

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Diane 2 mg/0,035 mg obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

21 obloženih tablet, bež barve, ki vsebujejo hormone

Ena tableta vsebuje 2 mg ciproteronacetata in 0,035 mg etinilestradiola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

saharoza: 19,371 mg

laktoza monohidrat: 30,965 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta

Tableta je okrogla, bež barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje zmernih do hudih aken, povezanih z občutljivostjo za androgene (z ali brez seboreje) in/ali hirsutizmom, pri ženskah v rodni dobi.

Zdravilo Diane se lahko uporablja za zdravljenje aken le takrat, ko lokalno zdravljenje ali sistemsko zdravljenje z antibiotiki, nista bili uspešni.

Ker je zdravilo Diane tudi hormonski kontraceptiv, se ga ne sme uporabljati sočasno z drugimi hormonskimi kontraceptivi (glejte poglavje 4.3).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za terapevtsko učinkovitost in ustrezno kontracepcijsko zaščito je treba zdravilo Diane jemati redno. Hormonsko kontracepcijo, ki jo je ženska uporabljala pred tem, je treba ukiniti. Odmerna shema pri zdravilu Diane je podobna običajnemu odmerjanju, kot velja za večino kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Torej je treba upoštevati enaka pravila uporabe. Ob pravilnem jemanju kombiniranih peroralnih kontraceptivov je stopnja neuspešnosti približno 1 % na leto. Neredno jemanje zdravila Diane lahko povzroči vmesne krvavitve in poslabša terapevtsko in kontracepcijsko zanesljivost.

Kako jemati zdravilo Diane

Tablete je treba jemati v zaporedju, označenem na pretisnem omotu, vsak dan ob približno istem času z malo vode, kolikor je potrebno. Vsak dan je treba vzeti po eno tableto, 21 dni zapored. Vsak naslednji pretisni omot je treba načeti po 7-dnevnem premoru brez tablet; v tem obdobju se običajno pojavi odtegnitvena krvavitev. Ponavadi se začne 2. do 3. dan po zadnji tableti in lahko traja še po načetju naslednjega omota.

Kako začeti jemanje zdravila Diane

- Brez predhodne uporabe kontraceptivov (v zadnjem mesecu)
Ženska mora začeti jemati tablete 1. dan naravnega ciklusa (ki je prvi dan mesečne krvavitve). Začne lahko tudi v obdobju od 2. do 5. dneva, vendar je v tem primeru priporočljivo, da v prvem ciklusu prvih 7 dni jemanja tablet dodatno uporablja eno od pregradnih kontracepcijskih metod.
- Prehod s kombinirane hormonske kontracepcije (kombinirana peroralna kontracepcija, nožnični prstan ali transdermalni obliž)
Najbolje je, da ženska začne uporabljati zdravilo Diane na dan po zadnji aktivni tableti (torej zadnji z vsebnostjo učinkovine) prejšnjega kombiniranega peroralnega kontraceptiva, najpozneje pa na dan, ki sledi običajnemu premoru (obdobju brez tablet ali uporabi placebo tablet). Če ima nožnični prstan ali uporablja transdermalni obliž, je priporočljivo, da ženska začne jemati zdravilo Diane na dan odstranitve oziroma najkasneje na dan nove namestitve omenjenih zaščitnih sredstev.
- Prehod z zgolj progestagenske zaščite (minitablete, injekcije, vsadek) ali intrauterinoga dostavnega sistema (IUS), ki sprošča progestagen
Ženska lahko preide z minitabled kateri koli dan (z vsadka ali intrauterinoga dostavnega sistema na dan odstranitve in z injekcij tedaj, ko je čas za vnos naslednje), vendar ji je treba v vseh teh primerih svetovati, naj prvih 7 dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo.
- Po splavu, opravljenem v prvem trimesečju nosečnosti
Ženska lahko začne zdravilo Diane uporabljati takoj. Če ravna tako, ne potrebuje dodatne kontracepcijske zaščite.
- Po porodu ali splavu, opravljenem v drugem trimesečju nosečnosti
O uporabi pri doječih ženskah glejte poglavje 4.6.

Ženski je treba svetovati, naj začne jemati zdravilo Diane od 21. do 28. dneva po porodu oz. splavu, opravljenem v drugem trimesečju nosečnosti. Če začne pozneje, ji je treba svetovati, naj prvih 7 dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo. Če pa je pred tem že imela spolni odnos, je treba pred začetkom jemanja zdravila Diane izključiti nosečnost ali pa počakati na prvo mesečno krvavitev.

Ravnanje v primeru izpuščenih tablet

Če uporabnica katero koli tableto zamudi vzeti v **manj kot 12 urah**, se kontracepcijska zaščita ne zmanjša. Ženska naj vzame tableto, čim se spomni, in naj potem nadaljuje z jemanjem preostalih tablet ob običajnem času.

Če katero koli tableto zamudi vzeti **več kot 12 ur**, se kontracepcijska zaščita lahko zmanjša. V primeru izpuščene tablete je treba upoštevati dve pravili:

1. jemanja tablet naj ne bi nikoli prekinili za več kot 7 dni,
2. za zadostno zavrtje hipotalamično-hipofizno-ovarijske osi je potrebno neprekinjeno 7-dnevno jemanje tablet.

