

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Diecyclen 0,03 mg/2 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

21 bielych filmom obalených tabliet (aktívne tablety):

Liečivá: etinylestradiol, dienogest

Jedna filmom obalená tableta obsahuje:

etinylestradiol 0,03 mg

dienogest 2,0 mg

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy (60,90 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

7 zelených filmom obalených tabliet (placebo tablety):

Tieto tablety neobsahujú liečivá.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy (55,50 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Aktívne tablety: biele, okrúhle, filmom obalené tablety. Priemer približne 5,0 mm.

Placebo tablety: zelené, okrúhle, filmom obalené tablety. Priemer približne 5,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Perorálna antikoncepcia.
- Liečba stredne závažného akné po zlyhaní primeranej lokálnej liečby alebo liečby perorálne podávanými antibiotikami u žien, ktoré si zvolia perorálnu antikoncepciu.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Diecyclen sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a aké je riziko vzniku VTE pri užívaní Diecyclelu v porovnaní s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (combined hormonal contraceptive, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

4.2.1 Dávkovanie a spôsob podávania

Jedna tableta Diecyclelu denne počas 28 po sebe nasledujúcich dní.

Tablety sa majú užívať každý deň v približne rovnakom čase, ak je to potrebné, s trochou tekutiny.

Prvá tableta, ktorú treba užiť, zodpovedá dňu v týždni, ktorým sa začína užívanie lieku, ako je to označené na blistri (napr. "Po" ako pondelok).

Zvyšok tabliet sa užíva postupne v smere šípky dovedy, kým sa nespotrebuje celý blister.

Každé nasledujúce balenie sa začne užívať deň po užití poslednej tablety z predchádzajúceho blistra. Krvácanie z vysadenia obvykle začne 2.-3. deň po začatí užívania zelených placebo tabliet (posledný rad) a nemusí skončiť do začiatku užívania ďalšieho blistra.

4.2.2 Začiatok užívania Diecyclenu

- Bez predchádzajúceho používania hormonálnej antikoncepcie počas uplynulého mesiaca:

Tablety sa začnú užívať v prvý deň cyklu (prvý deň menštruácie). Ak sa užíva správne, účinok antikoncepcie začína v prvý deň užívania lieku.

Ak sa tablety začnú užívať 2. – 5. deň, majú sa počas prvých 7 dní užívania tabliet používať aj metódy nehormonálnej antikoncepcie (bariérové metódy).

- Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia, vaginálny krúžok, transdermálna náplast):

V závislosti od typu predchádzajúcej kombinovanej perorálnej antikoncepcie sa Diecyclen má začať užívať buď v prvý deň po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet, nasledujúcim po užití poslednej aktívnej tablety alebo deň po užití poslednej placebo tablety z predošlej ukončenej liečby kombinovanou perorálnou antikoncepciou. Ak sa pred liečbou používala transdermálna náplast alebo vaginálny krúžok, užívanie Diecyclenu má začať deň po obvyklej prestávke v používaní krúžku alebo náplasti.

- Prechod z metódy podávania samotného progestogénu (minitableta, implantáty, injekčné formy) alebo z používania vnútromaternicového telieska:

Ak sa predtým používala minipilulka, prechod sa môže vykonať v ktorýkoľvek deň; prechod z používania implantátu alebo vnútromaternicového telieska sa musí uskutočniť v deň ich odstránenia; a pri používaní injekčnej formy vtedy, keď sa má podať nasledujúca injekcia. V každom prípade, počas prvých 7 dní užívania Diecyclenu je potrebné používať nehormonálnu metódu ochrany (bariérovú metódu).

- Po potrate v prvom trimestri sa môže ihneď začať užívať Diecyclen. V tomto prípade nie sú potrebné žiadne ďalšie antikoncepčné opatrenia.

- Po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri (používanie počas obdobia laktácie, pozri časť 4.6).

Keďže sa v období hneď po pôrode zvyšuje riziko tromboembolických príhod, s užívaním perorálnej antikoncepcie sa nemá začínať do 21 - 28 dní po pôrode u nedojčiacich matiek, ani po potrate v druhom trimestri. Počas prvých 7 dní užívania lieku sa má používať ešte aj metóda nehormonálnej antikoncepcie (bariérová metóda). Ak už došlo k pohlavnému styku, pred začiatkom podávania lieku treba vylúčiť graviditu alebo je potrebné počkať do prvej spontánnej menštruácie.

4.2.3 Trvanie liečby

Diecyclen sa môže užívať tak dlho, ako sa vyžaduje metóda hormonálnej antikoncepcie a ak sa nevyskytli žiadne zdravotné riziká (pozri časť 4.4.6 Lekárske vyšetrenie/konzultácia).

Viditeľné zlepšenie stavu akné sa zvyčajne prejaví najskôr po troch mesiacoch a ďalšie zlepšenie sa hlásilo po šiestich mesiacoch liečby. Na posúdenie toho, či je potrebné v liečbe pokračovať, sa má stav u žien hodnotiť po troch až šiestich mesiacoch od začiatku liečby a následne v pravidelných intervaloch.

4.2.4 Postup pri vynechaní tabliet

Ak sa Diecyclen neužíva pravidelne, antikoncepcný účinok sa môže znížiť.

