

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Diecyclen 2 mg/0,03 mg potahované tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

21 bílých (aktivních) potahovaných tablet

Jedna potahovaná tableta obsahuje: dienogestum 2 mg a ethinylestradiolum 0,03 mg

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy 60,90 mg

7 zelených placebo (neaktivních) potahovaných tablet

Tablety neobsahují léčivé látky

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy 55,50 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Aktivní tablety: bílé, kulaté potahované tablety s průměrem přibližně 5,0 mm.

Placebo tablety: zelené, kulaté potahované tablety s průměrem přibližně 5,0 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Perorální antikoncepce.
- Léčba středně závažné formy akné, pokud selhala odpovídající lokální léčba, nebo léčba perorálně podávanými antibiotiky u žen, které si zvolily užívání perorální antikoncepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Diecyclen by mělo být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE) a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Diecyclen v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### 4.2.1 Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

Jedna tableta přípravku Diecyclen denně po dobu 28 po sobě jdoucích dnů.

Tablety se užívají každý den přibližně ve stejnou dobu a zapíjejí se podle potřeby tekutinou.

První tabletu z blistru si vezměte dle dne, v němž užívání zahajujete (např. „PO“ pro pondělí).

Tablety pak užívejte v pořadí označeném šipkami až do využití všech tablet z blistru.

Tablety z každého následujícího blistru pak začnete užívat po užití poslední tablety z předchozího blistru. Krvácení z vysazení se obvykle dostaví 2.-3. den po zahájení užívání zelených placebo tablet (poslední řada) a nemusí skončit do doby, než začnete užívat tablety z následujícího blistru.

##### 4.2.2 Zahájení užívání přípravku Diecyclen

- Nepředcházelo-li užívání hormonální antikoncepce (v předchozím měsíci):

Užívání tablet se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení). Pokud jsou tablety užívány správně, antikoncepční účinek nastupuje již od prvního dne podávání.

Zahájit užívání lze i během 2. - 5. dne, ale doporučuje se použít navíc během prvních 7 dnů prvního cyklu nehormonální metodu antikoncepce (bariérovou metodu).

- Přechod z jiného kombinovaného perorálního kontraceptiva (CHC, vaginálního kroužku, transdermálních náplastí):

V závislosti na typu dříve používaného kombinovaného perorálního kontraceptiva by žena měla zahájit užívání přípravku Diecyclen v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet, nebo den následující dny po užití poslední placebo tablety předchozího blistru kombinovaného kontraceptiva. V případě transdermální náplasti nebo vaginálního kroužku začněte užívat Diecyclen den po intervalu bez vaginálního kroužku, transdermální náplasti.

- Přechod z antikoncepční metody obsahující pouze progestagen (minipilulka obsahující jen progesteron, implantát, injekce) nebo z nitroděložního systému:

Žena může být převedena z minipilulky kdykoliv, změna může být provedena kterýkoliv den; převod z implantátu nebo z IUS musí být proveden v den jeho vyjmutí; z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce. Ve všech těchto případech je třeba doporučit použít navíc po dobu prvních 7 dnů užívání tablet přípravku Diecyclen doplňkovou nehormonální (bariérovou) metodu antikoncepce.

- Užívání po potratu v prvním trimestru:

Žena může zahájit užívání přípravku Diecyclen okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další antikoncepční opatření.

- Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru (pro užívání během kojení viz bod 4.6):

Jelikož je v období bezprostředně po porodu zvýšeno riziko tromboembolických příhod, nemá se užívání kontraceptiv zahajovat dříve než za 21 až 28 dnů po porodu v případě nekojících matek nebo po potratu ve druhém trimestru. Během prvních 7 dnů užívání tablet navíc použijte další nehormonální antikoncepční metodu (například kondom). Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání přípravku vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první spontánní menstruační krvácení.

#### 4.2.3 Délka podání

Přípravek Diecyclen můžete užívat tak dlouho, jak potřebujete být chráněna hormonální antikoncepcí a zároveň nemáte žádné zdravotní obtíže (informace o pravidelných kontrolních vyšetřeních viz bod 4.4.6).

Ke zjevnému zlepšení akné obvykle dochází po nejméně třech měsících léčby; po šesti měsících léčby byla uváděna další úprava stavu. Za 3-6 měsíců od zahájení léčby je třeba ženy vyšetřit. Vyšetření je pak nutné v pravidelných intervalech opakovat, aby se ověřilo, zda je pokračování léčby stále potřebné.

#### 4.2.4 Postup při vynechání tablet

Antikoncepční účinek přípravku Diecyclen může být snížen, není-li užíván pravidelně.

Pokud se užití tablety opozdí jednou o **méně než 12 hodin**, není antikoncepční ochrana narušena. Další tablety pak musejí být užity v obvyklou dobu.

