

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ДІАНЕ-35**  
**(DIANE-35)**

**Склад:**

*діючі речовини:* етинілестрадіол, ципротерону ацетат;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить етинілестрадіолу 0,035 мг, ципротерону ацетату 2 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, полівідон 25000, магнію стеарат, сахароза, полівідон 700000, макрогол 6000, кальцію карбонат, тальк, гліцерин 85 %, титану діоксид (Е 171), барвник оксида заліза жовтий (Е 172), віск монтангліколевий.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Основні фізико-хімічні властивості:** бежеві таблетки, вкриті оболонкою, круглі, двоопуклі.

**Фармакотерапевтична група.** Гормони статевих залоз та препарати, які застосовуються при патології статевої сфери. Антиандрогени та естрогени. Код АТХ G03NB.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

Волосяні фолікули та сальні залози є чутливими до дії андрогенів. Розвиток акне і себореї зумовлений зокрема порушенням функції сальних залоз, що розвивається внаслідок збільшення периферичної чутливості до андрогенів або підвищення рівня андрогенів у плазмі крові. Обидві діючі речовини, що входять до складу Діане-35, чинять позитивну терапевтичну дію. Ципротерону ацетат конкурентно заміщує андрогени в ефекторному органі і таким чином ліквідує андрогенну дію. Концентрація андрогенів у плазмі крові в подальшому знижується завдяки антигонадотропному ефекту. Такий антигонадотропний ефект посилюється етинілестрадіолом, який також активує глобулін, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС) у плазмі крові. Зважаючи на це, рівень незв'язаного біологічно доступного андрогена в плазмі крові знижується. При застосуванні препарату Діане-35 (зазвичай після 3-4-місячної терапії) зникають вугреві висипання. Надмірна жирність волосся та шкіри зникає, як правило, ще раніше. Андрогензалежне випадання волосся також зменшується.

При застосуванні препарату Діане-35 жінкам для лікування гірсутизму дія проявляється повільно. Клінічно значущих результатів терапії можна очікувати через кілька місяців після її початку.

Ципротерону ацетат також є потужним прогестагеном, що чинить контрацептивну дію при застосуванні в комбінації з етинілестрадіолом. Його ефект зумовлений взаємодією центральних та периферичних механізмів, з яких пригнічення овуляції та зміни цервікального секрету вважаються найважливішими. Крім цього, морфологічні та ферментативні зміни, що відбуваються в ендометрії, створюють надзвичайно несприятливі умови для імплантації.

При застосуванні препарату згідно з інструкцією, контрацептивний захист наявний з першого дня застосування.

**Менінгіома**

За результатами французького епідеміологічного когортного дослідження спостерігався кумулятивний залежний від дози зв'язок між застосуванням ципротерону ацетату та утворенням менінгіом. Це дослідження ґрунтується на даних французького національного фонду медичного страхування (CNAM)

і включало популяцію із 253777 жінок, які приймали 50–100 мг ципротерону ацетату. Частота розвитку менінгіом, з приводу яких проводилося хірургічне втручання або променева терапія, порівнювалася у жінок, що отримували високі дози ципротерону ацетату (кумулятивна доза  $\geq 3$  г), та у жінок, які приймали ципротерону ацетат у низьких дозах (кумулятивна доза  $< 3$  г). Було виявлено кореляцію між кумулятивною дозою та розвитком менінгіоми.

| Кумулятивна доза ципротерону ацетату | Частота виникнення (в пацієнто-роках) | Скориговане відношення ризиків (95 % ДІ) <sup>a</sup> |
|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Низькі дози (< 3 г)                  | 4,5/100 000                           | Референсні значення                                   |
| Дози до $\geq 3$ г                   | 23,8/100 000                          | 6,6 [4,0–11,1]                                        |
| 12–36 г                              | 26/100 000                            | 6,4 [3,6–11,5]                                        |
| 36–60 г                              | 54,4/100 000                          | 11,3 [5,8–22,2]                                       |
| Більше 60 г                          | 129,1/100 000                         | 21,7 [10,8–43,5]                                      |

<sup>a</sup>Скориговане за віком як залежною від часу змінною та рівнем естрогену на початку застосування препарату.

Кумулятивна доза, що становить, наприклад, 12 г, може відповідати одному року лікування дозою 50 мг/добу впродовж 20 днів на місяць.

#### Фармакокінетика.

##### Ципротерону ацетат

Абсорбція. Після перорального прийому ципротерону ацетат повністю всмоктується у широкому діапазоні доз. Його максимальна концентрація в сироватці крові становить

15 нг/мл і досягається приблизно через 1,6 години після застосування. Абсолютна біодоступність ципротерону ацетату становить близько 88 %. Відносна біодоступність ципротерону ацетату при прийомі Діане-35 становила 109 % порівняно з водною мікрокристалічною суспензією.

Розподіл. Ципротерону ацетат у сироватці крові знаходиться майже повністю у протеїн-зв'язаній формі. Лише 3,5-4 % загальної концентрації стероїду залишається у незв'язаному стані, а решта – зв'язана з альбуміном. Оскільки зв'язування ципротерону ацетату з ГЗСС має неспецифічний характер, зміни рівня ГЗСС, спричинені етинілестрадіолом, не впливають на фармакокінетику ципротерону ацетату.

Метаболізм. Ципротерону ацетат метаболізується різними шляхами, у тому числі в ході гідроксилювання та кон'югації. Основним метаболітом у плазмі людини є 15 $\beta$ -гідроксипохідне.

Виведення з організму. Концентрація ципротерону ацетату в сироватці зменшується двофазно, з періодами напіввиведення 0,8 години та 2,3 дня. Швидкість кліренсу із сироватки становить приблизно 3,6 мл/хв<sup>-1</sup>/кг<sup>-1</sup>. Деяка частка стероїду виводиться в незміненому вигляді з жовчю. Більшість дози виводиться у формі метаболітів із сечею та жовчю у співвідношенні 3:7 з періодом напіввиведення 1,9 дня. Виведення метаболітів з плазми крові відбувається з подібною швидкістю (період напіввиведення – 1,7 дня).