Glede na to je mogoče v vsakodnevni praksi svetovati naslednje:

- 1. teden
Uporabnica naj vzame izpuščeno tableto, čim se spomni, tudi če bo morala vzeti dve hkrati. Nato naj nadaljuje jemanje ob običajnem času. Poleg tega naj v naslednjih 7 dneh dodatno uporablja še kakšno pregradno kontracepcijsko metodo, npr. kondom. Če je v zadnjih 7 dneh imela spolni odnos, je treba upoštevati možnost, da je noseča. Čim več tablet bo izpustila in čim bližje bo rednemu premoru brez tablet, tem večja je možnost zanositve.
- 2. teden
Uporabnica naj vzame zadnjo izpuščeno tableto, čim se spomni, tudi če bo morala vzeti dve hkrati. Nato naj nadaljuje jemanje ob običajnem času. Če je ženska tablete v zadnjih 7 dneh pred prvo

izpuščeno tableto jemala pravilno, ne potrebuje dodatne kontracepcijske zaščite. Če jih ni jemala natančno po navodilu ali če je izpustila več kot 1 tableto, ji je treba svetovati, naj v naslednjih 7 dneh uporablja dodatno zaščito.

- 3. teden

V zadnjem tednu jemanja obstaja velika možnost, da se bo zanesljivost zaščite zmanjšala, ker se približuje obdobje premora brez tablet. Vendar je mogoče s prilagoditvijo razporeda jemanja tablet vseeno preprečiti zmanjšanje kontracepcijske zaščite. Kadar uporabnica upošteva eno od obeh spodaj navedenih možnosti, dodatna kontracepcijska zaščita ni potrebna, če je vse tablete v zadnjih 7 dneh pred prvo izpuščeno tableto jemala pravilno. Če ni tako ravnala, ji je treba svetovati, naj upošteva prvo od dveh možnosti in v naslednjih 7 dneh sočasno uporablja še dodatno zaščito.

1. Uporabnica naj vzame zadnjo izpuščeno tableto, čim se spomni, tudi če bo morala vzeti dve hkrati. Nato naj nadaljuje jemanje ob običajnem času. Naslednji pretisni omot mora načeti takoj, ko je prejšnji porabljen, torej brez premora. Malo verjetno je, da bi se pojavila odtegnitvena krvavitev, preden bo porabila drugi pretisni omot, lahko pa se pojavijo krvavi madeži ali vmesna krvavitve v dneh, ko jemlje tablete.
2. Ženski lahko tudi svetujemo, naj neha jemati tablete iz načetega pretisnega omota. V tem primeru naj ima do 7-dnevni (vključno z dnem, ko je izpustila tableto) premor brez tablet, potem naj nadaljuje jemanje iz naslednjega pretisnega omota.

Če ženska izpusti tablete in potem nima odtegnitvene krvavitve v prvem normalnem premoru brez tablet, je treba upoštevati možnost, da je zanosila.

Ravnanje pri prebavnih motnjah

Pri hudih prebavnih motnjah je absorpcija lahko nepopolna, zato je treba uporabiti dodatno kontracepcijsko zaščito.

Če se bruhanje pojavi v 3 ali 4 urah po zaužitju tablete, je treba upoštevati nasvet o izpuščenih tabletah, kot je opisan v poglavju 4.2 pod naslovom Ravnanje v primeru izpuščenih tablet. Če ženska ne želi spremeniti običajnega zaporedja jemanja tablet, mora vzeti potrebno dodatno tableto (tablete) iz drugega pretisnega omota.

Trajanje uporabe

Trajanje uporabe je odvisno od resnosti simptomov androgenizacije in odgovora na zdravljenje. Da simptomi izvenijo mora zdravljenje trajati vsaj tri mesece. Lečeči zdravnik mora redno ocenjevati potrebo po nadaljevanju zdravljenja. Odzivnost na zdravljenje aken in seboreje je hitrejša kakor pri hirsutizmu.

Priporočljivo je, da ženska jemlje zdravilo Diane še najmanj 3 do 4 cikle po izginotju bolezenskih znakov. V primeru, da se zdravljenje z zdravilom Diane ponovno začne (po 4-tedenskem ali daljšem obdobju brez jemanja tablet), je treba upoštevati povečano tveganje za VTE (glejte poglavje 4.4).

Dodatne informacije o posebnih skupinah uporabnic

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Diane je indicirano po menarhi.

Starejše uporabnice

Zdravilo Diane ni indicirano za uporabo po menopavzi.

Bolnice z jetrno okvaro

Zdravilo Diane je kontraindicirano pri ženskah s hudimi jetrnimi boleznimi, dokler se kazalci jetrnega delovanja ne normalizirajo (glejte tudi poglavje 4.3).

Bolnice z ledvično okvaro

Zdravilo Diane niso posebej preučevali pri bolnicah z ledvično okvaro. Podatki, ki so na voljo, ne kažejo potrebe po prilagoditvi zdravljenja v tej skupini bolnic.

4.3 Kontraindikacije

Pripravkov, ki vsebujejo kombinacijo estrogena/progestagena ne bi smele uporabljati ženske, ki imajo katero od spodaj naštetih bolezni. Če se katera od teh bolezni prvič pojavi med njihovo uporabo, je tablete treba nemudoma nehati jemati.