Ak sa vynechá jedna tableta, ale užije sa do **12 hodín** od obvyklého času užívania, antikoncepcný účinok nebude ovplyvnený. Všetky nasledujúce tablety sa majú opäť užívať v obvyklom čase.

Ak sa tableta užije **neskôr ako po 12 hodinách** od obvyklého času užívania, antikoncepcný účinok už nemožno zaručiť. Pravdepodobnosť gravidity je tým vyššia, čím bližšie je vynechaná tableta k zeleným placebo tabletám.

Ak sa obvyklé krvácanie z vysadenia po vynechanej dávke neobjaví, je potrebné vylúčiť graviditu predtým, ako sa začnú užívať tablety z nového blistra.

V prípade vynechania tablety platia nasledujúce dve pravidlá:

1. Užívanie aktívnych tabliet sa nesmie prerušiť na viac ako 7 dní.
2. Na dosiahnutie zodpovedajúcej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ovária je potrebné pravidelné aspoň sedemdnňové užívanie aktívnych tabliet.

V prípade vynechania aktívnej tablety je potrebné postupovať nasledovne:

Posledná vynechaná tableta sa má užiť čo najskôr, aj keď to znamená užitie dvoch tabliet v priebehu jedného dňa. Potom sa ďalšie tablety užívajú v obvyklom čase. Okrem toho sa má ďalších 7 dní používať metóda nehormonálnej antikoncepcie.

Ak sa vynechá tableta iba jedenkrát počas druhého týždňa, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepcné metódy.

Ak sa vynechá viac ako jedna tableta v období pred objavením sa ďalšieho krvácania z vysadenia, má sa použiť ešte aj metóda nehormonálnej antikoncepcie.

1. Ak je medzi vynechanou aktívnou tabletou a poslednou tabletou aktuálneho blistra menej ako 7 dní, má sa hneď začať užívať nové balenie. Namiesto užívania zelených placebo tabliet sa majú začať užívať aktívne tablety z ďalšieho blistra. Je vysoko pravdepodobné, že sa u pacientky krvácanie z vysadenia neobjaví až do spotrebovania druhého balenia; ale počas užívania tabliet môže nastať medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie.
2. Alternatívne sa môže prerušiť užívanie ďalších aktívnych tabliet z aktuálneho blistra a užívanie zelených placebo tabliet sa môže začať skôr. Po užití zelených placebo tabliet v dĺžke najviac 7 dní, vrátane dní s vynechanými tabletami, sa môže pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistra.

4.2.5 Postup v prípade vracania alebo hnačky

V prípade vracania alebo silnej hnačky počas prvých 4 hodín po podaní Diecyclelu, liečivo nemusí byť celkom absorbované a treba používať aj ďalšie antikoncepcné opatrenia. Okrem toho platia rovnaké pokyny ako v prípade jednorazovo vynechanej tablety (pozri tiež časť 4.2.4). Ak sa má zachovať obvyklý plán užívania, musia sa užiť ďalšie tablety z nového blistra. V prípade pretrvávajúcich alebo opakovaných gastrointestinálnych ťažkostí sa majú použiť ešte aj metódy nehormonálnej antikoncepcie a je potrebné informovať lekára.

4.2.6 Oddialenie krvácania z vysadenia

Ak chce žena oddialiť krvácanie z vysadenia, má pokračovať priamo v užívaní tabliet z ďalšieho blistra Diecyclenu, bez užívania zelených placebo tabliet. Krvácanie z vysadenia sa dá oddialiť podľa potreby, ale maximálne do spotrebovania druhého blistra. Počas tohto obdobia môže nastať medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Po užití zelených placebo tabliet môže podávanie Diecyclenu pokračovať ako obvykle.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (combined hormonal contraceptives, CHC) sa nemá používať v nasledujúcich prípadoch:

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (venous thromboembolism, VTE)
- Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hĺbkových žíl [deep venous thrombosis, DVT] alebo pľúcna embólia [pulmonary embolism, PE]).
- Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
- Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
Vysoké riziko vzniku venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálneho tromboembólie (arterial thromboembolism, ATE)
- Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad angina pectoris).
- Cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, transient ischaemic attack, TIA).
- Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálneho tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulancium).
- Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
- Vysoké riziko vzniku arteriálneho tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnyimi symptómami,
 - závažná hypertenzia,
 - závažná dyslipoproteinémia.
- Fajčenie (pozri časť 4.4).
- Prítomná alebo prekonaná pankreatitída, ak je sprevádzaná závažnou hypertriglyceridémiou.
- Prítomné alebo prekonané ochorenie pečene, až kým sa hodnoty ukazovateľov funkcie pečene nevrátia k normálu (tiež Dubin-Johnsonov a Rotorov syndróm).
- Prítomné alebo prekonané nádory pečene.
- Známe alebo suspektné nádorové ochorenia pohlavných orgánov (napr. prsníka alebo endometria).
- Nediagnostikované vaginálne krvácanie.
- Nediagnostikovaná amenorea.
- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Užívanie lieku Diecyclen je kontraindikované pri súbežnom užívaní liekov obsahujúcich ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, liekov obsahujúcich glekaprevir / pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

(pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť užívania Diecyclenu sa má s danou ženou prekonzultovať.

Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť užívanie Diecyclenu.

V prípade podozrenia alebo potvrdenia VTE alebo ATE sa má liečba CHC prerušiť. V prípade, že sa začne antikoagulačná liečba, má sa začať užívať primeraná alternatívna antikoncepcia z dôvodu teratogenosti antikoagulačnej liečby (kumaríny).