Pokud uplynulo **více než 12 hodin** od doby, kdy jste měla tabletu užít, spolehlivost pilulky může být snížena. Čím blíže jste užívání zelených placebo tablet, tím vyšší je riziko otěhotnění.

Pokud se po zapomenuté dávce nedostaví obvyklé krvácení z vysazení, je potřeba před zahájením užívání z dalšího blistru vyloučit těhotenství.

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 minimálně třeba 7 dnů nepřerušeno užívání tablet.

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

Užijte zapomenutou tabletu okamžitě, jakmile si to uvědomíte, i kdyby to znamenalo užít dvě tablety během jednoho dne. Pokračujte v užívání jako obvykle. Během následujících 7 dnů nicméně navíc použijte další nehormonální antikoncepční metodu.

Pokud žena zapomněla užít pouze jednu tabletu během druhého týdne, není potřeba používat další antikoncepční opatření.

Pokud žena zapomněla užít více než jednu tabletu, je potřeba do doby, kdy se dostaví krvácení z vysazení, používat ještě další nehormonální antikoncepční metodu.

1. Pokud je mezi zapomenutou tabletou a poslední tabletou v aktuálním blistru méně než 7 dnů, je potřeba ihned zahájit užívání z následujícího blistru. Místo užívání zelených placebo tablet začněte užívat tablety z následujícího blistru. Je pravděpodobné, že se u ženy nedostaví krvácení z vysazení až do ukončení užívání tablet z nového blistru; může se však vyskytnout krvácení z průniku nebo špinění.
2. Alternativně je možno ukončit užívání tablet ze současného blistru a ihned začít užívat zelené placebo tablety. Po maximálně 7 dnech užívání placebo tablet, včetně dne, kdy žena zapomněla užít tabletu, začne užívat nový blister.

#### 4.2.5 Postup v případě zvracení a průjmu

V případě zvracení nebo závažného průjmu, které se objeví do 4 hodin po užití přípravku Diecyclen, nemusí dojít k úplnému vstřebání účinných látek a je nutné používat další antikoncepční metody.

Navíc je potřeba postupovat dle instrukcí pro vynechání tablet (viz bod 4.2.4). Jestliže žena nechce měnit svůj normální harmonogram užívání tablet, musí si vzít tabletu(y) navíc z dalšího blistru. Pokud zažívací potíže přetrvávají několik dnů, nebo se opakují, je třeba použít navíc nehormonální antikoncepční metodu a informovat lékaře.

#### 4.2.6 Posunutí nebo oddálení krvácení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Diecyclen bez užívání placebo tablet. Tak lze pokračovat v oddálení krvácení podle potřeby až do využívání druhého blistru. Krvácení může být oddáleno, na jakkoliv dlouho si žena přeje, maximálně však do doby využívání tablet z druhého blistru. V průběhu užívání z druhého blistru se může objevit krvácení

z vysazení nebo špinění. Z dalšího blistru přípravku Diecyclen pak začne žena užívat tablety po obvyklém sedmidenním placebo intervalu.

#### 4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) se nesmí užívat v těchto případech

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
  - Žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE]);
  - Známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S;
  - Velký chirurgický zákrok s déletrvajícím imobilizací (viz bod 4.4);
  - Vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4).
  
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
  - Arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
  - Cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
  - Známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
  - Anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
  - Vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
    - diabetes mellitus s cévními příznaky
    - závažná hypertenze
    - závažná dyslipoproteinémie
  - Kouření (viz bod 4.4);
  - Existujícího zánětu slinivky břišní spolu se závažnou hypertriglyceridémií nebo jejich výskytu v anamnéze;
  - Existujícího onemocnění jater, kdy hladiny jaterních enzymů doposud nejsou v normě (také v případě Dubin-Johnsonova a Rotorova syndromu) nebo jejich výskytu v anamnéze;
  - Existujícího nádoru jater nebo jeho výskytu v anamnéze;
  - Existujícího nádoru pohlavních orgánů, nebo při podezření na ně (např. prsu nebo endometria);
  - Vaginální krvácení, jehož příčina není objasněna.
  - Amenorrhey bez objasněné příčiny.
  - Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
  
- Užívání přípravku Diecyclen je kontraindikováno při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir (viz body 4.4 a 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

## Upozornění

Jestliže je přítomen kterýkoliv z dále uvedených rizikových faktorů, je nutné posoudit vhodnost přípravku Diacyclen pro každou jednotlivou ženu a projednat je s ní.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoliv z těchto rizikových faktorů by se žena měla obrátit na svého lékaře, aby rozhodnul, jestli se má užívání přípravku Diacyclen ukončit.