Стан рівноваги. Накопичення ципротерону ацетату в організмі упродовж одного курсу лікування є цілком очікуваним, зважаючи на тривалий період напіввиведення з сироватки крові в процесі термінальної фази та його добове споживання. Середні показники максимальних рівнів ципротерону ацетату в сироватці крові збільшуються з 15 нг/мл

(1-й день) до 21 нг/мл та 24 нг/мл в кінці першого і третього курсів лікування відповідно. Рівноважна концентрація досягається приблизно через 10 днів. Зважаючи на довгий період напіввиведення ципротерону ацетату з сироватки крові, його кумуляція в сироватці крові може спостерігатися протягом одного циклу терапії з коефіцієнтом 2-2,5.

Паління не впливає на фармакокінетику ципротерону ацетату.

##### Етинілестрадіол

Адсорбція. При пероральному застосуванні етинілестрадіол швидко і повністю всмоктується. Після одноразового прийому максимальна концентрація в

сироватці крові становить приблизно 80 пкг/мл та досягається через 1,7 години.

При застосуванні Діане-35 відносна біодоступність етинілестрадіолу, порівняно з водною мікрокристалічною суспензією, була майже повною.

Розподіл. Для етинілестрадіолу уявний об'єм розподілу був визначений на рівні близько 5 л/кг. Етинілестрадіол міцно, проте неспецифічно зв'язується із сироватковим альбуміном.

2 % від загального рівня присутні у незв'язаній формі.

Біодоступність етинілестрадіолу може змінюватися в обох напрямках під впливом інших діючих речовин. Однак взаємодія з високими дозами вітаміну С відсутня. Етинілестрадіол при безперервному застосуванні індукує печінковий синтез ГЗСС та глобуліну, що зв'язує кортикостероїд (ГЗК). Проте ступінь індукції ГЗСС залежить від хімічної структури та дози супутнього прогестагену. Під час лікування препаратом Діане-35 було відзначено зростання сироваткового рівня ГЗСС з близько 100 нмоль/л до 300 нмоль/л та сироваткового рівня ГЗК з майже 50 пг/мл до 95 пг/мл.

Метаболізм. Метаболізм етинілестрадіолу відбувається під час абсорбції та першого проходження через печінку, що призводить до зниження абсолютної та змінної біодоступності при пероральному застосуванні. Встановлено, що швидкість метаболічного кліренсу етинілестрадіолу з плазми крові становить близько 5 мл/хв/кг.

*In vitro* етинілестрадіол є оборотним інгібітором CYP2C19, CYP1A1 та CYP1A2, а також на основі механізму дії – інгібітором CYP3A4/5, CYP2C8 та CYP2J2.

Виведення з організму. Рівень етинілестрадіолу в сироватці крові знижується за дві фази з періодами напіввиведення 1-2 години та близько 20 годин відповідно. З аналітичних причин ці параметри можуть бути розраховані тільки для високих доз. Речовина не виводиться з організму у незміненому вигляді, метаболіти етинілестрадіолу виводяться з сечею і жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення метаболітів становить приблизно 1 день.

Стан рівноваги. Відповідно до періоду напіввиведення етинілестрадіолу з сироватки крові в термінальній фазі та денного споживання речовини рівноважні концентрації досягаються через 3-4 доби і є на 30-40% вищими за такі при одноразовому застосуванні.

Дані доклінічних досліджень

Етинілестрадіол

Профіль токсичності етинілестрадіолу добре вивчений. Даних доклінічних досліджень з безпеки, які б вказували на відповідні ризики для людини і доповнювали інформацію, що вже викладена в інших розділах інструкції для медичного застосування препарату, немає.

Ципротерону ацетат

За даними доклінічних досліджень, виходячи з результатів досліджень з вивчення токсичності при багаторазовому прийомі, не виявлено особливих ризиків для людини при застосуванні препарату Діане-35.

Застосування ципротерону ацетату під час гормоночутливої фази диференціації статевих органів спричиняє виникнення ознак фемінізації в ембріонів чоловічої статі на тлі високих доз. Спостереження за новонародженими особами чоловічої статі, які внутрішньоутробно піддавалися дії ципротерону ацетату, не виявило жодних ознак фемінізації. Проте вагітність є протипоказанням до застосування Діане-35.

Після лікування протягом періоду органогенезу (лікування було завершено до повної диференціації зовнішніх статевих органів) з метою дослідження токсичного впливу на ембріофетальний розвиток із застосуванням комбінації обох діючих речовин препарату не було виявлено потенційних ознак тератогенної дії, яка б перевищувала відомий вплив на диференціацію статевих органів у осіб чоловічої статі.

У ході тестів першої лінії дослідження генотоксичності не було виявлено жодних ознак мутагенної дії ципротерону ацетату. Проте під час подальших досліджень ципротерону ацетат виявляв здатність до продукування аддуктів з ДНК (та посилення репаративної активності ДНК) в клітинах печінки тварин та людини.

Згадане формування ДНК-аддуктів спостерігали при системній експозиції, що є очікуваною на тлі рекомендованих режимів дозування ципротерону ацетату. Після терапії ципротероном ацетатом *in vivo* зафіксовано підвищення частоти фокальних, можливо, передракових уражень печінки, при яких спостерігали зміну активності клітинних ферментів у тварин жіночої статі. Клінічна значущість таких результатів дотепер не визначена. Існуючі дані,

отримані клінічно, не вказують на збільшення частоти розвитку пухлин печінки у людини.

У ході досліджень з вивчення канцерогенності ципротерону ацетату у тварин не було виявлено жодних результатів, що принципово різняться від таких для інших стероїдних гормонів. Однак слід враховувати, що статеві гормони можуть провокувати ріст певних гормонозалежних тканин і пухлин.

Загалом наявні дані не дають підстав висунути будь-яке заперечення проти застосування препарату Діане-35 у людини згідно з інструкцією, у межах вказаних терапевтичних показань та у рекомендованих дозах.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Лікування андрогенозалежного акне середнього та важкого ступеня (що супроводжується/не супроводжується себореєю) та/або гірсутизму у жінок репродуктивного віку.

Діане-35 застосовувати тільки у випадку неефективності засобів місцевої терапії або системної антибіотикотерапії для лікування акне.

Оскільки Діане-35 є також гормональним контрацептивом, цей препарат не слід застосовувати в комбінації з іншими гормональними засобами контрацепції (див. розділ «Протипоказання»).