Cirkulačné poruchy

Riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Ďalšie lieky, ako je Diecyclen, môžu mať túto úroveň rizika až 1,6 násobnú. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom vzniku VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri používaní lieku Diecyclen, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.**

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Epidemiologické štúdie u žien, ktoré používajú nízкодávkovú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu (<50 µg etinylestradiolu) ukázali, že VTE sa vyskytuje približne u 6 až 12 žien z 10 000 v priebehu jedného roka.

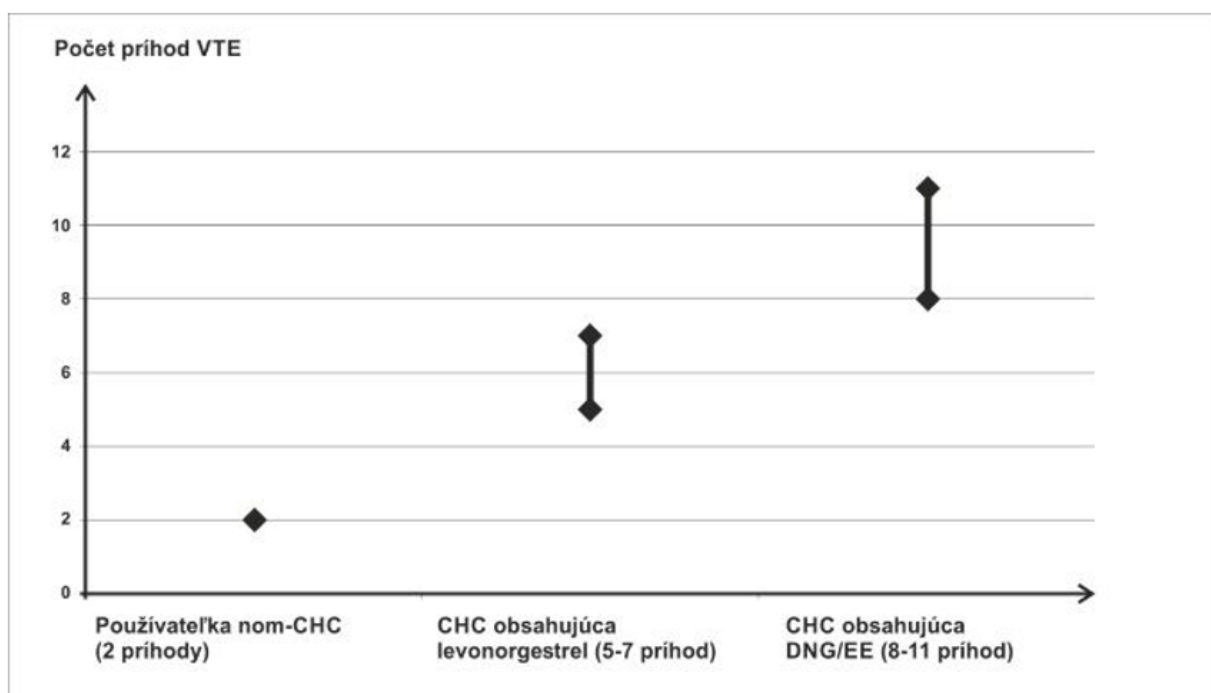
Odhaduje sa, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 6¹ žien z 10 000 žien, ktoré používajú nízku dávku CHC obsahujúcu levonorgestrel.

Odhaduje sa², že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u 8 až 11 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu dienogest a etinylestradiol.

V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší než počet očakávaný počas gravidity alebo v období po pôrode.

VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka



¹Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u neuzivateľiek

²Údaje z metaanalýzy odhadujú, že riziko VTE u používateľiek Diacyclenu je mierne vyššie v porovnaní s používateľkami COC obsahujúcich levonorgestrel (pomer rizika 1,57 s rizikom v rozmedzí od 1,07 do 2,30)

- U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečenných, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

Rizikové faktory vzniku VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť u žien s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

Diacyclen je kontraindikovaný, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venózne trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku VTE

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.

<p>Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.</p> <p>Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.</p>	<p>V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie náplasti/tablety/krúžku (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite.</p> <p>Ak sa používanie Diecyclenu nepreruší včas, má sa zväžiť antitrombotická liečba.</p>
<p>Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).</p>	<p>Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.</p>
<p>Iné zdravotné stavy spojené s VTE</p>	<p>Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia</p>
<p>Zvyšujúci sa vek</p>	<p>Najmä nad 35 rokov</p>

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy kŕčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombózy.

