.

V průběhu užívání Diane dochází k útlumu zvýšené funkce mazové žlázy, která hraje důležitou roli v rozvoji akné a seboey. To vede, obvykle po 3 - 4 měsících léčby, k vyhojení stávajících eflorescencí. Nadměrné maštění kůže a vlasů obvykle mizí dříve. Ztráta vlasů, která často doprovází seborrhoeu, obvykle ustává. Léčba Diane je indikována u žen v plodném věku, u kterých se projevují mírné formy hirsutismu, zvláště lehce zvýšené ochlupení v obličeji. Výsledky však nejsou patrné dříve než po několika měsících léčby.

Kromě popsaného antiandrogenního účinku má cyproteron-acetát také výrazný progestagenní účinek. Podání samotného cyproteron-acetátu by vedlo k poruchám cyklu, kterým se lze vyhnout kombinací s ethinylestradiolem, jak je tomu v Diane. Tato kombinace je účinná, pokud je přípravek užíván cyklicky dle výše uvedených pokynů.

Kontracepční účinek Diane je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změna cervikální sekrece. Kromě ochrany proti otěhotnění poskytuje kombinace estrogen/progestagen další výhody, které vedle negativních vlastností (viz Upozornění, Nežádoucí účinky) mohou být užitečné v rozhodování, zda zvolit tuto metodu kontracepce. Cyklus je pravidelnější, menstruace je často méně bolestivá a krvácení je slabší. Díky tomu se může dojít ke zmírnění deficiencie železa. Navíc u vysokodávkovaných kombinovaných perorálních kontraceptiv (0,05 mg

ethinylestradiolu) je prokázán pokles rizika vzniku ovariálních cyst, pánevních zánětlivých onemocnění, benigních onemocnění prsou a ektopických těhotenství. Zda toto platí i pro nízkodávkovaná kombinovaná perorální kontraceptiva, ještě zbývá potvrdit.

#### Meningeom

Na základě výsledků francouzské epidemiologické kohortové studie byla zjištěna souvislost mezi cyproteron-acetátem a vznikem meningeomu závisící na kumulativní dávce. Tato studie vychází z údajů francouzského Národního fondu zdravotního pojištění (CNAM) a zahrnovala populaci 253 777 žen užívajících 50–100mg tablety cyproteronu. Srovnávána byla incidence meningeomu léčeného chirurgicky nebo radioterapií u žen vystavených vysokým dávkám cyproteron-acetátu (kumulativní dávka  $\geq 3$  g) a u žen, jež byly cyproteron-acetátu vystaveny jen mírně (kumulativní dávka  $< 3$  g). Byl prokázán vztah kumulativní dávka-odpověď.

| Kumulativní dávka cyproteron-acetátu | Incidence (pacientoroky) | HR <sub>adj</sub> (95% CI) <sup>a</sup> |
|--------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------|
| Mírná expozice (<3 g)                | 4,5/100 000              | Ref.                                    |
| Expozice $\geq 3$ g                  | 23,8/100 000             | 6,6 [4,0-11,1]                          |
| 12 až 36 g                           | 26/100 000               | 6,4 [3,6-11,5]                          |
| 36 až 60 g                           | 54,4/100 000             | 11,3 [5,8-22,2]                         |
| více než 60 g                        | 129,1/100 000            | 21,7 [10,8-43,5]                        |

<sup>a</sup> Hodnoceno na základě věku jako časově závislé proměnné a užívání estrogeneru při zařazení

Kumulativní dávka 12 g může odpovídat například jednomu roku léčby dávkou 50 mg denně 20 dní každý měsíc.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Cyproteron-acetát*

#### Absorpce

Po perorálním podání je cyproteron-acetát rychle a kompletně absorbován. Vrcholu sérové koncentrace 15 ng/ml je dosaženo asi za 1,6 hodiny po užití. Biologická dostupnost je okolo 88 %.

#### Distribuce

Cyproteron-acetát je téměř výlučně vázán na plazmatický albumin. Asi 3,5 - 4,0 % celkové sérové koncentrace je přítomno ve volné formě. Ethinylestradiolem indukované zvýšení hladiny SHBG nemá vliv na proteinovou vazbu cyproteron-acetátu. Distribuční objem cyproteron-acetátu je okolo  $986 \pm 437$  l.

#### Biotransformace

Cyproteron-acetát je téměř kompletně metabolizován. Hlavní metabolit v plazmě byl označen jako 15 $\beta$ -OH-CPA, který je tvořen cytochromem P450 enzymu CYP3A4. Sérová clearance-acetátu je 3,6 ml/min/kg.

#### Eliminace

Sérová hladina cyproteron-acetátu klesá ve dvou vylučovacích fázích charakterizovaných poločasy 0,8 hodiny a 2,3 – 3,3 dne. Cyproteron-acetát je částečně vylučován v nezměněné formě. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 1 : 2. Poločas vylučování metabolitů je asi 1,8 dne.