#### **Протипоказання.**

Лікарські засоби, що містять комбінації естрогенів/прогестагенів, не слід застосовувати при наявності хоча б одного із захворювань, зазначених нижче. Якщо будь-яке із цих захворювань виникає вперше під час застосування згаданих лікарських засобів, їх прийом слід негайно припинити.

- Одночасне застосування іншого гормонального контрацептиву (див. розділ «Показання»).
- Венозні тромботичні/тромбоемболічні явища (наприклад, тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії,) нині або в анамнезі.
- Власний або сімейний анамнез ідіопатичної венозної тромбоемболії (ВТЕ) (причому сімейний анамнез ґрунтується на ВТЕ батьків, братів чи сестер у відносно молодому віці).
- Артеріальні тромботичні/тромбоемболічні явища (наприклад, інфаркт міокарда) або такі розлади як стенокардія та транзиторна ішемічна атака нині або в анамнезі.
- Наявність нині або в анамнезі гострого порушення мозкового кровообігу.
- Наявність тяжких або множинних факторів ризику розвитку венозного або артеріального тромбозу (див. розділ «Особливості застосування»), а саме:
  - цукровий діабет із судинними ускладненнями;
  - тяжка артеріальна гіпертензія;
  - тяжка дисліпопротеїнемія.
- Спадкова або набута схильність до венозних або артеріальних тромбозів, включаючи резистентність до активованого протеїну С (APC), дефіцит антитромбіну III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S, гіпергомоцистеїнемія, наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт).
- Серпоподібноклітинна анемія.
- Тяжкі захворювання печінки (також розлади жовчовидільної системи, такі як синдром Дубіна-Джонсона та синдром Ротора), поки показники функції печінки не повернуться в межі норми.
- Наявність нині або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних).
- Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.
- Мігрень із вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі.

- Паління (див. розділ «Особливості застосування»).
- Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), залежні від стероїдних статевих гормонів.
- Менінгіома нині або в анамнезі.
- Ідіопатична жовтяниця вагітних або тяжка форма шкірного свербіжування вагітних, герпес вагітних в анамнезі, отосклероз з погіршенням стану під час попередніх вагітностей.
- Планування, відома чи підозрювана вагітність.
- Період годування груддю.
- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.

Діане-35 не застосовувати для лікування чоловіків.

Лікарський засіб Діане-35 протипоказаний при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Слід ознайомитися з інформацією щодо лікарського засобу, що застосовується одночасно, для виявлення потенційних взаємодій.

#### **Вплив інших лікарських засобів на лікарський засіб Діане-35**

Можливе виникнення взаємодії з речовинами, що індукують активність мікосомальних ферментів, і, як наслідок, – підвищення кліренсу статевих гормонів та поява проривної кровотечі та/або неефективності контрацептивного захисту.

Індукція ензимів може бути виявлена через декілька днів лікування. Максимальна індукція ферментів загалом спостерігається через декілька тижнів.

Після відміни лікування індукція ферментів може тривати близько 4 тижнів.

Жінки, які отримують лікування будь-якими подібними лікарськими засобами, повинні у цей період застосовувати бар'єрний метод контрацепції додатково до прийому Діане-35. Бар'єрним методом контрацепції необхідно користуватися протягом періоду прийому супутніх лікарських засобів та впродовж 28 днів після цього. Якщо час застосування додаткового бар'єрного методу ще триває, коли вже закінчилися таблетки в упаковці Діане-35, слід продовжити прийом таблеток з наступної упаковки лікарського засобу Діане-35 без звичайної 7-денної перерви.

*Речовини, що збільшують кліренс лікарського засобу Діане-35 (зниження ефективності Діане-35 через ферментативну індукцію):*

наприклад, барбітурати, рифампіцин, протиепілептичні лікарські засоби (такі як барбексаклон, карбамазепін, фенітоїн, примідон) та, можливо, окскарбазепін, топірамат, фелбамат, гризеофульвін та лікарські засоби, що містять звіробій (*Hypericum*).

*Речовини з різним впливом на кліренс лікарського засобу Діане-35*

При одночасному застосуванні лікарського засобу Діане-35 багатьма інгібіторами ВІЛ/ВГС протеазами та нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази можливе збільшення або зменшення концентрації естрогену або прогестагену у плазмі крові. У деяких випадках такі зміни можуть мати клінічну значущість.

**Діючі речовини, що знижують кліренс естроген-прогестагенних комбінацій (інгібітори ферментів)**

Клінічна значущість потенційної взаємодії з інгібіторами ферментів залишається не з'ясованою.

Одночасне застосування сильних інгібіторів CYP3A4 може підвищити плазмові концентрації естрогенів, прогестинів або обох компонентів.

Еторикоксиб у дозах від 60 до 120 мг/добу, як було показано, підвищує плазмові концентрації етинілестрадіолу у 1,4–1,6 рази відповідно при одночасному застосуванні із комбінованим гормональним контрацептивом, що містить 0,035 мг етинілестрадіолу.

**Вплив комбінацій естрогену/прогестагену на інші лікарські засоби**

Комбінації естрогену/прогестагену, такі як лікарський засіб Діане-35, можуть впливати на метаболізм інших лікарських засобів. Відповідно, можливе або

збільшення (наприклад, циклоспорину) або зниження (наприклад, ламотриджину) рівня у плазмі крові та концентрації у тканинах.

Потреба в протидіабетичних лікарських засобах може змінюватися в результаті впливу на толерантність до глюкози.

Клінічні дані дають змогу припустити, що етинілестрадіол пригнічує кліренс субстратів CYP1A2, що, у свою чергу, викликає слабе (наприклад, при застосуванні теофіліну) або помірне (наприклад, при застосуванні тизанідину) підвищення їхніх плазматичних концентрацій.

#### Фармакодинамічні взаємодії

Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/ паритапревір/ритонавір та дасабувір з додаванням рибавіріну або без такого, збільшує ризик підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Тому жінкам, які застосовують лікарський засіб Діане-35, необхідно тимчасово перейти на альтернативний метод контрацепції (наприклад контрацептиви, що містять тільки прогестаген, або негормональні методи) перед початком терапії із застосуванням зазначеної комбінації лікарських засобів. Застосування лікарського засобу Діане-35 можна відновити через 2 тижні після завершення терапії зазначеною комбінацією.