Musí sa zväžiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky trombózy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi,
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Rizikové faktory pre vznik ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). Diecyclen je kontraindikovaný, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik ATE

Rizikový faktor	Komentár
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,

- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (myocardial infarction, MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeľuste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.4.1 Dôvody pre okamžité ukončenie užívania Diecyclenu (navyššie ku kontraindikáciám uvedeným v časti 4.3):

- Známa alebo suspektná gravidita.
- Prvé prejavy zápalu žíl alebo prejavy mozgovej trombózy (vrátane retinálnej trombózy), embólie alebo infarktu myokardu (pozri časť 4.3).
- Trvalo zvýšená hladina krvného tlaku vyššia ako 140/90 mmHg. Len čo sa počas antihypertenzívnej liečby hladina krvného tlaku normalizuje, môže sa zväziť opakované podanie kombinovanej perorálnej antikoncepcie.
- Plánovaná operácia (aspoň 4 týždne vopred) a/alebo dlhodobá imobilizácia (napr. po nehode). S užívaním lieku sa nemá začať skôr ako 2 týždne po úplnej remobilizácii.
- Prvý výskyt alebo zhoršenie migrény.
- Ak sa objavia bolesti hlavy s neobvyklou frekvenciou, trvaním alebo intenzitou alebo ak sa náhle objavia fokálne neurologické príznaky (možný prvý prejav cievnej mozgovej príhody).
- Silná bolesť v hornej časti brucha, zväčšená pečeň alebo prejavy intraabdominálneho krvácania (možné indikácie nádoru pečene, pozri časť 4.4.3).
- Výskyt žltacky, hepatitídy, generalizovaného pruritu, cholestázy a abnormálnych hodnôt funkcie pečene. V prípade obmedzenej funkcie pečene sa znižuje metabolizmus steroidných hormónov.
- Akútny *diabetes mellitus*.
- Nová alebo opakovaná porfýria.

4.4.2 Ochorenia/rizikové faktory vyžadujúce osobitnú lekársku starostlivosť:

- Ochorenia srdca alebo obličiek, pretože liečivo etinylestradiol môže spôsobovať zadržiavanie tekutín.
- Povrchová flebitída, veľmi výrazná tendencia k výskytu kŕčových žíl, ťažkosti s periférnym krvácaním, pretože môžu súvisieť s výskytom trombózy.

- Zvýšenie krvného tlaku (na hodnoty vyššie ako 140/90 mmHg).
- Problémy lipometabolizmu. U osôb s lipometabolizmom môže etinylestradiol, estrogénová časť Diacyclenu, spôsobovať prudké zvýšenie hladiny triglyceridov v plazme a následne pankreatitídu a iné komplikácie (pozri tiež časť 4.3).
- Kosáčikovitá anémia.
- Ochorenia pečene v anamnéze.
- Choroby žlčníka.
- Migréna.
- Depresia. Musí byť jasné, či sa depresia spája s užívaním Diacyclenu. V prípade potreby sa majú použiť iné metódy nehormonálnej antikoncepcie.
- Znížená glukózová tolerancia/*diabetes mellitus*. Keďže kombinované perorálne antikoncepcie môžu mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a glukózovú toleranciu, potrebná dávka inzulínu alebo iného antidiabetika sa môže meniť.
- Fajčenie (pozri časť 4.3).
- Epilepsia. Ak sa pri užívaní Diacyclenu zvyšuje výskyt epileptických záchvatov, má sa zvážiť použitie iných metód antikoncepcie.
- Sydenhamova chorea.
- Chronické zápalové ochorenia čriev (Crohnova choroba, ulcerózna kolitída).
- Hemolyticko-uremický syndróm.
- Fibromyóm maternice.
- Otokleróza.
- Dlhotrvajúca imobilizácia (pozri tiež časť 4.4.1).
- Obezita.
- Systémový *lupus erythematosus*.
- Ženy vo veku 40 rokov a staršie.

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

4.4.3 Nádory

Prsník

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko ($RR = 1,24$) rakoviny prsníka počas užívania kombinovaných perorálnych antikoncepcií. Zvýšené riziko postupne klesá v období 10 rokov po ukončení užívania kombinovaných perorálnych antikoncepcií. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali kombinované perorálne antikoncepcie je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý.

Krčok maternice

Niektoré epidemiologické štúdie naznačujú, že dlhodobé užívanie hormonálnej antikoncepcie u žien infikovaných ľudským papilomavírusom (Human Papilloma Virus, HPV) predstavuje rizikový faktor pre vznik rakoviny krčka maternice. Doteraz však nie je jasné, do akej miery je tento výsledok ovplyvnený inými faktormi (napr. rozdielmi v počte sexuálnych partnerov alebo používaním mechanických metód antikoncepcie) (pozri tiež časť 4.4.6).

Pečeň

V zriedkavých prípadoch boli u osôb užívajúcich kombinované perorálne antikoncepcie hlásené nezhubné nádory pečene. V ojedinelých prípadoch tieto nádory viedli k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. Nádor pečene sa má brať do úvahy pri diferenciálnej diagnostike, keď sa u žien užívajúcich kombinovanú perorálnu antikoncepciu vyskytne silná bolesť hornej časti brucha, zväčšenie pečene alebo prejavy intraabdominálneho krvácania.

Štúdie preukázali zvýšené riziko vzniku karcinómu pečenevých buniek pri dlhodobom užívaní kombinovaných perorálnych antikoncepcií; tento nádor je však veľmi zriedkavý.

4.4.4 Iné stavy

Hypertenzia

Hypertenzia bola hlásená pri užívaní kombinovaných perorálnych antikoncepcií, hlavne u starších žien a pri dlhodobom používaní. Štúdie ukázali, že frekvencia hypertenzie sa zvyšuje s obsahom gestagénu. Ženám s ochoreniami súvisiacimi s hypertenziou v anamnéze alebo s určitými ochoreniami obličiek sa má odporučiť použitie iných metód antikoncepcie (pozri časti 4.3, 4.4.1, 4.4.2).