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- sočasna uporaba z drugimi hormonskimi kontraceptivi (glejte poglavje 4.1)
- venska tromboza, prisotna ali v anamnezi (globoka venska tromboza, pljučna embolija)
- arterijska tromboza, prisotna ali v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali predhodna stanja (npr. angina pectoris in prehodni ishemični napad)
- cerebrovaskularni dogodek, prisoten ali v anamnezi
- anamneza migrene s fokalnimi nevrološkimi simptomi
- prisotnost hudih ali več dejavnikov tveganja za vensko ali arterijsko trombozo (glejte poglavje 4.4), kot so:
 - sladkorna bolezen z zapleti na ožilju
 - huda hipertenzija
 - huda dislipoproteinemija
- podedovana ali pridobljena nagnjenost k venski ali arterijski trombozi, npr. odpornost na aktivirani protein C (APC), pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S, hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant)
- prisotnost ali anamneza hude jetrne bolezni, če se kazalci delovanja jeter še niso normalizirali
- prisotnost ali anamneza benignih ali malignih jetrnih tumorjev
- znane ali domnevne maligne bolezni, občutljive za spolne steroide (npr. na spolnih organih ali dojkah)
- prisotnost ali anamneza meningioma
- diagnostično neopredeljena nožnična krvavitev
- znana ali domnevna nosečnost
- dojenje.

Zdravilo Diane se ne sme uporabljati sočasno z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Zdravilo Diane se ne uporablja pri moških.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Diane vsebuje progestagen ciproteronacetat in estrogen etinilestradiol in se ga jemlje 21 dni v mesečnem ciklusu. Zdravilo ima podobno sestavo kot kombinirani peroralni kontraceptivi. Klinične in epidemiološke izkušnje o uporabi kombinacije estrogena/progestagena kot je zdravilo Diane, temeljijo na izkušnjah s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi, zato podobna opozorila o njihovi uporabi veljajo tudi za zdravilo Diane.

Trajanje uporabe

Da simptomi izzvenijo mora zdravljenje trajati vsaj tri mesece. Lečeči zdravnik mora redno ocenjevati potrebo po nadaljevanju zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Opozorila

Če je prisotno katero koli od spodaj omenjenih stanj/dejavnikov tveganja, je treba pri vsaki ženski pretehtati koristi in morebitna tveganja uporabe zdravila Diane in se o tem z njo pogovoriti, še preden se odloči, da bo zdravilo Diane začela uporabljati. Ženska naj se v primeru poslabšanja, ponovnega pojava ali prvega pojava katerega koli od teh stanj ali dejavnikov tveganja posvetuje z zdravnikom. Zdravnik se bo nato odločil, ali je treba uporabo zdravila Diane prekiniti.

Bolezni ožilja

- Pri ženskah, ki uporabljajo zdravilo Diane, je tveganje za pojav venske trombembolije (VTE) večje kot pri ženskah, ki ga ne uporabljajo. Povečano tveganje VTE je največje v prvem letu uporabe in sicer pri ženskah, ki so prvič začele uporabljati zdravilo Diane, ali pri ženskah, ki so ga ponovno začele uporabljati ali so prešle nanj po vsaj enomesečnem premoru brez jemanja kontracepcijskih tablet. Venska trombembolija je lahko v 1 - 2 % primerov smrtna.
- Epidemiološke študije so pokazale, da je incidenca VTE 1,5-krat do 2-krat večja pri uporabnicah zdravila Diane, kot pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo levonorgestrel, in je lahko podobna tveganju pri kombiniranih peroralnih kontraceptivih, ki vsebujejo dezogestrel/gestoden/drosperinon.
- V skupini uporabnic zdravila Diane bodo verjetno bolnice, ki že imajo povečano tveganje za srčnožilne bolezni, kot na primer tiste povezane s policističnim ovarijskim sindromom.
- V epidemioloških študijah so povezovali uporabo hormonskih kontraceptivov tudi z večjim tveganjem za arterijsko trombembolijo (miokardni infarkt, prehodni ishemični napad). Arterijske trombembolije so lahko življenjsko ogrožajoče ali smrtne.
- Izredno redko so pri uporabnicah hormonskih kontraceptivov, poročali o trombozi v drugih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih, možganskih ali mrežničnih venah in arterijah.
- Simptomi venskih ali arterijskih tromboz ali cerebrovaskularnih dogodkov so lahko: nenavadne bolečine in/ali oteklost ene noge; nenadna huda bolečina v prsnem košu, ki se lahko širi v levo roko; nenadno težko dihanje; nenaden napad kašlja; vsak nenavaden, hud, dolgotrajen glavobol; nenadna delna ali popolna izguba vida; diplopija; nerazločno govorjenje ali afazija; vrtoglavica; kolaps z ali brez žariščnega epileptičnega napada; šibkost ali zelo izrazita omrtvelost, ki nenadoma prizadene eno stran ali en del telesa; motorične motnje; "akutni" abdomen.
- Tveganje za nastanek venskih trombemboličnih zapletov se povečuje s:
 - starostjo
 - kajenjem (tveganje se še dodatno poveča pri strastnih kadilkah in s starostjo, predvsem pri ženskah, starejših od 35 let. Ženskam po 35. letu je treba strogo odsvetovati kajenje, če želijo jemati zdravilo Diane).
 - pozitivno družinsko anamnezo (tj. z vensko trombembolijo pri sorojencu ali katerem od staršev v sorazmerno zgodnji starosti) Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo katerega koli hormonskega kontraceptiva napotiti po nasvet k specialistu.
 - dolgotrajno imobilizacijo, večjo operacijo, vsako operacijo nog ali večjo poškodbo. V teh primerih je priporočljivo jemanje zdravila prekiniti (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in ga ponovno začeti jemati šele dva tedna po popolnem okrevanju. Če jemanje zdravila Diane ni prekinjeno vnaprej, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
 - debelostjo (indeks telesne mase več kot 30 kg/m²).
- Tveganje za nastanek arterijskih trombemboličnih zapletov ali cerebrovaskularnega dogodka se povečuje s:
 - starostjo