#### Інші види взаємодій

##### *Лабораторні дослідження*

Застосування лікарських засобів, таких як Діане-35, може впливати на результати певних лабораторних досліджень. Серед них – біохімічні показники функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз та нирок; рівень у плазмі білків (транспортів) (наприклад, глобуліну, що зв'язує кортикостероїд), ліпідів/фракцій ліпопротеїдів, а також параметри вуглеводного обміну, коагуляції та фібринолізу. Однак такі зміни зазвичай не виходять за межі нормативних значень.

Діане-35 не може застосовуватися разом з додатковим гормональним контрацептивом; такі лікарські засоби необхідно відмінити до початку лікування лікарським засобом Діане-35 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### **Особливості застосування.**

Діючими речовинами, що входять до складу лікарського засобу Діане-35, є прогестаген ципротерону ацетат та естроген етинілестрадіол, які застосовують протягом 21 доби щомісяця. За своїм складом лікарський засіб є подібним до комбінованих оральних контрацептивів (КОК).

#### Тривалість застосування

Покращення стану настає щонайменше через 3 місяці. Лікар повинен регулярно визначати необхідність у продовженні лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У разі наявності будь-якого із зазначених нижче станів/факторів ризику користь від застосування Діане-35 повинна бути виважена проти можливого ризику з урахуванням індивідуальних особливостей кожної пацієнтки та обговорена з жінкою до того, як вона вирішить застосовувати лікарський засіб. При загостренні, погіршенні або першому виникненні будь-якого із зазначених нижче станів або факторів ризику жінці рекомендується звернутися до лікаря. Лікар повинен прийняти рішення щодо припинення застосування Діане-35.

#### Циркуляторні порушення

У жінок, які приймають лікарський засіб Діане-35, ризик розвитку ВТЕ є вищим, ніж у тих, хто не приймає цей лікарський засіб. Найвищий ризик ВТЕ проявляється у жінок протягом першого року застосування Діане-35 або при відновленні лікування цим лікарським засобом чи переходу на нього після перерви в прийомі таблеток, яка становила принаймні 1 місяць. ВТЕ може призводити до летальних наслідків у 1-2 % випадків.

Епідеміологічні дослідження показали, що частота розвитку ВТЕ у жінок, які приймають Діане-35, в 1,5-2 рази вища, ніж у осіб, які використовують КОК із вмістом левоноргестрелу і може бути такою ж, як і при застосуванні КОК, що містять дезогестрел/гестоден/ дроспіренон.

Серед пацієнток, які отримують лікування лікарським засобом Діане-35, можуть бути жінки з вродженим підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, наприклад, при синдромі полікістозних яєчників.

На підставі результатів епідеміологічних досліджень виявлено зв'язок між застосуванням КОК та підвищенням ризику виникнення артеріальних тромботичних і тромбоемболічних захворювань (інфаркт міокарда, транзиторна ішемічна атака).

У рідкісних випадках повідомлялося про виникнення тромбозу в інших кровоносних судинах, наприклад, артеріях і венах печінки, нирок, мезентеріальних судинах, судинах головного мозку або сітківки, у жінок, які застосовують гормональні контрацептиви.

Симптомами венозних або артеріальних тромботичних явищ, або інсульту можуть бути: незвичний однобічний біль та/або набряк нижніх кінцівок; раптовий сильний біль у грудній клітці, що може віддавати в ліву руку; раптова задишка; кашель, що почався раптово; будь-який незвичний, сильний, тривалий головний біль; раптове зниження або повна втрата зору; диплопія; порушення мовлення або афазія; вертиго; втрата свідомості з парціальним епілептичним нападом або без нього; слабкість або виражене раптове оніміння половини або однієї з частин тіла; порушення моторики; «гострий» живіт.

*Фактори, що підвищують ризик виникнення венозних тромбоемболічних явищ:*

- вік (ризик збільшується з віком);
- паління (при інтенсивному палінні ризик зростає з віком, особливо у жінок віком від 35 років. Жінкам віком від 35 років рекомендується утримуватися від паління, якщо вони бажають застосовувати лікарський засіб Діане-35);
- ускладнений сімейний анамнез (наприклад, випадки ВТЕ у братів чи сестер або батьків у відносно молодому віці). Якщо існує спадкова схильність або є підозра на неї, рекомендується звернутися за консультацією до лікаря перед початком застосування будь-якого гормонального контрацептиву;
- тривала іммобілізація, радикальні хірургічні втручання, будь-які хірургічні операції на нижніх кінцівках, значні травми. У цих випадках рекомендується припинити застосування лікарського засобу (при плановій операції щонайменше за 4 тижні до її проведення) і не починати знову його прийом раніше 2 тижнів після повного відновлення рухливості. Якщо застосування Діане-35 не було припинене завчасно, слід розглянути питання про призначення антитромботичної терапії;
- ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м<sup>2</sup>).

*Фактори, що підвищують ризик виникнення артеріальних тромбоемболічних явищ або цереброваскулярного розладу:*

- вік (ризик збільшується з віком);
- паління (при інтенсивному палінні ризик зростає з віком, особливо у жінок віком від 35 років. Жінкам віком від 35 років рекомендується утримуватися від паління, якщо вони бажають застосовувати лікарський засіб Діане-35);
- дисліпопротейнемія;
- ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м<sup>2</sup>);
- артеріальна гіпертензія;
- мігрень;
- захворювання клапанів серця;
- фібриляція передсердь;
- ускладнений сімейний анамнез (наприклад, випадки артеріальної тромбоемболії у братів чи сестер або батьків у відносно молодому віці). Якщо існує підозра на спадкову схильність, рекомендується звернутися за консультацією до лікаря перед початком застосування будь-якого гормонального контрацептиву.

До інших захворювань, які можуть бути асоційовані з циркуляторними розладами, належать: цукровий діабет, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічні запальні захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.

Необхідно враховувати підвищення ризику розвитку тромбоемболії у післяпологовому періоді (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Підвищення частоти виникнення мігрені або її загострення протягом застосування Діане-35 (що може бути продромальним симптомом порушення мозкового кровообігу) є однією з причин для можливої негайної відміни лікарського засобу Діане-35.

Жінок, які приймають лікарський засіб Діане-35, слід попередити про необхідність звернення до свого лікаря при появі можливих симптомів тромбозу. У разі підозри або підтвердження факту тромбозу застосування Діане-35 має бути припинено. З огляду на тератогенну дію антикоагулянтів (кумаринів) слід застосовувати належні методи контрацепції.