Chloazma

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

Dedičný angioedém

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy dedičného a získaného angioedému.

Nepravidelné krvácanie

U žien užívajúcich kombinované perorálne antikoncepcie bolo pozorované medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie, hlavne v prvých mesiacoch liečby. Z tohto dôvodu má vyhodnotenie tohto medzimenštruačného krvácania zmysel iba po liečbe v trvaní okolo troch mesiacov. Môže byť dôležitý typ a dávka gestagénu. Ak nepravidelné krvácanie pokračuje alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, majú sa zvážiť nehormonálne príčiny ako pri všetkých neobvyklých typoch vaginálneho krvácania a sú indikované zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity a gravidity. Ak boli obe podozrenia vylúčené, Dicyclen sa môže ďalej užívať alebo môže pacientka prejsť na inú hormonálnu antikoncepciu. Krvácanie medzi periódami môže byť dôkazom zníženej účinnosti antikoncepcie (pozri časti 4.2 a 4.5).

U niektorých žien sa počas užívania zelených placebo tabliet nevyskytne krvácanie z vysadenia. Ak sa Dicyclen neužíval v súlade s časťou 4.2.1 pred prvým vynechaným krvácaním z vysadenia alebo sa krvácanie z vysadenia neobjavilo vo dvoch po sebe nasledujúcich cykloch, pred ďalším užívaním je potrebné vylúčiť graviditu.

Po ukončení užívania hormonálnych antikoncepcií môže opakovaný návrat k normálnemu cyklu nejaký čas trvať.

4.4.5 Znížená účinnosť

Antikoncepcná účinnosť Dicyclenu sa môže znížiť

- ak žena zabudne užiť tabletu (pozri časť 4.2.4).
- v prípadoch vracania alebo hnačky (pozri časť 4.2.5),
- ak sa určité iné lieky užívajú súbežne s týmto liekom (pozri časť 4.5)

Ak sa súbežne užívajú kombinované perorálne antikoncepcie a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), odporúča sa používanie ďalšej metódy nehormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.5).

4.4.6 Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením kombinovanej perorálnej antikoncepcie sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy). Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznei a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania Diecyclenu v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť tiež poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií, sa majú zohľadniť odborné informácie o súbežne užívaných liekoch.

Účinky iných liekov na Diecyclen

Môžu sa vyskytnúť interakcie s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a môže spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcie.

Manažment

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

Krátkodobá liečba

Ženy užívajúce lieky indukujúce enzýmy majú dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepcie. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby a počas 28 dní od jej ukončenia.

Ak súbežné podávanie lieku trvá aj po využití aktívnych tabliet z blistra COC, neaktívne placebo tablety sa musia odstrániť a musí sa okamžite začať užívanie aktívnych tabliet z ďalšieho balenia COC.

Dlhodobá liečba

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

Látky, ktoré zvyšujú klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie (účinnosť COC znížená indukciou enzýmov), napr.:

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

Lieky, ktoré zvyšujú gastrointestinálnu motilitu, napr. metoklopramid, môžu znížiť koncentráciu Diecyclenu v sére.

Látky s premenlivým vplyvom na klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie:

Mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi, môže v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať alebo

znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénov. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Z toho dôvodu je nevyhnutné oboznámiť sa s preskripčnými informáciami súbežne podávaných HIV/HCV liekov, aby sa identifikovali možné interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade akýchkoľvek pochybností má žena liečená inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcnej ochrany.

Nasledujúce liečivá môžu v sére zvyšovať koncentráciu pohlavných steroidov, ktoré Dicyclen obsahuje

- liečivá, ktoré inhibujú sulfáciu etinylestradiolu v gastrointestinálnej stene, napr. kyselina askorbová alebo paracetamol.
- atorvastatín (zvýšenie AUC etinylestradiolu o 20 %),
- liečivá, ktoré inhibujú pečeňové mikrozomálne enzýmy, ako sú imidazolové antimykotiká (napr. flukonazol), indinavir a troleandomycín.

Pohlavné steroidy, ktoré Dicyclen obsahuje, môžu ovplyvniť metabolizmus iných liečiv

- inhibíciou pečeňových mikrozomálnych enzýmov, čo má za následok zvýšenie koncentrácie liečiv v sére, ako je diazepam (a niektoré ďalšie benzodiazepíny), cyklosporín, teofylín a glukokortikoidy.
- indukciou pečeňovej glukuronidácie, čo má za následok zníženie koncentrácie napr. klofibrátu, paracetamolu, morfinu, lorazepamu (ako aj niektorých iných benzodiazepínov) a lamotrigínu v sére.

Štúdie *in-vitro* ukázali, že dienogest v príslušných koncentráciách neinhibuje enzýmy cytochrómu P-450, takže z tejto strany sa nedajú očakávať žiadne nežiaduce účinky.

Následkom ovplyvnenia glukózovej tolerancie môže byť potrebné zmeniť dávku inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu sa zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) vyskytlo významne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho, aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvírom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3).

Z daného dôvodu musia užívateľky Dicyclenu prejsť na alternatívny spôsob antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba gestagén alebo nehormonálne metódy) pred začiatkom liečby s týmito kombinovanými liekovými režimami. Užívanie lieku Dicyclen možno znovu obnoviť 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

Nežiaduce účinky pri laboratórnych vyšetreniach

Užívanie kombinovanej perorálnej antikoncepcie môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórnych testov, vrátane biochemických parametrov pečeňových, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických hladín (väzbových) proteínov napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametre metabolizmu sacharidov a parametre koagulácie a fibrinolýzy. Ich charakter a rozsah čiastočne závisí od dávky podávaných hormónov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Diecyclen sa nemá užívať v gravidite.