- kajenjem (tveganje se še dodatno poveča pri strastnih kadilkah in s starostjo, predvsem pri ženskah, starejših od 35 let. Ženskam po 35. letu je treba strogo odsvetovati kajenje, če želijo jemati zdravilo Diane)
 - dislipoproteinemijo
 - debelostjo (indeks telesne mase več kot 30 kg/m²)
 - hipertenzijo
 - migreno
 - boleznijo srčnih zaklopk
 - atrijsko fibrilacijo
 - pozitivno družinsko anamnezo (tj. z arterijsko trombozo pri sorojencu ali katerem od staršev v sorazmerno zgodnji starosti). Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo katerega koli hormonskega kontraceptiva napotiti po nasvet k specialistu.
- Med drugimi boleznimi, ki jih povezujejo z neugodnimi vplivi na ožilje, so sladkorna bolezen, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična anemija.
 - V poporodni dobi je treba upoštevati povečano tveganje za tromboembolijo (za informacije o uporabi med nosečnostjo in dojenjem glejte poglavje 4.6).
 - Če se pri ženskah, ki uporabljajo zdravilo Diane, pogosteje pojavijo migrene ali so te hujše (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitve jemanja zdravila Diane.

Ženske, ki jemljejo zdravilo Diane, je treba posebej opozoriti, da se morajo v primeru možnih simptomov tromboze posvetovati z zdravnikom. V primeru suma na trombozo ali potrjene tromboze je treba z jemanjem zdravila Diane prekiniti. Zaradi teratogenosti antikoagulantnega zdravljenja (kumarinov) je treba uporabljati drugo ustrezno kontracepcijsko metodo.

Tumorji

Najpomembnejši dejavnik tveganja za raka na materničnem vratu je okužba s humanim papilomavirusom (HPV). Nekatere epidemiološke študije navajajo, da dolgotrajna uporaba kombiniranih peroralnih kontraceptivov lahko poveča tveganje, vendar so mnenja o tem, v kolikšni meri ga je mogoče pripisati drugim učinkom, npr. pregledu materničnega vratu in spolnemu vedenju, vključno z uporabo pregradnih kontracepcijskih metod, še vedno deljena.

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je ugotovila rahlo povečanje relativnega tveganja (ki znaša 1,24) za raka na dojki pri ženskah, katere trenutno uporabljajo kombinirani peroralni kontraceptiv. To dodatno tveganje izgine v 10 letih po prenehanju uporabe tega kontraceptiva. Ker je rak na dojki med ženskami pred 40. letom redek, je dodatno število odkritih primerov pri populaciji sedanjih in bivših uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov majhno v primerjavi s celotno nevarnostjo zanj. Te študije ne dokazujejo vzročnosti. Opažena povečana nevarnost je lahko posledica zgodnejšega diagnosticiranja raka na dojki pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov ter njihovih bioloških učinkov ali obojega. Rak na dojki, odkrit pri sedanjih ali bivših uporabnicah, je praviloma v klinično manj napredoval kot pri bolnicah, ki jih niso nikoli jemale.

Pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov so redko poročali o benignih in, še redkeje o malignih jetrnih tumorjih. V posameznih osamljenih primerih so jetrni tumorji povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve. Če se pri ženski, ki jemlje tovrstne kontraceptive, pojavijo močna bolečina v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba diferencialno-diagnostično upoštevati možnost tumorja na jetrih.

Maligni tumorji so lahko življenjsko ogrožajoči ali smrtni.

Meningiom

O pojavu (posameznih ali več) meningiomov so poročali predvsem v povezavi z uporabo ciproteronacetata v odmerkih 25 mg ali več ter pri dolgotrajni uporabi (glejte poglavje 5.1). Če je diagnosticiran meningiom, je treba iz previdnosti zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo ciproteron, vključno z zdravilom Diane, ukiniti.

Druga stanja

Ženske s hipertrigliceridemijo ali družinsko anamnezo hipertrigliceridemije so lahko med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov izpostavljene večjemu tveganju za pankreatitis.

Čeprav so pri mnogih ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive ali zdravilo Diane, poročali o majhnem povišanju krvnega tlaka, so klinično pomembna povišanja redka. Toda če se med njihovim jemanjem razvije trajna, klinično pomembna hipertenzija, je pametno, da zdravnik prekine jemanje tovrstnih tablet in začne zdraviti hipertenzijo. Če ženska z antihipertenzivnim zdravljenjem doseže normotenzivne vrednosti krvnega tlaka, jih lahko začne znova jemati.

Poročali so, da se tako med nosečnostjo kot med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov lahko pojavijo ali poslabšajo naslednje bolezni, toda trdnih dokazov o njihovi povezanosti z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov ni: zlatenica in/ali s holestazo povezano srbenje, žolčni kamni, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, Sydenhamova horea, herpes gestationis, z otosklerozo povezana naglušnost.

Pri ženskah s hereditarnim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema.

Zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter bo morda potrebna opustitev jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo. Če se ponovi holestatska zlatenica in/ali s holestazo povezano srbenje, ki sta se že prej pojavila med nosečnostjo ali predhodno uporabo spolnih steroidov, je treba jemanje kombiniranega peroralnega kontraceptiva takoj prekiniti.