Артеріальні тромбоемболічні ускладнення можуть становити загрозу для життя або мати летальні наслідки.

Слід враховувати, що ризик тромбозу може підвищуватися внаслідок синергічної дії окремих факторів ризику, якщо існує декілька таких факторів, або при наявності у пацієнта будь-якого вираженого фактора ризику.

Лікарський засіб Діане-35 не призначати у випадку негативних результатів оцінки співвідношення користь/ризик (див. розділ «Протипоказання»).

#### Пухлини

Найважливіший фактор ризику розвитку раку шийки матки – це персистенція папіломавірусної інфекції (HPV). Деякі епідеміологічні дослідження показали, що довготривале застосування естроген-прогестагенних комбінацій може підвищити цей ризик, проте це твердження все ще має суперечливий характер, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховували супутні фактори, наприклад, регулярність скринінгу шийки матки та статеву поведінку, включаючи застосування бар'єрних методів контрацепції.

Метааналіз на підставі 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику ( $BP = 1,24$ ) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують естроген-прогестагенні комбінації. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після закінчення застосування естроген-прогестагенних комбінацій. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, які застосовують нині або нещодавно застосовували естроген-прогестагенні комбінації є незначним щодо рівня загального ризику раку молочної залози. Результати цих досліджень не надають доказів існування причинного взаємозв'язку. Підвищення ризику може бути обумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози, біологічною дією естроген-прогестагенних комбінацій або поєднанням обох факторів. Відзначено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які будь-коли застосовували естроген-прогестагенні комбінації, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не застосовував естроген-прогестагенні комбінації.

У поодиноких випадках у жінок, які застосовували гормональні субстанції, такі як ті, що містяться у лікарському засобі Діане-35, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки, що в окремих випадках призводили до небезпечної для життя внутрішньочеревної кровотечі. У випадку виникнення скарг на сильний біль в епігастральній ділянці, збільшення печінки або при наявності ознак внутрішньочеревної кровотечі при диференційній діагностиці слід враховувати можливість наявності пухлини печінки.

Злоякісні пухлини можуть становити загрозу для життя або мати летальні наслідки.

#### Менінгіома

Повідомлялося про розвиток менінгіом (одиничних або множинних), пов'язаний із застосуванням ципротерону ацетату, зокрема, у високих дозах – 25 мг на добу або вище, а також із тривалим застосуванням препарату (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Якщо у пацієнтки діагностовано менінгіому, то як запобіжний захід терапію лікарськими засобами, що містять ципротерону ацетат, включаючи Діане-35, необхідно припинити.

#### Інші захворювання

Жінки з гіпертригліцеридемією або сімейним анамнезом цього захворювання при застосуванні естроген-прогестагенних комбінацій можуть мати підвищений ризик розвитку панкреатиту.

Хоча повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску в багатьох жінок, які приймають естроген-прогестагенні комбінації (такі як, наприклад, КОК або лікарський засіб Діане-35), клінічно значущі підвищення спостерігаються рідко. Якщо під час прийому лікарського засобу Діане-35 розвивається стійка клінічно значуща артеріальна гіпертензія, слід припинити застосування лікарського засобу і розпочати лікування артеріальної гіпертензії. Якщо після антигіпертензивної терапії буде досягнутий нормальний рівень артеріального тиску, застосування лікарського засобу Діане-35 можна відновити, якщо це вважатиметься доцільним.

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань у період вагітності та при застосуванні естроген-прогестагенних комбінацій, однак їх взаємозв'язок із застосуванням естроген-прогестагенних комбінацій не доведено: холестатична жовтяниця та/або свербіж, утворення жовчних каменів, порфірія, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хорея Сиденгама, герпес вагітних, втрата слуху, пов'язана з отосклерозом, епілепсія.

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть спричиняти або загострити симптоми захворювання.

Гострі або хронічні порушення функції печінки можуть вимагати призупинення застосування лікарського засобу Діане-35 до нормалізації показників функції печінки. Рецидив холестатичної жовтяниці та/або свербіжу, пов'язаного з холестазом, що вперше відбувся у період вагітності або попереднього застосування статевих стероїдів, також вимагає припинення застосування Діане-35.

Хоча естроген-прогестагенні комбінації можуть впливати на периферичну резистентність до інсуліну та толерантність до глюкози, однак дотепер немає даних щодо необхідності зміни терапевтичного режиму у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які застосовують низькодозові естроген-прогестагенні комбінації (містять < 0,05 мг етинілестрадіолу). Проте хворі на цукровий діабет під час застосування лікарського засобу Діане-35 повинні перебувати під ретельним наглядом.

Хвороба Крона та виразковий коліт асоціюються з використанням естроген-прогестагенних комбінацій.

Пригнічений настрій та депресія є добре відомими побічними явищами, які можуть виникнути на тлі застосування гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може бути серйозним станом та є добре відомим фактором ризику суїцидальної поведінки та самогубства. Жінкам слід порадити звернутися до лікаря при змінах настрою та появі симптомів депресії, в тому числі незабаром після початку прийому.

Хлоазма іноді може виникати, особливо у жінок із наявністю в анамнезі хлоазми вагітних. Під час застосування Діане-35 жінкам зі схильністю до появи хлоазми слід уникати перебування на сонці або ультрафіолетового випромінювання.

#### Підвищення рівня АЛТ

У ході клінічних досліджень за участю пацієнтів, які отримували терапію для лікування вірусного гепатиту С лікарськими засобами, що містять омбітасвір /паритапревір/ритонавір та дасабувір з додаванням рибавіріну або без такого, підвищення рівня трансамінази (АЛТ) у понад 5 разів вище верхньої межі норми спостерігалось значно частіше у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як комбіновані гормональні контрацептиви або лікарський засіб Діане-35 (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Зниження ефективності

Контрацептивна ефективність Діане-35 може знижуватись у випадку пропуску прийому таблетки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), розладів шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Нерегулярні кровотечі

При застосуванні всіх лікарських засобів, що містять комбінацію естроген/прогестаген, можлива поява нерегулярних кровотеч (кровомазання або проривні кровотечі), особливо протягом перших місяців прийому.