### **Riziko žilního tromboembolismu (VTE)**

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Není zatím známo, jaká jsou rizika přípravku Diacyclen v porovnání s těmito přípravky s nižším rizikem. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravků kombinované hormonální antikoncepce, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**

U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejich základních rizikových faktorech (viz níže).

Epidemiologické studie u žen, které používají nízkou dávku kombinované perorální antikoncepce (< 50 µg ethinylestradiolu) ukázaly, že z 10 000 žen se přibližně u 6 až 12 vyvine VTE během jednoho roku.

Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel se asi u 6<sup>1</sup> vyvine VTE během jednoho roku.

Omezené epidemiologické údaje naznačují, že riziko VTE u CHC obsahující dienogest může být podobné riziku u CHC obsahující levonorgestrel.

Tento počet VTE za rok je menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

Extrémně vzácně byla u uživatelék CHC hlášena trombóza v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

### **Rizikové faktory VTE**

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelék CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka).

Přípravek Diacyclen je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

### **Tabulka: Rizikové faktory VTE**

Rizikový faktor	Poznámka
-----------------	----------

Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.  Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Měla by se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Diecyclen nebyl předem vysazen.
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erytematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

<sup>1</sup> Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy.

Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství a zvláště během šestinedělí musí být zváženo (pro informaci o „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

### **Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)**

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pociťována pouze vstojem nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať způsobené světlem;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin.

Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

### **Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)**

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

### **Rizikové faktory ATE**

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Diacyclen je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

**Tabulka: Rizikové faktory ATE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Poznámka</b>
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě by mělo být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, by mělo být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie a systémový lupus erythematosus.

### **Příznaky ATE**

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;

- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Pacientky s vzácnými dědičnými problémy intolerance fruktózy, galaktózy, laktázové deficiencie, deficiencie sacharózy-izomaltózy, nebo malabsorpce glukózy-galaktózy nesmějí přípravek Diecyclyen užívat.

#### 4.4.1 Důvody k okamžitému ukončení užívání přípravku Diecyclyen (kromě kontraindikací uvedených v bodě 4.3):

- Jestliže jste těhotná, nebo si myslíte, že můžete být těhotná.
- Při prvních příznacích zánětu žil nebo krevní sraženiny (včetně retinální trombózy), embólie nebo infarktu myokardu (viz také bod 4. 3).
- Pokud máte stále zvýšený krevní tlak nad 140/90 mmHg. Znovuzahájení užívání CHC může být doporučeno poté, co se krevní tlak normalizuje po podání léčiv na léčbu vysokého tlaku.
- Plánovaná operace (minimálně 4 týdny před operací) a/nebo dlouhodobá imobilizace (např. po nehodách). Znovuzahájení užívání je možné nejdříve za 2 týdny po úplné remobilizaci.
- První objevení migrény nebo zhoršení jejích příznaků.
- Nezvykle často se vyskytující, silné nebo přetrvávající bolesti hlavy, které se objevují náhle nebo spolu s neurologickými příznaky (možný první příznak mozkové mrtvice).
- Pokud máte silnou bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo příznaky nitrobřišního krvácení (možné příznaky jaterních tumorů, viz bod 4.4.3).
- Výskyt žloutenky, hepatitidy, generalizovaného pruritu, cholestázy a abnormálních hodnot jaterních funkcí. V případě omezené funkce jater jsou steroidní hormony méně metabolizovány.
- Akutní diabetes mellitus.
- Nově se vyskytnuvší nebo znovu se objevující porfyrie.

#### 4.4.2 Stav/ rizikové faktory vyžadující speciální lékařský dohled:

- Onemocnění srdce nebo ledvin, protože léčivá látka ethinylestradiol může způsobit zadržování tekutin.
- Superficiální flebitida, závažné potíže s křečovými žilami, periferní krvácení z průniku, jelikož tyto stavy mohou být spojeny s výskytem trombózy.
- Zvýšení krevního tlaku (nad 140/90 mm Hg).
- Problémy metabolismu tuků. U uživatelů s problémy v metabolismu tuků může ethinylestradiol obsažený v přípravku Diecyclyen způsobit prudké zvýšení triglyceridů v plazmě a následně vyvolat pankreatitidu nebo jiné komplikace (viz také bod 4.3).
- Srpkovitá anémie.
- Onemocnění jater v anamnéze.



- Onemocnění žlučníku.
- Migréna.
- Deprese. Je potřeba vyjasnit, zda je deprese spojena s užíváním přípravku Diacyclen. Je-li to potřebné, je potřeba používat jiné, nehormonální, metody antikoncepce.
- Snížená glukózová tolerance/ diabetes mellitus. Jelikož kombinovaná hormonální kontraceptiva mohou ovlivnit periferní inzulínovou rezistenci a glukózovou toleranci, může se změnit dávka inzulínu nebo jiné antidiabetické medikace.
- Kouření (viz bod 4.3).
- Epilepsie. Pokud dojde ke zvýšení četnosti epileptických záchvatů při používání přípravku Diacyclen, zvažte použití jiné metody kontracepce.
- Sydenhamova chorea.
- Chronická zánětlivá onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida).
- Hemolyticko-uremický syndrom.
- Děložní myom.
- Otoskleróza.
- Dlouhá imobilizace (viz také bod 4.4.1).
- Obezita.
- Systémový lupus erythematodes.
- Věk nad 40 let.