Čeprav lahko kombinirani peroralni kontraceptivi vplivajo na periferno odpornost proti insulinu in na toleranco za glukozo, ni dokazov, da bi bilo treba pri ženskah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo nizkoodmerne kontraceptive (< 0,05 mg etinilestradiola), spreminjati režim zdravljenja. Kljub temu je treba ženske s sladkorno boleznijo med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov skrbno spremljati, zlasti na začetku jemanja.

Z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov so povezovali Crohnovo bolezen in ulcerozni kolitis.

Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8). Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj pri spremembah razpoloženja in znakih depresije, vključno kmalu po začetku zdravljenja, stopijo v stik z zdravnikom.

Včasih se pojavijo kloazme, zlasti pri ženskah z anamnezo *chloasme gravidarum*. Ženske, nagnjene h kloazmam, naj se med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov izogibajo soncu in ultravijoličnemu sevanju.

Če so se pri ženski, ki trpi zaradi hirsutizma, simptomi razvili ali izrazito stopnjevali nedavno, je treba diferencialno-diagnostično raziskati vzrok (tumor, ki izloča androgen; adrenalna encimska motnja).

Povečanje vrednosti ALT

V kliničnih preskušanjih pri bolnicah, ki so se zaradi virusnih okužb s hepatitisom C (HCV) zdravile z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, z ali brez ribavirina, so se

povečane vrednosti transaminaze (ALT), večje od 5-kratne zgornje meje normalnih vrednosti (ULN), pojavile pogosteje pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol (kombinirane hormonske kontraceptive) (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Zdravniški pregled in posvet

Pred začetkom uporabe ali ponovne uvedbe kombiniranega peroralnega kontraceptiva je treba vzeti celotno anamnezo in opraviti telesni pregled, pri čemer naj zdravnik upošteva kontraindikacije (poglavje 4.3) in opozorila (poglavje 4.4 pod naslovom Opozorila). Anamnezo in pregled je treba občasno ponavljati. Redni zdravniški pregledi so pomembni tudi zato, ker se lahko kontraindikacije (npr. prehodne ishemične atake itd.) ali dejavniki tveganja (npr. družinska anamneza venske ali arterijske tromboze) prvič pojavijo prav med uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Pogostnost in naravo teh ocen je treba določiti po uveljavljenih smernicah za prakso in jih prilagoditi posameznici. Praviloma naj bo pozornost še posebej namenjena krvnemu tlaku, pregledu dojk in trebuha ter ginekološkemu pregledu, vključno cervikalno citologijo.

Ženskam je treba povedati, da peroralni kontraceptivi ne varujejo pred okužbo s HIV (aidsom) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zmanjšana učinkovitost

Kontracepcijska učinkovitost zdravila Diane se lahko zmanjša zaradi izpuščene tablete (poglavje 4.2; Ravnanje v primeru izpuščenih tablet), prebavnih motenj (poglavje 4.2; Ravnanje pri prebavnih motnjah) ali sočasnega jemanja drugih zdravil (poglavje 4.5).

Zmanjšanje nadzorovanja ciklusa

Med jemanjem vseh kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko pojavijo neredne krvavitve (krvavi madeži ali vmesne krvavitve), zlasti v prvih mesecih uporabe. Zato je diagnostična ocena vsake neredne krvavitve smiselna šele po prilagoditvenem obdobju približno treh ciklusov.

Če nepravilne krvavitve trajajo ali se pojavijo po predhodno rednih ciklikih, je treba pretehtati nehormonske vzroke. Indicirani so tudi diagnostični postopki za izključitev maligne bolezni ali nosečnosti, vključno s kiretažo.

Nekatere ženske v premoru brez tablet ne dobijo odtegnitvene krvavitve. Če je ženska jemala tablete v skladu z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, ni verjetno, da bi bila noseča. Če pa jih pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo ni uporabljala v skladu z navodili ali če sta ji izostali dve odtegnitveni krvavitvi, je treba pred nadaljnjim jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva izključiti nosečnost.

Informacije o pomožnih snoveh

Zdravilo Diane vsebuje laktozo in saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, fruktozo, odsotnostjo encima laktaze, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opozorilo: Za ugotovitev možnih interakcij z drugimi zdravili je treba pred začetkom jemanja prebrati tudi navodila za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil.

Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo mikrosomalne encime, kar lahko poveča očistek spolnih hormonov in lahko povzroči vmesne krvavitve, in/ali neuspešnost peroralne kontracepcijske metode. Ženske, ki se zdravijo s katerim od teh zdravil, naj bi poleg zdravila Diane začasno uporabljale še pregradno kontracepcijsko metodo ali pa izbrale drug način zaščite. Med sočasnim jemanjem drugih zdravil in še 28 dni po prenehanju njihove uporabe mora ženska uporabljati pregradno kontracepcijsko metodo. Če uporabljajo pregradno kontracepcijsko metodo tudi po koncu

jemanja tablet iz trenutnega pretisnega omota, morajo njihovo jemanje neprekinjeno nadaljevati iz novega omota brez običajnega premora.

Učinkovine, ki povečujejo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (zmanjšujejo učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov zaradi indukcije encimov) npr.:

fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin, morda tudi z okskarbazepin, topiramatom, felbamatom, grizeofulvin in pripravki, ki vsebujejo šentjanževko

Indukcija encimov je lahko opazna že po nekaj dneh zdravljenja. Najmočnejša indukcija encimov je običajno opazna v nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja z zdravili lahko indukcija encimov traja še približno 4 tedne.

Učinkovine s spremenljivim učinkom na očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov, npr.:

Pri sočasnem zdravljenju s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi številne kombinacije zaviralcev HIV proteaz in nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze, tudi kombinacije s zaviralci HCV lahko povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije estrogena ali progestina. Učinek teh sprememb je lahko v nekaterih primerih klinično pomemben.