Можлива відсутність менструальноподібної кровотечі у деяких жінок під час інтервалу між прийомом таблеток (7-денна перерва). Виникнення вагітності є малоімовірним, якщо лікарський засіб Діане-35 приймати згідно з інформацією з розділу «Спосіб застосування та дози». Однак, якщо лікарський засіб Діане-35 не приймали відповідно до призначення до першої відсутності менструальноподібної кровотечі або якщо проривна кровотеча не настала вдруге, слід виключити наявність вагітності перед тим, як продовжувати застосування Діане-35.

1 таблетка лікарського засобу містить 31 мг лактози моногідрату та 19 мг сахарози.

Пацієнтам із рідкою спадковою непереносимістю галактози або фруктози, дефіцитом лактази, порушенням всмоктування глюкози та галактози, дефіцитом сахарази-ізомальтази не слід застосовувати лікарський засіб Діане-35.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Перед початком застосування препарату вагітність має бути виключена. Препарат протипоказаний у період вагітності. У разі виникнення вагітності під час застосування препарату Діане-35 його застосування необхідно негайно припинити, однак це не є підставою для переривання вагітності.

Препарат протипоказаний у період годування груддю. Ципротерону ацетат виділяється у грудне молоко. Близько 0,2 % материнської дози може проникати в організм немовляти, яке перебуває на грудному годуванні, що відповідає приблизно 1 мкг/кг.

У період годування груддю близько 0,02 % добової материнської дози етинілестрадіолу може потрапляти до організму немовляти з грудним молоком.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

У пацієнтів, які приймали Діане-35, не відзначалося впливу препарату на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Діане-35 пригнічує овуляцію й у такий спосіб проявляє контрацептивну дію. Тому пацієнтки, які отримують лікування препаратом Діане-35, не повинні застосовувати додаткові гормональні засоби контрацепції, оскільки це спричиняє передозування гормонів та не є потрібним для забезпечення ефективного контрацептивного захисту. З цієї самої причини жінкам, які бажають завагітніти, не слід приймати Діане-35. Для досягнення належного терапевтичного ефекту і контрацептивного захисту препарат Діане-35 необхідно приймати регулярно.

#### Спосіб застосування

Для перорального застосування.

#### Дозування

Таблетки слід приймати щоденно згідно з порядком, зазначеним на блістері, приблизно в один і той самий час, запиваючи невеликою кількістю рідини. Препарат приймають по

1 таблетці на добу протягом 21 дня поспіль. Прийом таблеток з кожної наступної упаковки слід розпочинати після закінчення 7-денної перерви у прийомі препарату, під час якої зазвичай відбувається менструальноподібна кровотеча, що, як правило, починається на 2-3-й день після прийому останньої таблетки та може продовжуватися до початку прийому таблеток з нової упаковки.

Контрацептивний захист розпочинається з першого дня прийому таблеток і продовжується у тому числі протягом 7-денної перерви у прийомі препарату. Тому потрібно припинити одночасне застосування гормональних контрацептивів.

#### Медичне обстеження

Перед початком застосування препарату рекомендується провести ретельне загальне медичне обстеження (включаючи вимірювання маси тіла, артеріального тиску, дослідження серцево-судинної системи, стану нижніх кінцівок та шкіри, проведення аналізу сечі на наявність глюкози та ацетону та дослідження гепатобіліарної системи, за потреби), гінекологічний огляд (в тому числі обстеження молочних залоз та цитологічне дослідження шийки матки (матеріал доцільно отримувати з поверхні вагінальної частини шийки матки та зі стінок цервікального каналу)), а також зібрати детальний сімейний анамнез з метою виявлення захворювань, що вимагають лікування, та визначення існуючих ризиків. Слід виключити наявність вагітності. Під час застосування препарату рекомендується проводити обстеження 1 раз на 6 місяців.

Якщо у близьких родичів у молодому віці відзначалися тромбоемболічні явища (наприклад тромбоз глибоких вен, інсульт, інфаркт міокарда), слід виключити можливість порушення системи згортання крові.

Також необхідно звернути увагу жінки на той факт, що застосування пероральних контрацептивів не захищає від ВІЛ-інфекцій (СНІД) та інших хвороб, що передаються статевим шляхом.

#### Початок застосування препарату Діане-35

- Якщо гормональні контрацептиви у попередній період (минулий місяць) не застосовувались.

Прийом таблеток слід розпочинати у перший день природного циклу по 1 таблетці на добу (тобто в перший день менструальної кровотечі). Якщо прийом розпочато з 2-5-го дня, необхідно використовувати додатковий метод контрацепції (наприклад, бар'єрний) протягом перших 7 днів прийому препарату. Тільки жінки з аменореєю можуть розпочинати прийом препарату одразу, згідно з призначенням лікаря, у такому випадку перший день застосування таблеток вважається першим днем менструального циклу, а відлік продовжується відповідно до викладених далі рекомендацій.

- При переході з іншого КОК, вагінального кільця або трансдермального пластиру.

Багато розпочати прийом таблеток препарату Діане-35 наступного дня після прийому останньої гормонвмісної таблетки попереднього КОК (або після видалення кільця чи пластиру), але не пізніше наступного дня після перерви у прийомі таблеток або після прийому таблеток плацебо попереднього КОК. У випадку використання контрацептивного вагінального кільця або трансдермального пластиру слід розпочати приймати препарат Діане-35 у день видалення засобу, але не пізніше дня, коли необхідне наступне застосування цих препаратів.

- При переході з методу, що базується на застосуванні лише прогестагену («міні-пілі», ін'єкції, імпланти) або внутрішньоматкової системи з прогестагеном.

Можна розпочати прийом препарату Діане-35 у будь-який день після припинення прийому «міні-пілі» (у випадку імпланту або внутрішньоматкової системи – в день їх видалення, у випадку ін'єкції – замість наступної ін'єкції). Однак у всіх випадках рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів застосування препарату.

- Після абортів у I триместрі вагітності.

Можна починати прийом препарату Діане-35 одразу ж. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

- Після пологів або абортів у II триместрі.

Рекомендується розпочинати прийом препарату Діане-35 з 21-28-го дня після пологів або абортів у II триместрі вагітності. При пізнішому початку прийому таблеток рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому таблеток. Проте якщо статевий акт уже відбувся, то перед початком застосування препарату слід виключити можливу вагітність або дочекатися настання першої менструації.