#### 4.4.3 Tumory

##### ***Nádory prsu***

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají kombinovaná hormonální kontraceptiva. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání kombinovaných hormonálních kontraceptiv. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelék kombinovaných hormonálních kontraceptiv je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu.

##### ***Cervix***

V některých epidemiologických studiích bylo naznačeno, že dlouhodobé užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv u žen infikovaných lidským papilloma virem (HPV) může dále přispívat k zvýšenému riziku vzniku karcinomu děložního hrdla. Dosud však není vyjasněno, do jaké míry je tento stav ovlivněn dalšími faktory (např. množství sexuálních partnerů nebo používání bariérové kontracepce) (viz také bod 4.4.6).

##### ***Játra***

V ojedinělých případech byly u uživatelék kombinovaných hormonálních kontraceptiv diagnostikovány benigní jaterní tumory. Vzácně byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobřišního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající kombinovaná hormonální kontraceptiva, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Studie ukázaly zvýšené riziko výskytu karcinomu jater u dlouhodobých uživatelék kombinované hormonální antikoncepce; nicméně výskyt těchto tumorů je extrémně vzácný.

#### 4.4.4 Ostatní stavy

##### **Vysoký krevní tlak**

U žen užívajících kombinovaná hormonální kontraceptiva bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku, častěji u starších uživatelky a těch, které ji užívají dlouhodobě. Četnost zvýšení krevního tlaku se zvyšuje s nárůstem obsahu progesteronu. Ženám s onemocněním způsobeným zvýšeným krevním tlakem nebo s onemocněním ledvin v anamnéze by měla být doporučena jiná metoda antikoncepce (viz body 4.3, 4.4.1, 4.4.2).

### **Chloasma**

Občas se může vyskytnout chloasma, zejména u žen s chloasma gravidarum v anamnéze. Ženy s touto dispozicí se nesmějí během užívání kombinované hormonální antikoncepce vystavovat slunečnímu nebo ultrafialovému záření.

### **Vrozený angioedém**

U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogény zhoršit jeho příznaky.

### **Krvácení mezi periodami**

U uživatelky kombinované hormonální antikoncepce bylo zejména během několika prvních měsíců užívání pozorováno neočekávané krvácení nebo špinění mezi pravidelnými periodami. Z tohoto důvodu hledání příčiny má smysl, jen pokud krvácení trvá déle než 3 měsíce. Zásadní vliv přitom může mít dávka a typ progestagenu. V případě přetrvávajícího krvácení, nebo pokud se objeví znovu po pravidelných cyklech, je potřeba zvážit nehormonální příčinu a stejně jako při každém neobvyklém vaginálním krvácení je nutno zvážit a provést diagnostická vyšetření k vyloučení maligního onemocnění či těhotenství. Pokud byly obě možnosti vyloučeny, je možno v užívání přípravku Diacyclen pokračovat, nebo přejít na jiný druh hormonální antikoncepce. Krvácení mezi periodami může být známkou sníženého antikoncepčního účinku (viz body 4.2 a 4.5).

U některých uživatelky se během dnů s placebem neobjeví žádné krvácení z vysazení. Pokud nebyl přípravek Diacyclen užíván v souladu s bodem 4.2.1 a nedostavilo se krvácení, nebo se krvácení nedostaví ve dvou po sobě následujících cyklech je potřeba před zahájením užívání dalšího blistru s jistotou vyloučit těhotenství.

Po ukončení užívání kombinované hormonální antikoncepce může trvat nějakou dobu, než se cyklus znormalizuje.

### *Zvýšení hladiny ALT*

Během klinických studií provedených s pacienty léčenými pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu se u žen užívajících léčivé přípravky s ethinylestradiolem, jako jsou např. kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC), vyskytlo výrazně častěji zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) (viz body 4.3 a 4.5).

### **4.4.5 Snížení účinnosti**

Antikoncepční účinek přípravku Diacyclen může být snížen, pokud

- si žena zapomene vzít tabletku (viz bod 4.2.4).
- žena zvrací, nebo má průjem (viz bod 4.2.5).
- žena současně s přípravkem Diacyclen užívala další přípravky (viz bod 4.5).

Pokud je kombinovaná hormonální antikoncepce užívána současně s třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*), musí se souběžně navíc používat nehormonální metoda antikoncepce (viz bod 4.5).