Pred začiatkom užívania tohto lieku sa musí gravidita vylúčiť. Ak sa gravidita objaví počas užívania tohto lieku, užívanie lieku sa má okamžite ukončiť.

Epidemiologické štúdie nepreukazujú žiadne zvýšené riziko vrodených anomálií u detí narodených ženám, ktoré pred otehotnením užívali perorálnu antikoncepciu. Väčšina nedávnych epidemiologických štúdií nepreukazuje teratogénny účinok ani pri neúmyselnom použití na začiatku gravidity. Tieto štúdie sa neuskutočnili s Diecyclenom.

Dostupné údaje o použití Diecyclelu počas gravidity sú príliš obmedzené na to, aby sa mohli vyvodiť závery týkajúce sa negatívneho pôsobenia Diecyclelu na graviditu a na zdravie plodu alebo novorodenca. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne významné epidemiologické údaje.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky počas gravidity a laktácie (pozri časť 5.3). Na základe výsledkov týchto štúdií na zvieratách sa nežiaduce účinky v dôsledku hormonálneho pôsobenia týchto liečiv nedajú vylúčiť. Celkové skúsenosti s použitím kombinovanej perorálnej antikoncepcie počas gravidity však neposkytujú dôkazy o konkrétnom nežiaducom pôsobení na ľudí.

Pri opätovnom začatí užívania Diecyclelu treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode. (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dojčenie

Diecyclen sa nemá užívať počas laktácie, pretože sa môže znížiť tvorba mlieka a malé množstvá liečiv sa môžu vylučovať do materského mlieka. Ak je to možné, majú sa používať metódy nehormonálnej antikoncepcie dovtedy, kým dieťa nie je úplne odstavené.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Diecyclen nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Závažné nežiaduce účinky u používateľky, pozri časť 4.4.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí, vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venózneho trombozy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Frekvencia nežiaducich udalostí pri užívaní Diecyclelu ako perorálnej antikoncepcie a na liečbu stredne závažného akné v klinických skúšaních (N = 4 942) je zhrnutá v nasledujúcej tabuľke.

Frekvencia možných nežiaducich účinkov uvedená nižšie je definovaná ako:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)
neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Pozri tabuľku

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA v.12.0	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Vaginitída/vulvovaginitída, vaginálna kandidóza alebo prejavy vulvovaginálnej kvasinkovej infekcie	Salpingooforitída, infekcie močových ciest, cystitída, mastitída, cervicitída, mykotické infekcie nazývané kandidózy, labiálny herpes, chrípka, bronchitída, sínusitída, infekcie horných dýchacích ciest, vírusové infekcie	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Maternicový leiomyóm, lipóm prsníka	
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia	
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita	Exacerbácia príznakov dedičného a získaného angioedému.
Poruchy endokrinného systému			Virilizmus	
Poruchy metabolizmu a výživy		Zvýšená chuť do jedla	Anorexia	
Psychické poruchy		Depresívna nálada	Depresia, mentálne poruchy, insomnie, poruchy spánku, agresivita	Zmeny nálady, znížené libido, zvýšené libido
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Migréna, závrat	Ischemická cievna mozgová príhoda a cerebrovaskulárne poruchy, dystónia	
Poruchy oka			Suché oko, podráždenie oka, oscilopsia, poškodenie zraku	Neznášanlivosť kontaktných šošoviek
Poruchy ucha a labyrintu			Náhla strata sluchu, tinnitus, vertigo, poškodenie sluchu	
Poruchy srdca			Kardiovaskulárne	

a srdcovej činnosti			poruchy, tachykardia ¹	
Poruchy ciev		Hypotenzia, hypertenzia	Tromboflebitída, VET alebo ATE/pľúcna embólia, diastolická hypertenzia, ortostatická hypotenzia, návaly horúčavy, kŕčové žily, poruchy žíl, bolesť žíl	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Astma, hyperventilácia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha ² , nauzea, vracanie, hnačka	Gastritída, enteritída, dyspepsia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Akné, alopecia, vyrážka ³ , pruritus ⁴	alergická dermatitída, atopická dermatitída/ekzém, ekzém, psoriáza, hyperhidróza, chloazma, porucha pigmentácie/hyperpigmentácia, seborea, tvorba lupín, hirsutizmus, kožné lézie, kožné reakcie, koža pripomínajúca pomarančovú kôru, pavúkový névus	Žihľavka, nodózný erytém, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Bolesť chrbta, mierna bolesť svalov a kostí, myalgia, bolesť v končatinách	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Bolesť prsníkov ⁵	Nepravidelné menštruačné krvácanie ⁶ , metrorágia ⁷ , zväčšenie prsníkov ⁸ , opuch prsníkov, dysmenorea, vaginálny výtok, ovariálne cysty, bolesť panvy	Cervikálna dysplázia, cysta na vajíčkovode alebo vaječníku, bolesť vajíčkovodu alebo vaječníka, cysty v prsníkoch, fibrocystové ochorenie prsníka, dyspareúnia, galaktorea, poruchy menštruácie	Sekrécia prsnej žľazy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava ⁹	Edém, ochorenie podobné chrípke, zápal, horúčka, podráždenosť	Zadržiavanie tekutín
Laboratórne		Zmeny telesnej hmotnosti ¹⁰	Zvýšenie hladiny	

a funkčné vyšetrenia			triglyceridov v krvi, hypercholesterolémia	
Vrodené, familiárne a genetické poruchy			Prejav asymptomatického prídavného prsníka	