#### Тривалість застосування

Покращення стану настає щонайменше через 3 місяці. Лікар повинен регулярно визначати необхідність у продовженні лікування.

Тривалість застосування препарату залежить від тяжкості симптомів андрогенізації та їх відповіді на лікування. Як правило, явища акне та себореї зникають раніше, ніж симптоми гірсутизму. Рекомендується приймати Діане-35 протягом не менше 3-4 циклів після зникнення симптомів.

У разі відсутності відповіді або досягнення недостатньої відповіді на лікування тяжкого акне або себореї протягом не менше 6 місяців або гірсутизму протягом не менше 12 місяців, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії препаратами Діане-35 та Андрокур® таблетки 50 мг, або повністю переглянути підхід до лікування.

Якщо симптоми андрогенізації зникли і при цьому зберігається потреба в контрацепції, доцільно розглянути питання про перехід на низькодозовий пероральний контрацептив. У випадку виникнення рецидивів андрогенних симптомів лікування препаратом Діане-35 може бути відновлене. При повторному застосуванні терапії Діане-35 (після щонайменше

4-тижневого інтервалу в прийомі таблеток) слід враховувати підвищений ризик розвитку ВТЕ (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Що робити у випадку пропуску прийому таблеток

Якщо жінка, яка отримує лікування препаратом Діане-35, забула прийняти таблетку у звичайний час, це необхідно зробити впродовж 12 годин. Усі наступні таблетки з цієї упаковки необхідно приймати у звичний час. У такому випадку протизаплідна дія препарату не знижується.

Якщо запізнення з прийомом забутої таблетки перевищує 12 годин, контрацептивний захист знижується. У такому разі можна керуватися двома основними правилами, зазначеними нижче.

1. Перерва у прийомі таблеток ніколи не може становити більше 7 днів.

2. Належний контрацептивний захист, тобто адекватне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається безперервним прийомом таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього у повсякденному житті слід керуватися нижчезазначеними рекомендаціями.

#### **§ 1-й тиждень**

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. Крім того, протягом наступних 7 днів слід використовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад, презерватив. У разі, якщо у попередні 7 днів відбувся статевий акт, слід враховувати можливість настання вагітності. Чим більше таблеток пропущено і чим ближче перерва у прийомі препарату, тим більший ризик вагітності.

#### **§ 2-й тиждень**

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують прийом таблетки у звичний час. За умови правильного приймання таблеток протягом 7 днів перед пропуском немає необхідності застосовувати додаткові протизаплідні засоби. В іншому разі або при пропуску більше ніж однієї таблетки рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом 7 днів.

#### **§ 3-й тиждень**

Ризик зниження надійності зростає при наближенні перерви у прийомі таблеток. Однак при дотриманні схеми прийому таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися одного з нижченаведених варіантів, то не виникне необхідності використання додаткових контрацептивних засобів за умови правильного прийому таблеток протягом 7 днів до пропуску. Якщо це не так, рекомендується дотримуватися першого з нижченаведених варіантів і використовувати додаткові застережні засоби протягом наступних 7 днів.

1. Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. Таблетки з наступної упаковки слід почати приймати одразу ж після закінчення попередньої, тобто не повинно бути перерви між прийомом таблеток з цих упаковок. Малоймовірно, що у жінки почнеться менструальноподібна кровотеча до закінчення прийому таблеток з другої упаковки, хоча під час прийому таблеток може спостерігатися кровомазання або проривна кровотеча.
2. Можна також припинити прийом таблеток з поточної упаковки. В такому разі перерва у прийомі препарату повинна становити до 7 днів, включаючи дні пропуску таблеток; прийом таблеток слід почати з наступної упаковки.

Якщо після пропуску в прийомі таблеток відсутня очікувана менструація протягом першої перерви в прийомі препарату, то ймовірна вагітність.

#### **Відсутність менструальноподібної кровотечі**

При відсутності менструальноподібної кровотечі після пропуску прийому необхідно припинити застосування препарату до надійного виключення вагітності.

#### **Рекомендації у випадку міжменструальних кров'янистих виділень**

У випадку міжменструальних кров'янистих виділень необхідно обов'язково продовжувати прийом Діане-35. Як правило, кровомазання зникає самостійно або може припинитися протягом 4-5 днів, так само, як і міжменструальна кровотеча, що за інтенсивністю аналогічна менструальній (проривна кровотеча), при допоміжному застосуванні 25-50 мкг етинілестрадіолу (проте не додатково до останньої таблетки в упаковці Діане-35).

У випадку, якщо проривна кровотеча не припиняється або повторюється, рекомендується провести ретельне обстеження (включаючи застосування кюретажу) для виключення органічних причин кровотечі.

Це також стосується кровомазання, що виникає нерегулярно протягом декількох послідовних циклів, або яке проявляється вперше після тривалого застосування Діане-35. У таких випадках кровотечі, як правило, спричинені органічними причинами, а не дією препарату.

#### **Рекомендації у випадку блювання чи тяжкої діареї**

Блювання або тяжка діарея можуть призводити до неповної абсорбції діючих речовин препарату. У такому випадку необхідно застосовувати додаткові

негормональні засоби контрацепції (окрім календарного або температурного методів). Якщо блювання чи тяжка діарея виникають упродовж 3-4 годин після прийому таблетки, слід дотримуватися процедури, наведеної вище, що застосовується у разі пропуску таблеток. У випадку, коли жінка не бажає відхилятися від звичайного режиму прийому таблеток, вона повинна прийняти замісну таблетку(и) з іншої блістерної упаковки.

#### Захворювання печінки

У випадку перенесеного вірусного гепатиту (після нормалізації показників функції печінки) застосування лікарських засобів, таких як Діане-35, можна розпочинати не раніше ніж через 6 місяців.

#### Пацієнти літнього віку

Препарат Діане-35 не показаний після настання менопаузи.

#### Пацієнти з печінковою недостатністю

Препарат Діане-35 протипоказаний жінкам із захворюваннями печінки тяжкого ступеня, доки показники функції печінки не повернуться до норми (див розділ «Протипоказання»).

#### Пацієнти з нирковою недостатністю

Препарат Діане-35 спеціально не вивчали у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Наявні дані не свідчать про необхідність зміни способу застосування цій групі пацієнтів.