#### 4.4.6 Lékařská vyšetření/konzultace

Před zahájením nebo novým zahájením léčby kombinovanými hormonálními kontraceptivy by měla být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy). Měl by se změřit krevní tlak a mělo by být provedeno tělesné vyšetření při zvažování kontraindikací (viz bod 4.3) a zvláštních upozornění (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Diacyclen v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co by měla dělat v případě suspektní trombózy.

Žena by také měla být informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatele a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření by měly být založeny na doporučených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy by měly být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

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

Poznámka: Informace o předepisování souběžné podávaných léků je nutno prostudovat, aby byly zjištěny potenciální interakce.

Účinky jiných léčivých přípravků na Diacyclen.

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.

Postup

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.

#### *Krátkodobá léčba*

Ženy, které se léčí některým z enzymy indukujících léků, by měly přechodně použít navíc k COC bariérovou nebo jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda musí být použita po celou dobu léčby souběžně podávaným lékem a následujících 28 dní po jejím ukončení.

Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání aktivních tablet COC ze stávajícího blistru, placebo tablety musí být vyřazeny a ihned má být zahájeno užívání dalšího blistru COC.

#### *Dlouhodobá léčba*

Pokud je žena na dlouhodobé léčbě léčivou látkou, která indukuje enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální metodu antikoncepce.

*Látky zvyšující clearance COC (snižují účinek COC enzymovou indukcí), např:*

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky k léčbě HIV ritonavir, nevirapin a efavirenz a zřejmě také felbamát, griseofulvin, oxakarbazepin, topiramát a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*).

Léky zvyšující gastrointestinální motilitu, např. metoklopramid, mohou snižovat sérovou koncentraci přípravku Diacyclen.

#### *Látky s různými účinky na clearance COC:*

Při současném podávání společně s COC mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory může snižovat nebo zvyšovat plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinu. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto je nezbytné prostudovat informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány možné interakce a relevantní doporučení. V případě jakýchkoli pochybností je u žen léčených inhibitory proteázy a nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy potřeba používat navíc bariérovou metodu antikoncepce.

#### Tyto léčivé látky mohou zvýšit koncentraci pohlavních hormonů obsažených v přípravku Diecyclen v plazmě

- Léčivé látky inhibující sulfataci ethinylestradiolu ve stěně gastrointestinálního traktu, např. paracetamol a kyselina askorbová.
- Atorvastatin (zvyšuje AUC ethinylestradiolu o 20%).
- Léčivé látky inhibující jaterní mikrozomální enzymy jako např. imidazolová antimykotika (např. flukonazol), indinavir a troleandomycin.

#### Pohlavní hormony obsažené v přípravku Diecyclen mohou ovlivnit metabolizaci jiných léčivých látek

- Inhibicí jaterních mikrozomálních enzymů je způsobeno zvýšení plazmatických hladin léčivých látek jako je diazepam (a některé další benzodiazepiny), cyklosporin, theofylin a glukokortikoidy.
- Indukcí hepatické glukuronidace způsobující snížení plazmatických hladin léčivých látek jako je klofibrát, paracetamol, morfin, lorazepam (a některé další benzodiazepiny) a lamotrigin.

In vitro studie ukázaly, že dienogest v účinných koncentracích neinhibuje enzymy cytochromu P-450, proto se neočekávají žádné nežádoucí účinky zapříčiněné tímto mechanismem.

Může dojít ke změně v dávkování inzulínu a jiných hypoglykemik v souvislosti se změnou glukózové tolerance.

#### Farmakodynamické interakce

Současné podávání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz body 4.3 a 4.4). Proto musí uživatelky přípravku Diecyclen přejít před zahájením výše uvedené léčby na alternativní antikoncepční metodu (např. kontraceptiva obsahující pouze progestagen, nebo nehormonální metody antikoncepce). Užívání přípravku Diecyclen může být obnoveno 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným režimem.

#### Nežádoucí účinky související s laboratorními vyšetřeními

Užívání antikoncepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických jaterních parametrů, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladin (vazebných) proteinů např. globulinu vázícího kortikosteroid a lipidové/lipoproteinové frakce, parametry metabolismu uhlovodanů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Povaha a rozsah částečně závisejí na podané dávce.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### *Těhotenství*

Přípravek Diecyclyen není během těhotenství indikován.

Před zahájením užívání je nutno těhotenství vyloučit. Pokud během užívání přípravku Diecyclyen žena otěhotní, musí být další užívání okamžitě ukončeno.

Epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovaná perorální kontraceptiva před otěhotněním. Většina současných epidemiologických studií neukazuje ani na teratogenní vliv kombinovaných perorálních kontraceptiv nezáměrně užívaných v časném těhotenství. S léčivým přípravkem Diecyclyen nebyly takové studie provedeny.