Učinkovine, ki zmanjšujejo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (zaviralci encimov)
Klinični pomen možnega medsebojnega delovanja z zaviralci encimov ostaja neznan.

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemske koncentracije estrogena ali progestina ali obeh.

Pokazalo se je, da etorikoksib v odmerkih od 60 do 120 mg/dan poveča plazemske koncentracije etinilestradiola 1,4- do 1,6-krat, kadar se uporablja sočasno s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo 0,035 mg etinilestradiola.

Učinki estrogensko/progestagenske kombinacije na druga zdravila

Estrogensko/progestagenske kombinacije, kot je zdravilo Diane, lahko ovirajo presnovo drugih zdravil. Zaradi tega vpliva se lahko poveča koncentracija ciklosporina ali zmanjša koncentracija lamotrigina v plazmi in tkivih.

Klinični podatki kažejo, da etinilestradiol zavira očistek substratov CYP1A2, kar vodi v blago (npr. teofilin) ali zmerno (npr. tizanidin) povečanje njihovih koncentracij v plazmi.

Farmakodinamične interakcije

Pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, z ali brez ribavirina, je lahko tveganje za povečanje vrednosti ALT povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Uporabnice zdravila Diane morajo zato pred začetkom zdravljenja s to kombinacijo zdravil preiti na alternativno kontracepcijsko metodo (npr. progestagensko kontracepcijo ali nehormonsko kontracepcijsko metodo). Zdravilo Diane se lahko ponovno uvede 2 tedna po zaključenem zdravljenju s to kombinacijo zdravil.

Laboratorijske preiskave

Uporaba zdravil, kot je zdravilo Diane, lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, med drugim biokemičnih parametrov delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, na plazemsko koncentracijo (nosilnih) proteinov, npr. kortikosteroidne-vežočega globulina in lipidnih/lipoproteinskih frakcij, ter parametre presnove ogljikovih hidratov in parametre koagulacije in fibrinolize. Spremembe praviloma ostajajo znotraj normalnega laboratorijskega območja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Diane je kontraindicirano med nosečnostjo. Če ženska v času zdravljenja z zdravilom Diane zanosi, ga mora takoj prekiniti.

Dojenje

Zdravilo Diane je kontraindicirano tudi v času dojenja. Ciproteronacetat prehaja v materino mleko. Dojenček bi z morebitnim dojenjem prejel okrog 0,2 % materinega odmerka, kar ustreza odmerku 1 µg/kg. V tolikšni količini (0,2 %) prehaja tudi etinilestradiol v materino mleko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Diane nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najresnejši neželeni učinki, povezan z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov, so naštetih v poglavju 4.4 pod naslovom Opozorila.

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki o katerih so poročali pri uporabi zdravila Diane so navzea, bolečine v trebuhu, povečana telesna masa, glavobol, depresivno razpoloženje, spremembe razpoloženja, bolečine v dojkah, napete dojke. Pojavili so se pri $\geq 1\%$ uporabnic.

Pri vseh ženskah, ki uporabljajo zdravilo Diane, je tveganje za trombembolijo povečano (glejte poglavje 4.4).

Organski sistem (MedDRA)	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	Redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Presnovne in prehranske motnje		zastajanje tekočine		
Psihiatrične motnje	depresivno razpoloženje, spremembe razpoloženja	zmanjšanje libida	povečanje libida	
Bolezni živčevja	glavobol	migrena		
Očesne bolezni			intoleranca za kontaktne leče	
Žilne bolezni			trombembolija	povišanje krvnega tlaka
Bolezni prebavil	občutek siljenja na bruhanje, bolečine v trebuhu	bruhanje, driska		
Bolezni kože in podkožja		izpuščaji, urtikarija	nodozni ali multififormni eritem	
Motnje reprodukcije in dojk	občutljive ali boleče dojke	hipertrofija dojk	izcedek iz dojk, vaginalni izcedek	

Organski sistem (MedDRA)	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Preiskave	povečanje telesne mase		zmanjšanje telesne mase	

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, so opazili povečano tveganje za arterijske in venske trombotične in trombembolične dogodke, tudi miokardni infarkt, možgansko kap, tranzitorno ishemično atako, vensko trombozo in pljučno embolijo, ki so bolj podrobno opisani v poglavju 4.4.

Pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih, ki so obravnavani v poglavju 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:

- venske trombembolične motnje
- arterijske trombembolične motnje
- hipertenzija
- jetrni tumorji
- pojav ali poslabšanje bolezni, katerih povezanost z jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva ni zanesljivo dokazana: Crohnove bolezni, ulceroznega kolitisa, epilepsije, materničnih miomov, porfirije, sistemskega eritematoznega lupusa, herpesa gestationis, Sydenhamove horee, hemolitično-uremičnega sindroma, holestatske zlatenice
- kloazma
- Zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter bo morda potrebna opustitev jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo.
- Pri ženskah s hereditarnim angioedemom lahko eksogeni estrogenski sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema.