¹ vrátane zvýšenej tepovej frekvencie

² vrátane bolesti v hornej a dolnej časti brucha, miernej bolesti/distenzie brucha (nadúvanie)

³ vrátane makulárnej vyrážky

⁴ vrátane generalizovaného pruritu

⁵ vrátane miernej bolesti v prsníkoch a citlivosti prsníkov

⁶ vrátane menorágie, hypomenorey, oligomenorey a amenorey

⁷ pozostávajúci z krvácania z pošvy a metrorágie

⁸ vrátane navretia prsníkov / opuchu prsníkov

⁹ vrátane asténie a malátnosti

¹⁰ vrátane zvýšenia, zníženia a kolísania telesnej hmotnosti

Na popis určitej nežiaducej reakcie je uvedený najvhodnejší pojem podľa terminológie MedDRA (verzia 12.0). Synonymá a súvisiace stavy nie sú uvedené, no majú sa taktiež zohľadniť. Nasledujúce závažné nežiaduce udalosti, ktoré sa hlásili u žien užívajúcich kombinované perorálne antikoncepcie, sú analyzované v časti 4.4:

- Venózne tromboembolické poruchy;
- Arteriálne tromboembolické poruchy;
- Cievne mozgové príhody;
- Hypertenzia;
- Hypertriglyceridémia;
- Zmeny v glukózovej tolerancii alebo účinok na periférnu inzulínovú rezistenciu;
- Nádory pečene (benígne a malígne);
- Poruchy funkcie pečene;
- Chloazma;
- U žien s hereditárnym angioedémom môže podávanie exogénnych estrogénov vyvolať alebo zhoršiť symptómy angioedému;
- Výskyt alebo zhoršenie stavov, u ktorých súvislosť s užívaním COC nie je objasnená: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, tvorba žlčových kameňov, porfýria, systémový *lupus erythematosus*; hemolyticko-uremický syndróm; Sydenhamova chorea; *herpes gestationis*; strata sluchu spôsobená otosklerózou, Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, rakovina krčka maternice.

U používateľiek perorálnych antikoncepcií je zvýšená frekvencia diagnózy rakoviny prsníka. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšenie počtu prípadov je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malé. Kauzalita s užívaním COC nie je známa. Ďalšie informácie pozri v častiach 4.3 a 4.4.

Interakcie

Interakcie perorálnej antikoncepcie s inými liekmi (induktory enzýmov) môžu spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania kombinovanou perorálnou antikoncepciou u dospelých a detí zahŕňajú: nauzeu, vracanie, citlivosť prsníkov, závrat, bolesť brucha, ospalosť/únava; u žien a dievčat sa môže objaviť vaginálne krvácanie. Nie sú známe žiadne špecifické antidotá. Liečba je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému gestagény a estrogény, fixné kombinácie.

Kód ATC: G03AA16

Diecyclen je kombinovaná perorálna antikoncepcia s antiandrogénnym účinkom obsahujúca dienogest ako gestagénovú zložku a etinylestradiol ako estrogénovú zložku.

Antikoncepčné vlastnosti Diecyclelu sú založené na interakcii niekoľkých faktorov, z ktorých najdôležitejšími sú inhibícia ovulácie a zmeny vaginálnej sekrécie.

Antiandrogénny účinok kombinácie dienogestu a etinylestradiolu je založený prevažne, okrem iných vecí, na redukcii hladín androgénov v sére. V multicentrickej štúdii s Diecyclenom sa zaznamenalo zlepšenie príznakov ľahkej až stredne závažnej formy akné a tiež priaznivý vplyv na príznaky seborey.

Etinylestradiol

Etinylestradiol je silný perorálne účinný syntetický estrogén. Tak ako prirodzene sa vyskytujúci estradiol, etinylestradiol má proliferatívny účinok na epitel ženských pohlavných orgánov. Stimuluje produkciu cervikálneho hlienu, znižuje jeho viskozitu a zvyšuje jeho fibrozitu. Etinylestradiol stimuluje rast mliekovodov v mliečnej žľaze a inhibuje laktáciu. Etinylestradiol stimuluje zadržiavanie extracelulárnej tekutiny. Etinylestradiol ovplyvňuje parametre metabolizmu lipidov a sacharidov, hemostázu, renín-angiotenzín-aldosterónový systém a väzbové sérové proteíny.

Dienogest

Dienogest je derivát 19-nortestosterónu, ktorý sa *in vitro* viaže na progestagénové receptory s 10 až 30-krát nižšou afinitou v porovnaní s ostatnými syntetickými gestagénmi. *In vivo* údaje u zvierat preukázali silný gestagénový účinok a antiandrogénny účinok. *In vivo* nemá dienogest žiadne významné androgénne, mineralokortikoidné alebo glukokortikoidné účinky.