Existují pouze velmi omezené údaje o užívání přípravku Diecyclyen během těhotenství, aby bylo možné udělat závěr o nežádoucích účincích přípravku Diecyclyen na těhotenství a na zdraví plodu a novorozence dítěte. Doposud nejsou k dispozici relevantní epidemiologické údaje.

Studie na zvířatech ukázaly nežádoucí účinky během gestace a laktace (viz bod 5.3). Na základě těchto výsledků ve studiích na zvířatech není možno vyloučit nežádoucí hormonální účinky těchto léčivých látek. Obecné zkušenosti s kombinovanými perorálními antikoncepčními přípravky během těhotenství nicméně u lidí neukázaly žádné nežádoucí účinky.

Při znovuzahájení užívání přípravku Diecyclyen během poporodního období je potřeba vzít v úvahu zvýšené riziko VTE (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Kojení*

Diecyclyen se během kojení nemá užívat, protože může snížit produkci mléka a malé množství účinných látek může přejít do mateřského mléka. Je-li to možné, mají se do doby odstavení dítěte používat nehormonální metody antikoncepce.

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

Přípravek Diecyclyen nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Závažné nežádoucí účinky jsou uvedeny v bodě 4.4.

##### Popis vybraných nežádoucích účinků

U uživatelů CHC bylo pozorováno zvýšené riziko venózních a arteriálních trombotických a tromboembolických příhod včetně infarktu myokardu, mozkové mrtvice, tranzitorní ischemické ataky, žilní trombózy a plicní embólie, což je popsáno v bodě 4.4.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků s přípravkem Diecyclyen užívaného jako perorální kontraceptivum a k léčbě středně závažného akné vyskytujících se v klinických studiích (N = 4742) je uvedena v tabulce níže.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány takto:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (nelze frekvenci odhadnout z dostupných údajů).

V každé skupině jsou nežádoucí účinky uvedené v pořadí s klesající závažností.

Viz tabulka

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>
<b>Infekce a zamoření</b>		Vaginitis/vulvovaginitis, vaginální kandidóza nebo jiné mykotické vulvovaginální infekce	Salpingo-oophoritis, infekce močového traktu, cystitis, mastitis, cervicitis, mykózní infekce, kandidóza, orální herpes, chřipka, bronchitis, sinusitis, infekce horních cest dýchacích, virové infekce	
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>			Uterinní leiomyom, lipom prsů	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			Anémie	
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Hypersenzitivita	
<b>Endokrinní poruchy</b>			Virilismus	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Zvýšená chuť k jídlu	Anorexie	
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Depresivní nálada	deprese, psychická porucha, nespavost, poruchy spánku, agresivita	Změny nálady, snížení libida, zvýšení libida
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesti hlavy	Migréna, závratě	Ischemická mozková příhoda, cerebrovaskulární porucha, dystonie	
<b>Poruchy oka</b>			suché oči, podráždění očí, oscilopsie, poruchy zraku	Intolerance kontaktních čoček
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			Náhlá ztráta sluchu, tinnitus, vertigo, porucha sluchu	
<b>Srdeční poruchy</b>			Kardiovaskulární poruchy, tachykardie <sup>1</sup>	
<b>Cévní poruchy</b>		Hypotenze, hypertenze	Tromboflebitida, VTE	

			nebo ATE/ pulmonální embolie, diastolická hypertenze, ortostatická hypotenze, návaly horka, varikózní žíly, poruchy žil, bolest žil	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			Astma, hyperventilace	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		bolesti břicha <sup>2</sup> , nauzea, zvracení, průjem	Gastritis, enteritis, dyspepsie	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Akné, alopecie, vyrážka <sup>3</sup> , svědění <sup>4</sup>	Alergická dermatitis, atopická dermatitis/ ekzém, psoriasis, hyperhidrosis, chloasma, poruchy pigmentace/ hyperpigmentace, seborea, tvorba lupů, hirsutismus, poruchy kůže, kožní reakce, kůže podobná pomerančové kůře, pavoučkové névy	Kopřivka, erythema nodosum, erythema multiforme
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			Bolest v zádech, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, bolest v končetinách	
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	bolest prsů <sup>5</sup>	Nepravidelné menstruační krvácení <sup>6</sup> , metroragie <sup>7</sup> , zvětšení prsů <sup>8</sup> , otok prsů, dysmenorea, vaginální výtok, ovariální cysty, bolest v pánvi	Cervikální dysplázie, cysty adnex uteri, bolest adnex uteri, cysty v prsech, fibrocystóza prsů, dyspareunie, galaktorea, menstruační poruchy	Výtok z prsů
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Únava <sup>9</sup>	Bolest na hrudi, periferní edémy, onemocnění podobné chřipce, zánět, horečka, podrážděnost	Zadržování tekutin
<b>Vícenásobná vyšetření</b>		změny tělesné hmotnosti <sup>10</sup>	Zvýšená hladina triglyceridů, hypercholesterolémie	
<b>Vrozené, familiální a genetické vady</b>			Manifestace asymptomatické přídavné prsní žlázy	