Pogostnost diagnosticiranja raka dojke je med ženskami, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, rahlo povečana. Ker je rak dojke med ženskami, mlajšimi od 40 let, redek, je dodatno število primerov majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Ni znano, ali gre za vzročno povezanost z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Za nadaljnje informacije glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Interakcije

Do vmesnih krvavitev in/ali nezanesljivosti kontracepcijske metode lahko pride zaradi interakcij drugih zdravil (induktorjev encimov) s peroralnimi kontraceptivi (glejte poglavje 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o hudih škodljivih učinkih prevelikega odmerjanja. Simptomi, ki se lahko pojavijo zaradi prevelikega odmerjanja, so: navzea, bruhanje in odtegnitvena krvavitev. Odtegnitvena krvavitev se lahko pojavi celo pri dekletih pred menarho, če pomotoma vzamejo zdravilo. Antidotov ni in nadaljnje zdravljenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiandrogeni in estrogeni, oznaka ATC G03HB01

Pilosebaceozna enota (ki jo sestavljata žleza lojnica in lasni mešiček) je za androgene občutljiv del kože. Akne, seboreja, hirsutizem in androgenska alopecija so klinična stanja, ki nastanejo zaradi motenj tega ciljnega organa; lahko so posledica večje občutljivosti ali pa večje koncentracije androgenov v plazmi. Obe učinkovini v zdravilu Diane ugodno vplivata na hiperandrogeno stanje. Ciproteronacetat je kompetitiven antagonist androgenskih receptorjev, ki zavira sintezo androgenov v ciljnih celicah in z antigonadotropnim učinkom zmanjšuje koncentracijo androgenov v krvi. Antigonadotropni učinek še okrepi etinilestradiol, ki poveča tudi sintezo spolne hormone vežočega globulina (SHBG) v plazmi. Tako zmanjša količino prostih, biološko uporabnih androgenov v obtoku. Zdravljenje z zdravilom Diane – ponavadi po 3 do 4 mesecih – odpravi obstoječe aknozne eflorescence. Čezmerna mastnost las in kože ponavadi izgine že prej. Zmanjša se tudi izpadanje las, ki pogosto spremlja seborejo. Toda pri ženskah z blago obliko hirsutizma, zlasti z rahlo izrazitejšo poraščenostjo na obrazu, so rezultati opazni šele po nekaj mesecih zdravljenja.

Kontracepcijski učinek zdravila Diane temelji na medsebojnem delovanju različnih dejavnikov; najpomembnejša sta zavrtje ovulacije in sprememba cervikalne sekrecije. Poleg tega, da varujejo pred nosečnostjo, imajo estrogensko/progestagenske kombinacije več drugih dobrih lastnosti, ki jih je poleg slabih (glejte poglavje 4.4 pod naslovom Opozorila in poglavje 4.8) dobro upoštevati pri izbiri načina za uravnavanje rojstev. Ciklus je rednejši, mesečne krvavitve so pogosto manj boleče in krvavitve blažje. Posledica blažjih krvavitev je lahko manj pogosto pomanjkanje železa.

Meningiom

Glede na izsledke francoske epidemiološke kohortne študije so opazili od kumulativnega odmerka odvisno povezavo med ciproteronacetatom in pojavom meningioma. Ta študija je temeljila na podatkih francoske zdravstvene zavarovalnice (CNAM) in je vključevala populacijo 253.777 žensk, ki so jemale tablete ciproterona v odmerku 50 - 100 mg. Primerjali so pogostnost pojava meningioma, zdravljenih kirurško ali z obsevanjem, pri ženskah, ki so bile izpostavljene velikim odmerkom ciproteronacetata (kumulativni odmerek ≥ 3 g), in ženskah, ki so bile malo izpostavljene ciproteronacetatu (kumulativni odmerek < 3 g). Dokazana je bila povezava med kumulativnim odmerkom in odzivom.

Kumulativni odmerek ciproteronacetata	Stopnja incidence (bolnik-let)	HR _{adj} (95-odstotni interval zaupanja) ^a
majhna izpostavljenost (< 3 g)	4,5/100.000	Ref.
izpostavljenost ≥ 3 g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 do 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 do 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
več kot 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

HR_{adj} – prilagojeno razmerje tveganja (HR - Hazard Ratio)

^a Prilagojeno glede na starost kot časovno odvisno spremenljivko in raven estrogena ob vključitvi

Na primer kumulativni odmerek 12 g lahko ustreza enoletnemu zdravljenju z odmerkom 50 mg/dan 20 dni vsak mesec.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ciproteronacetat

Absorpcija

Ciproteronacetat se po vnosu hitro in popolnoma absorbira. Največjo serumsko koncentracijo približno 15 ng/ml doseže v 1,6 urah po enkratnem zaužitju. Biološka uporabnost je 88 % odmerka.

Porazdelitev

Ciproteronacetat se v plazmi skoraj v celoti veže na albumine, prostega je le okrog 3,5 do 4 %. Z etinilestradiolom izzvano povečanje koncentracije SHBG ne vpliva na vezavo ciproteronacetata na plazemske proteine. Navidezni volumen porazdelitve je 986 ± 437 l.

Biotransformacija

Ciproteronacetat se skoraj popolnoma presnovi. V citokromalnem sistemu P450 z encimom CYP3A4 nastaja glavni presnovek v plazmi 15 β -hidroksiderivat. Očistek iz seruma je 0,06 ml/s/kg.

Izločanje

Koncentracija ciproteronacetata v serumu se zmanjšuje v dveh fazah z razpolovnima časoma okoli 0,8 ur in 2,3 do 3,3 dni. Del odmerka se izloči z žolčem kot nespremenjeno zdravilo, večina pa se ga izloči v obliki presnovkov s sečem : žolčem v razmerju 1 : 2. Presnovki se iz plazme izločajo z razpolovno dobo 1,8 dni.