Samotný dienogest inhibuje ovuláciu pri dennej dávke 1 mg/d.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- Etinylestradiol

Absorpcia

Etinylestradiol sa po perorálnom podaní rýchlo a úplne absorbuje. Maximálna koncentrácia liečiva v sére okolo 67 pg/ml sa dosahuje za približne 1,5 až 4 hodiny po podaní tablety Diecyclelu. Etinylestradiol je po prvom prechode pečeňou (first-pass-effect) z veľkej časti metabolizovaný. Jeho priemerná perorálna biologická dostupnosť je približne 44 %.

Distribúcia

Etinylestradiol sa s vysokou afinitou (približne 98 %), ale nie špecificky, viaže na sérový albumín a indukuje zvýšenie koncentrácie globulínu viažuceho pohlavné hormóny (sexual hormone binding globulin, SHBG) v sére. Etinylestradiol má zdanlivý distribučný objem 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha presystémovej konjugácii v sliznici tenkého čreva a v pečeni. Etinylestradiol sa metabolizuje najmä aromatickou hydroxyláciou, ale vzniká široké spektrum hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sú prítomné v sére vo voľnej forme, ako aj ako konjugáty s glukuronátmi a sulfátmi. Etinylestradiol podlieha enterohepatálnej cirkulácii.

Eliminácia

Sérová hladina etinylestradiolu klesá v dvoch dispozičných fázach, charakterizovaných polčasmi približne 1 hodina a 10 – 20 hodín.

Etinylestradiol sa nevyučuje v nezmenenej forme. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žľou v pomere 4:6.

- Dienogest

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa dienogest absorbuje rýchlo a takmer úplne. Maximálna koncentrácia v sére 51 ng/ml sa dosiahne asi za 2,5 hodiny po jednorazovom podaní jednej tablety Diecyclenu. Absolútna biologická dostupnosť asi 96 % bola zistená v kombinácii s etinylestradiolom.

Distribúcia

Dienogest sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG) ani na globulín viažuci kortikosteroidy (corticosteroid-binding globulin, CBG). Asi 10 % celkovej koncentrácie liečiva v sére je prítomné ako voľný steroid, 90 % sa nešpecificky viaže na albumín. Zdanlivý distribučný objem dienogestu je v rozmedzí 37 až 45 l/kg.

Biotransformácia

Dienogest sa metabolizuje hlavne hydroxyláciou a konjugáciou za tvorby endokrinologicky prevažne inaktívnych metabolitov. Tieto metabolity sa veľmi rýchlo eliminujú z plazmy, takže v ľudskej plazme sa popri nezmenenom dienogeste nepozorujú žiadne metabolity. Celkový klírens (Cl/F) po jednorazovom podaní je 3,6 l/h.

Eliminácia

Hladiny dienogestu v sére klesajú s polčasom približne 9 hodín. Iba nepatrné množstvá dienogestu sa renálne vylučujú v nezmenenej forme. Po perorálnej dávke 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti bol pomer vylučovania obličkami a stolicou približne 3:2. Po perorálnom podaní sa asi 86 % dávky vylúči do 6 dní, z toho 42 % sa vylúči počas prvých 24 hodín, najmä močom.

Rovnovážny stav

Koncentrácia SHBG farmakokinetiku dienogestu neovplyvňuje. Po každodennom podávaní sérové hladiny liečiva stúpnu asi 1,5 krát, rovnovážny stav sa dosiahne asi po 4 denných podaniach.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Profil toxicity *etinylestradiolu* je dobre známy.

V dôsledku výrazných rozdielov medzi živočíšnymi druhmi majú experimentálne zistenia o estrogéne u zvierat iba obmedzenú prediktívnu hodnotu pre použitie u ľudí.

U laboratórnych zvierat etinylestradiol preukázal embryoletálny účinok už pri relatívne nízkych dávkach; pozorovali sa malformácie urogenitálneho traktu a feminizácia mužských plodov.

Štúdie s *dienogestom*, zamerané na reprodukčnú toxicitu, preukázali typické gestagénové účinky, ako napr. zvýšenie pre- a post-implantačných strát, predĺženú gestáciu a zvýšenú neonatálnu mortalitu u potomstva. Po vysokých dávkach dienogestu v poslednej fáze gravidity a počas laktácie bola ovplyvnená fertilita potomstva.

Predklinické údaje z obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu nezistili žiadne osobitné riziko pre ľudí, okrem informácií, ktoré už boli uvedené v iných častiach tohto SPC a obvykle sa týkajú podávania perorálnych antikoncepcií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

- *Aktívne filmom obalené tablety (biele):*

Jadro tablety

monohydrát laktózy
stearát horečnatý
kukuričný škrob
povidón K-30

Filmový obal

hypromelóza 2910
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)

- *Filmom obalené placebo tablety (zelené):*

Jadro tablety

monohydrát laktózy
stearát horečnatý
kukuričný škrob
povidón K-30
koloidný oxid kremičitý, bezvodý

Filmový obal

hypromelóza 2910
triacetín
polysorbát 80
oxid titaničitý (E171)
FD & C modrá 2 hliníkový lak
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Blister uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blister, veľkosť balenia: 28 a 3x28 a 6x28 filmom obalených tabliet.

Blistre sa môžu dodávať s obalom na blister.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Exeltis Slovakia s. r. o.

Prievozska 4D

821 09 Bratislava

Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0107/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. februára 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. novembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022