1 včetně zrychlené srdeční činnosti

- 2 včetně bolestí horní a dolní části břicha, břišního diskomfortu/distenze
- 3 včetně makulární vyrážky
- 4 včetně generalizovaného pruritu
- 5 včetně diskomfortu a napětí prsů
- 6 včetně menorhagie, hypomenorhagie, oligomenorey a amenorey
- 7 obsahující hemoragii a metroragii
- 8 včetně překrvení a otoku prsů
- 9 včetně astenie a malátnosti
- 10 včetně zvýšení, snížení a kolísání tělesné hmotnosti

Pro výčet nežádoucích účinků jsou vybrány nevhodnější termíny dle MedDRA (verze 12.0). Synonyma nebo příbuzné stavy nejsou vyjmenovány, ale je třeba je vzít také v úvahu. Následující závažné nežádoucí účinky, které byly popsány u žen užívajících CHC, jsou rozvedeny v bodě 4.4:

- Venózní tromboembolická onemocnění
- Arteriální tromboembolická onemocnění
- Cerebrovaskulární příhody
- Hypertenze
- Hypertriglyceridémie
- Změny glukózové tolerance nebo periferní inzulínové rezistence;
- Jaterní tumory (benigní a maligní)
- Chloasma
- U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogeny vyvolat či zhoršit příznaky angioedému.
- Výskyt nebo zhoršování stavů, kde spojitost s CHC není jasná: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfýrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, rakovina děložního hrdla

U uživatelů perorální antikoncepce je lehce zvýšena frekvence rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen pod 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah ke kombinovaným perorálním kontraceptivům není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

#### Interakce

Následkem interakcí jiných léčiv (enzymových induktorů) s perorální kontracepcí může být krvácení z průniku a/nebo selhání antikoncepčního 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 ústav 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**

Příznaky předávkování perorálními kombinovanými kontraceptivy u dospělých a dětí mohou zahrnovat: nauzeu, zvracení, napětí v prsou, závrať, žaludeční potíže, ospalost/únavu; u žen a u mladých dívek vaginální krvácení. Není k dispozici specifické antidotum. Léčba je symptomatická.



## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: progestageny a estrogenery, fixní kombinace, dienogest a ethinylestradiol

ATC kód: G03AA16

Diecyclen je účinný antiandrogenní složený přípravek určený k perorální kontracepci sestávající z progestagenu dienogestu a estrogeneru ethinylestradiolu.

Antikoncepční účinek přípravku Diecyclen je založen na spolupůsobení různých faktorů, z nichž nejdůležitější je inhibice ovulace a změna v cervikální sekreci.

Antiandrogenní účinek kombinace dienogestu a ethinylestradiolu je založena, mimo jiné, na snížení koncentrace androgenů v plazmě. V multicentrické studii s přípravkem Deinogest byl prokázán účinek na zlepšení příznaků mírného až středně závažného akné a příznivý účinek na seboreu.

#### Dienogest

Dienogest je derivát 19-nortestosteronu s 10 až 30 krát nižší in-vitro afinitě na progesteronový receptor v porovnání s jinými syntetickými progestageny. In-vivo údaje ze studií na zvířatech ukázaly silný účinek progestogenní a antiandrogenní účinek. In-vivo nemá dienogest žádný signifikantní androgenní, mineralokortikoidní nebo glukokortikoidní účinek.

Dávka samotného dienogestu pro inhibici ovulace byla definována na 1 mg/denně.

#### Ethinylestradiol

Perorálně podaný ethinylestradiol je silně účinný syntetický estrogen. Stejně jako přírodní estradiol, má i ethinylestradiol proliferativní účinek na epitel ženských pohlavních orgánů. Stimuluje produkci cervikálního hlenu, snižuje jeho viskozitu a zvyšuje fibrozitu. Ethinylestradiol stimuluje růst mléčné žlázy a inhibuje laktaci. Ethinylestradiol stimuluje zadržování tekutin v extracelulárním prostoru. Ethinylestradiol ovlivňuje hodnoty lipidového a carbohydrátového metabolismu, hemostázu, renin-angiotenzin-aldosteronový systém a vazebné plazmatické bílkoviny.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Dienogest

##### *Absorpce*

Po perorálním podání je dienogest rychle a téměř úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace 51 ng/ml je dosaženo za 2,5 hod po podání jedné tablety přípravku Diecyclen. Absolutní biologická dostupnost v kombinaci s ethinylestradiolem je zhruba 96%.