#### Rovnovážný stav

Farmakokinetika cyproteron-acetátu není ovlivněna hladinami SHBG. Po denním podávání přípravku se zvýší hladina asi 2,5krát a dosahuje rovnovážného stavu ve druhé polovině léčebného cyklu.

### ***Ethinylestradiol***

#### **Absorpce**

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 71 pg/ml je dosaženo během 1,6 hodiny. Během absorpce a během prvního průchodu játry je ethinylestradiol extenzivně metabolizován, což má za následek průměrnou perorální biologickou dostupnost okolo 45 % a velkou interindividuální variabilitu kolem 20 – 65 %.

#### **Distribuce**

Ethinylestradiolu je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98 %) a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG. Distribuční objem je uváděn kolem 2,8 – 8,6 l/kg.

#### **Biotransformace**

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci jak ve stěně tenkého střeva, tak v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s kyselinou glukuronovou a sírovou. Metabolická clearance je uváděna 2,3 – 7 ml/min/kg. *In vitro* je ethinylestradiol reversibilní inhibitor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a pevně vázaný inhibitor CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

#### **Eliminace**

Hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou dispozičních fázích charakterizované poločasy okolo 1 hodiny a 10 – 20 hodin. Nezměněný ethinylestradiol není vylučován, jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

#### **Rovnovážný stav**

Rovnovážného stavu je dosaženo ve druhé polovině léčebného cyklu, kdy sérové hladiny jsou vyšší o 60 % ve srovnání s jednotlivou dávkou.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### ***Ethinylestradiol***

Toxikologický profil ethinylestradiolu je dobře znám. Neexistují žádné předklinické údaje relevantní pro předepisujícího lékaře, které by poskytly další informace o bezpečnosti přípravku, než které jsou uvedeny v jiných částech tohoto textu.

#### ***Cyproteron-acetát***

##### **Systémová toxicita**

Předklinická data založená na konvenčních studiích toxicity po opakovaných dávkách neodhalila žádné zvláštní riziko pro člověka.

##### **Embryotoxicita/teratogenicita**

Hodnocení embryotoxicity užívání přípravku obsahujícího zmíněné dvě účinné látky neprokázalo žádný teratogenní vliv, je-li přípravek podáván během organogeneze před vývojem vnějších pohlavních orgánů. Podávání cyproteron-acetátu ve vyšších dávkách během hormon-senzitivní fáze diferenciací pohlavních orgánů vedlo ke vzniku známek feminizace u plodů mužského pohlaví.

Sledování novorozenců, kteří byli *in utero* vystaveni vlivu cyproteron-acetátu, však žádné známky feminizace nezachytilo. Platí však, že těhotenství představuje kontraindikaci užívání Diane.

### Genotoxicita a karcinogenita

Uznávané testy genotoxicity první linie prováděné s cyproteron-acetátem poskytly negativní výsledky. Další testy však prokázaly, že cyproteron-acetát indukuje tvorbu DNA-adductů (zvýšená reparační aktivita DNA) v jaterních buňkách potkanů a opic a také u čerstvě izolovaných lidských hepatocytů, hladina DNA adductů v jaterních buňkách psů byla extrémně nízká.

Tato DNA-adduct formace se vyskytla při systémových expozicích, které by se daly očekávat při doporučeném dávkovacím schématu pro cyproteron-acetát. Důsledek léčby cyproteron-acetátem *in vivo* byla zvýšená incidence fokálních, možná pre-neoplastických, jaterních lézí u samic potkanů, ve kterých byly alterované celulární enzymy a zvýšení frekvence mutací u potkanů nesoucích bakteriální gen jako cíl pro mutace.

Klinická zkušenost a dobře vedené epidemiologické studie do této doby nepotvrdily zvýšenou incidenci jaterních tumorů u člověka. Ani testování tumorigenicity cyproteron-acetátu na hlodavcích neprokázalo známky specifického tumorigenního potenciálu.

Je třeba mít však neustále na paměti, že sexuální steroidy mohou podporovat růst některých hormon-dependentních tkání a tumorů.

Obecně lze říci, že dosavadní výsledky neposkytují důvod proti použití Diane u lidí v souladu s danými indikacemi a v doporučených dávkách.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Povidon K 25

Magnesium-stearát

Sacharosa

Povidon K 90

Makrogol 6000

Uhličitan vápenatý

Mastek

Oxid titaničitý

Glycerol 85%

Montanglykolový vosk

Oxid železitý žlutý

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

AL/PVC blistr s kalendářním označením, příbalová informace, etikety na blistr, krabička. Etikety na

blistr obsahují překlad textu uvedeného na blistru.

3 x 21 obalených tablet

**Upozornění:**

V členské zemi EHP, ze které je tento přípravek dovážen (Rumunsko) je přípravek registrován pod názvem Diane-35. Tento název je uveden na blistru.

Text na blistru je v rumunštině. Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Přípravek uchovávat pečlivě mimo dohled a dosah dětí.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Německo

**SOUBĚŽNÝ DOVOZCE**

RONCOR s.r.o., č.p. 271, 251 01 Čestlice, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

17/154/84-C/PI/027/23

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 4. 2024

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. 4. 2024