#### *Діти.*

Препарат показаний для застосування за призначенням лікаря тільки після настання сталих менструацій.

#### **Передозування.**

Дані про передозування у людей відсутні. Виходячи із загальних даних, зібраних під час застосування КОК, симптоми передозування можуть включати нудоту, блювання та вагінальну кровотечу. Вагінальна кровотеча може спостерігатися у дівчат навіть до настання менархе у випадку ненавмисного /випадкового застосування лікарського засобу. Антidot відсутній, лікування симптоматичне.

#### **Побічні реакції.**

Побічними реакціями, що спостерігалися найчастіше та які пов'язані із застосуванням лікарського засобу Діане-35, є нудота, біль у животі, збільшення маси тіла, головний біль, депресія, пригнічений настрій, зміни настрою, болючість молочних залоз, відчуття їх напруженості. Вони спостерігаються у від<sup>3</sup> 1% до 10 % усіх користувачів.

Для всіх жінок, які застосовують препарат Діане-35, існує підвищений ризик розвитку тромбоемболії (див. розділ «Особливості застосування»).

Нижче наведені побічні реакції, які виникали під час застосування Діане-35, проте їх зв'язок із прийомом препарату не був ні доведений, ні спростований:

| Система/орган/<br>клас<br>(MedDRA) | Часті<br>(від $\geq 1/100$ до $<1/10$ ) | Нечасті<br>(від $\geq 1/100$ до $<1/1000$ ) | Поодинокі<br>(від $\geq 1/10000$ до $<1/1000$ ) | Побічні реакції,<br>що<br>спостерігалися у<br>після-реєстраційний<br>період |
|------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Розлади з боку<br>органів зору     |                                         |                                             | Непереносимість<br>контактних лінз              |                                                                             |

|                                                         |                                                                               |                                 |                                                       |                                |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Судинні розлади                                         |                                                                               |                                 | Тромбоемболія                                         | Підвищення артеріального тиску |
| Розлади з боку шлунково-кишкового тракту                | Нудота, біль у животі                                                         | Блювання, діарея                |                                                       |                                |
| Розлади з боку імунної системи                          |                                                                               |                                 | Гіперчутливість                                       |                                |
| Дані обстежень                                          | Збільшення маси тіла                                                          |                                 | Зменшення маси тіла                                   |                                |
| Метаболічні порушення та розлади харчування             |                                                                               | Затримка рідини                 |                                                       |                                |
| Розлади з боку нервової системи                         | Головний біль                                                                 | Мігрень                         |                                                       |                                |
| Психічні розлади                                        | Пригнічений настрій, зміна настрою                                            | Зниження лібідо                 | Підвищення лібідо                                     |                                |
| Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз | Болючість молочних залоз, відчуття їх напруженості, міжменструальні кровотечі | Збільшення молочних залоз       | Поява секретії з молочних залоз, вагінальні виділення |                                |
| Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини           |                                                                               | Висипання, кропив'янка, хлоазма | Вузликоса еритема, мультиформна еритема               |                                |

#### Опис окремих побічних реакцій

У жінок, які приймали естроген-прогестагенні комбінації, спостерігався підвищений ризик розвитку венозних або артеріальних тромботичних та тромбоемболічних явищ, у тому числі інфаркту міокарда, інсульту, транзиторних ішемічних атак, венозного тромбозу та ТЕЛА, які детальніше описані у розділі «Особливості застосування».

Нижче зазначені серйозні побічні реакції спостерігалися у жінок, які застосовують естроген-прогестагенні комбінації, що також були описані у розділі «Особливості застосування»:

- венозна тромбоемболія;
- артеріальна тромбоемболія;

- артеріальна гіпертензія;
- пухлини печінки (доброякісні або злоякісні) ;
- розвиток або загострення захворювань, для яких зв'язок із прийомом естроген-прогестагенних комбінацій не з'ясований остаточно: хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, епілепсія, міома матки, порфірія, системний червоний вовчак, герпес вагітних, хорея Сиденхама, гемолітико-уремічний синдром, холестатична жовтяниця;
- хлоазма;
- гострі або хронічні розлади функції печінки, що можуть потребувати припинення застосування естроген-прогестагенних комбінацій, доки показники функції печінки не повернуться до норми;
- у жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть спричиняти або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

Частота, з якою виявляється рак молочної залози, дещо підвищується у осіб, які застосовують естроген-прогестагенні комбінації. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, додатковий ризик виникнення раку молочної залози є незначним щодо загального ризику. Причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням естроген-прогестагенних комбінацій невідомий. Для отримання більш детальної інформації див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування».

Якщо у жінок, які страждають на гірсутизм, останнім часом значно погіршилися симптоми захворювання, причини цього (андроген-продукуюча пухлина, порушення ферментів кори надниркових залоз) необхідно з'ясувати за допомогою диференціальної діагностики.

#### *Взаємодії*

Проривні кровотечі та/або зниження контрацептивної дії можуть виникнути внаслідок взаємодії інших лікарських засобів (індукторів ферментів) із естроген-прогестагенними комбінаціями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Вплив на лабораторні показники*

Швидкість осідання еритроцитів може збільшуватися за відсутності захворювання. Описані випадки підвищення рівнів міді та заліза у сироватці крові, а також лужної фосфатази лейкоцитів.

#### *Інші показники*

У поодиноких випадках можливі порушення обміну фолієвої кислоти та триптофану.

При регулярному прийомі препарат Діане-35 чинить протизаплідну дію, зумовлену діючими речовинами препарату. Нерегулярний прийом препарату Діане-35 може призводити до нерегулярного циклу. Регулярний прийом препарату Діане-35 дуже важливий, оскільки запобігає нерегулярним циклам, а також настанню вагітності (через можливий вплив ципротерону ацетату на плід).

#### *Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження є дуже важливими. Це дає можливість здійснювати контроль за співвідношенням користь/ризик для лікарських засобів. Медичні працівники повинні повідомляти про підозрювані побічні реакції.

#### **Термін придатності.**

5 років.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °C.

#### **Упаковка.**

Блістер з календарною шкалою з 21 таблеткою, вкритою оболонкою, в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Байєр АГ.

Байєр Ваймар ГмбХ і Ко. КГ.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Мюллерштрассе 178, 13353, Берлін, Німеччина.

Доберайнерштрассе 20, 99427 Ваймар, Німеччина.