##### *Distribuce*

Dienogest je vázán na sérový albumin a neváže se na transportní protein pro pohlavní hormony (SHBG) ani na transportní protein pro kortikosteroidy (CBG). Okolo 10 % celkové plazmatické

koncentrace je přítomno jako volný steroid, 90 % je nespecificky vázáno na albumin. Distribuční objem dienogestu se pohybuje mezi 37 a 45 l.

#### *Biotransformace*

Dienogest je metabolizován převážně hydroxylací a konjugací s tvorbou endokrinologicky neaktivních metabolitů. Tyto metabolity jsou rychle z plazmy odstraňovány, takže v lidské plazmě kromě nezměněného dienogestu nejsou nacházeny žádné metabolity. Celková clearance (Cl/F) po podání jednotlivé dávky je 3,6 l/hod.

#### *Eliminace*

Sérové hladiny dienogestu klesají s poločasem zhruba 9 hodin. Pouze zanedbatelné množství dienogestu je v nezměněné formě vylučováno ledvinami. Po perorální aplikaci dienogestu v dávce 0,1 mg na kg tělesné hmotnosti je vylučován močí a žlučí v poměru 3:2. Během 6 dnů je vyloučeno zhruba 86% podané dávky, přičemž většina, tj. 42%, je vyloučena močí během prvních 24 hodin.

#### *Rovnovážný stav*

Farmakokinetika dienogestu není ovlivněna hladinou SHBG. V případě každodenního podávání se plazmatické hladiny zvýší zhruba 1,5 krát a po 4 dnech podávání dosáhnou rovnovážného stavu.

### Ethinylestradiol

#### *Absorpce*

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 67 pg/ml je dosaženo během 1,5 – 4 hodin po podání tablety přípravku Diacyclen.

Během absorpce a během prvního průchodu játry je ethinylestradiol extenzivně metabolizován, což má za následek průměrnou perorální biologickou dostupnost zhruba 44%.

#### *Distribuce*

Ethinylestradiol je vysoce (zhruba 98%), ale nespecificky vázán na sérový albumin a indukuje vzestup sérové koncentrace transportního proteinu pro pohlavní hormony (SHBG). Absolutní distribuční objem ethinylestradiolu je 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 detekovatelné jako volné metabolity nebo konjugované s kyselinou glukuronovou a sírovou. Ethinylestradiol vstupuje do enterohepatální cirkulace.

#### *Eliminace*

Hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou dispozičních fázích charakterizované poločasy okolo 1 hodiny a zhruba 10-20 hodin.

Nezměněný ethinylestradiol není vylučován. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4:6.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Profil toxicity **Ethinylestradiolu** je dobře znám.

Vzhledem interdruhové specifitě mají poznatky ze studií provedených s estrogy na zvířatech u člověka pouze prediktivní hodnotu.

U laboratorních zvířat vykázal ethinylestradiol embryoletální účinek již při relativně nízkých dávkách; byly pozorovány malformace urogenitálního traktu a feminizace mužských zárodků.

Studie reprodukční toxicity provedené s **dienogestem** vykázaly typické progestagenové účinky jak např. zvýšení potratovosti ve fázi pre- i po-implantační, prodlouženou gestaci a zvýšenou neonatální mortalitu potomstva. Po podání vysokých dávek dienogestu během pozdní fáze těhotenství a během kojení byla ovlivněna fertilita potomstva.

Preklinická data pro ethinylestradiol a levonorgestrel založená na konvenčních studiích toxicity po opakovaných dávkách, studiích genotoxicity a karcinogenního potenciálu neodhalily žádná jiná rizika než ta, která jsou uvedena v ostatních bodech tohoto SPC a která obecně platí pro podání kombinovaných perorálních kontraceptiv.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### **Aktivní potahované tablety (bílé):**

##### Jádro tablety:

Monohydrát laktózy  
Magnesium-stearát  
Kukuřičný škrob  
Povidon K30

##### Potahová vrstva:

Hypromelóza 2910  
Makrogol 400  
Oxid titaničitý (E171)

#### **Placebo potahované tablety (zelené):**

##### Jádro tablety:

Monohydrát laktózy  
Magnesium-stearát  
Kukuřičný škrob  
Povidon K30  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

##### Potahová vrstva:

Hypromelóza 2910  
Triacetin  
Polysorbát 80  
Oxid titaničitý (E171)

Hlinitý lak indigokarmínu  
Žlutý oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Blistr uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al blistr

Balení obsahuje obal na blistr.

Velikost balení:

1x28, 3x28, 6x28 a 13x28 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Exeltis Czech s.r.o., Želetavská 1449/9, 140 00 Praha 4 – Michle, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

17/607/15-C

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

22. 12. 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 5. 2017