Ravnotežni pogoji

Koncentracija SHBG ne vpliva na farmakokinetiko ciproteronacetata. Po vsakodnevem jemanju zdravila se serumsko koncentracija poveča približno 2,5-krat in doseže ravnotežno stanje v drugi polovici ciklusa.

Etinilestradiol

Absorpcija

Etinilestradiol se po vnosu hitro in popolnoma absorbira. Največjo serumsko koncentracijo približno 71 pg/ml doseže v 1,6 urah. Med absorpcijo in prvim prehodom skozi jetra se etinilestradiol izdatno presnovi, zaradi česar je povprečna peroralna biološka uporabnost 45 %, z veliko stopnjo individualne variabilnosti okoli 20 do 65 %.

Porazdelitev

Etinilestradiol se zelo, vendar nespecifično veže na serumski albumin (približno 98 %) in inducira povečanje serumske koncentracije SHBG. Ugotovljeni navidezni volumen porazdelitve je približno 2,8 do 8,6 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol se predsistemske konjugira v sluznici tankega črevesa in v jetrih. Presnovi se primarno z aromatsko hidrosilacijo, vendar nastaja precej različnih hidroksiliranih in metiliranih presnovkov, ki so prisotni kot prosti presnovki in kot konjugati z glukuronidi in sulfatom. Navajajo, da je očistek estradiola približno 0,038 do 0,117 ml/s/kg.

In vitro je etinilestradiol reverzibilni zaviralec CYP2C19, CYP1A1 in CYP1A2, kot tudi zaviralec mehanizma delovanja CYP 3A4/5, CYP2C8 in CYP2J2.

Izločanje

Serumska koncentracija etinilestradiola se zmanjšuje v dveh dispozijskih fazah z razpolovnima časoma približno 1 uro in od 10 do 20 ur. Nespremenjeno zdravilo se ne izloča, izločanje

etinilestradiolovih presnovkov s sečem in žolčem je v razmerju 4 : 6. Razpolovni čas izločanja presnovkov je približno 1 dan.

Ravnotežni pogoji

Ravnotežni pogoji so doseženi v drugi polovici terapijskega ciklusa; serumska koncentracija je za 60 % večja kot pri posamičnem odmerku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

▪ Etinilestradiol

Profil toksičnosti etinilestradiola je dobro poznan. Na razpolago ni drugih predkliničnih podatkov poleg že opisanih v drugih poglavjih Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

▪ Ciproteronacetat

Sistemska toksičnost

Predklinični podatki pridobljeni na osnovi konvencionalnih študij toksičnosti večkratnega odmerka ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

Embriotoksičnost/teratogenost

Raziskave embriotoksičnih delovanj s kombinacijo obeh učinkovin niso odkrile teratogenega delovanja po zdravljenju med organogenezo pred razvojem zunanjih spolnih organov. Uporaba večjih odmerkov ciproteronacetata med hormonsko občutljivo diferenciacijsko fazo spolnih organov je pri moških zarodkih privedla do znakov feminizacije. Opazovanje novorojenčkov moškega spola, *in utero* izpostavljenih ciproteronacetatu, ni odkrilo nobenih znakov feminizacije. Kljub temu je nosečnost kontraindikacija za uporabo zdravila Diane.

Genotoksični potencial in karcinogenost

Priznani osnovni preskusi genotoksičnosti ciproteronacetata so imeli negativne rezultate, nadaljnji testi pa so pokazali, da ciproteronacetat vendarle lahko tvori komplekse z DNK (in poveča aktivnost popraviljanja DNK) v podganjih in opičjih jetrnih celicah, pa tudi v sveže izoliranih človeških hepatocitih. V pasjih jetrnih celicah je bila raven kompleksov z DNK ekstremno nizka.

Omenjeni kompleksi so nastajali pri sistemski izpostavljenosti, ki jo je mogoče pričakovati med zdravljenjem s priporočenimi odmerki ciproteronacetata. Ena od posledic zdravljenja s ciproteronacetatom, ugotovljena *in vivo* pri podganjih samičkah, je bila povečana pogostnost žariščnih, verjetno preneoplastičnih jetrnih okvar s spremenjenimi celičnimi encimi in povečanje mutacij pri podganah za mutacijsko ciljnim bakterijskimi geni.

Dosedanje klinične izkušnje in dobro nadzorovane epidemiološke študije ne kažejo, da bi se pri človeku povečala pogostnost jetrnih tumorjev. Raziskave, opravljene na glodavcih, prav tako ne kažejo nikakršnih znakov za specifično tumorogenost ciproteronacetata. Vsekakor pa se je treba zavedati, da spolni steroidi lahko spodbudijo rast nekaterih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev.

Gledano v celoti pa toksikološke analize niso izkazale nikakršnih zadržkov proti uporabi zdravila Diane pri človeku, seveda z upoštevanjem napotil ob danih indikacijah in v priporočenih odmerkih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon 25 000
smukec
magnezijev stearat

Obloga:
saharoza
povidon 700 000
makrogol 6000
kalcijev karbonat
smukec
glicerol 85 %
titanov dioksid (E 171)
rumeni železov oksid (E 172)
montanglikolni vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete Diane so v pretisnih omotih iz prosojnega filma, izdelanega iz polivinilklorida, in kovinske folije, izdelane iz aluminija (spodnja površina za vroče lepljenje).

Škatla s 3 pretisnimi omoti z 21 tabletami (3 x 21 tablet v pretisnem omotu)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d.o.o.
Bravničarjeva 13
1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00462/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 5. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 12. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 7. 2020