

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

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: таблетки, вкриті оболонкою, бежевого кольору.

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

Код АТХ G03H B01.

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, мають 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. Андроген-залежне випадання волосся також зменшується.

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

Ципротерону ацетат також є потужним прогестогеном, що має контрацептивну дію при використанні 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 згідно з інструкцією, контрацептивний захист наявний з першого дня застосування.

Фармакокінетика.

Ципротерону ацетат

Абсорбція

Після перорального прийому ципротерону ацетат повністю всмоктується у широкому діапазоні доз. Його максимальна концентрація у 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 практично 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, викликані етинілестрадіолом, не впливають на фармакокінетику ципротерону ацетату.

Метаболізм

Ципротерону ацетат метаболізується різними шляхами, в тому числі в ході гідроксилювання та кон'югації. Основним метаболітом у плазмі людини є 15β -гідрокси похідне.

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 $3,6 \text{ мл/хв}^{-1}/\text{кг}^{-1}$. 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 з 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 прогестогену. 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.

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* відзначали такі явища як підвищення частоти фокальних, можливо, передракових уражень печінки, при яких спостерігали зміну активності клітинних ферментів у тварин жіночої статі. Клінічна значущість таких результатів на даний момент 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 контрацептива (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»), наприклад:
 - 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 (АРС), дефіцит антитромбіну III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S, гіпергомоцистеїнемія, наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт).
- Серпоподібно-клітинна анемія.
- Панкреатит нині або в анамнезі, пов'язаний з вираженою гіпертригліцеридемією та/або іншими порушеннями жирового обміну.
- 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.
- Ідіопатична жовтяниця вагітних або тяжка форма шкірного свербіжу 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на препарат 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.

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 препаратів 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 препарату Діане-35 без звичайної семи денної перерви.

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

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

Речовини з різним впливом на кліренс препарату Діане-35

При одночасному застосуванні препарату 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.

Вплив комбінацій естрогену/прогестагену на інші лікарські засоби

Комбінації естрогену/прогестагену, такі як препарат 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 препаратах може змінюватися в результаті впливу на толерантність до глюкози.

Інші види взаємодій

Лабораторні дослідження

Застосування препаратів, 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 ліпопротеїнів; 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 препаратом Діане-35 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Особливості застосування.

Діючими речовинами, що входять до складу препарату Діане-35, є прогестоген ципротерону ацетат та естроген етинілестрадіол, які застосовують протягом 21 доби щомісяця. За своїм складом препарат є подібним до комбінованих пероральних 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 препарат. При загостренні, погіршенні або першому виникненні будь-якого із зазначених нижче станів або факторів ризику жінці рекомендується звернутися до лікаря. Лікар повинен прийняти рішення, чи слід припинити застосування Діане-35.

Циркуляторні порушення

У жінок, які приймають Діане-35, ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) є вищим, ніж у тих, хто не приймає цей препарат. Найвищий ризик ВТЕ проявляється у жінок протягом першого року застосування Діане-35 або при відновленні лікування цим препаратом 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 комбіновані оральні контрацептиви (КОК) з вмістом левоноргестрелу і може бути такою ж, як і при застосуванні КОК, що містять дезогестрел/гестоден/дроспіренон.

Серед пацієток, які отримують лікування препаратом 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 клітині, 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 або артеріальних тромботичних/тромбоемболічних явищ або церебро-васкулярного 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 препарат Діане-35);
- ускладнений сімейний анамнез (наприклад випадки венозної або артеріальної тромбоемболії у братів чи сестер або батьків у відносно молодому віці). Якщо існує або є підозра на спадкову схильність, 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 препарату (при планових операціях 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/м²);
- дисліпопротеїнемія;
- артеріальна гіпертензія;
- мігрень;
- захворювання клапанів серця;
- фібриляція передсердь.

До інших захворювань, які можуть бути асоційовані з циркуляторними розладами, належать: цукровий діабет; системний червоний вовчак; гемолітичний уремічний синдром; хронічні запальні захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібно-клітинна 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 препарату Діане-35.

Жінки, які отримують лікування препаратом Діане-35, мають бути спеціально попереджені 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.

Препарат Діане-35 не слід 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 КОК 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 КОК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після закінчення застосування КОК. 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 КОК, 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 у жінок, які застосовують КОК, так і біологічною дією КОК або поєднанням обох факторів. Відзначено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які будь-коли застосовували КОК, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не застосовував КОК.

У поодиноких випадках у жінок, які застосовують КОК, 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 при застосуванні КОК.

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

Інші захворювання

Жінки з гіпертригліцеридемією або сімейним анамнезом цього захворювання при застосуванні КОК можуть мати підвищений ризик розвитку панкреатиту.

Хоча повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які приймають КОК, клінічно значущі підвищення спостерігаються рідко. Якщо під час прийому препарату Діане-35 розвивається стійка клінічно значуща артеріальна гіпертензія, прийом слід припинити застосування препарату і розпочати лікування артеріальної гіпертензії. Якщо після антигіпертензивної терапії буде досягнутий нормальний рівень артеріального тиску, застосування Діане-35 можна відновити, якщо це вважатиметься доцільним.

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань у період вагітності та при застосуванні КОК, однак їх взаємозв'язок із застосуванням КОК остаточно 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.

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

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

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

Хвороба Крона та виразковий коліт асоціюються з прийомом КОК.

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.

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 (семи денна перерва). Виникнення вагітності є малоімовірним, якщо препарат Діане-35 приймати згідно з інформацією з розділу «Спосіб застосування та дози». Однак якщо препарат 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 препарату містить 31 мг лактози моногідрату та 19 мг сахарози.

Пацієнтам з рідкою спадковою непереносимістю галактози або фруктози, дефіцитом лактази, порушенням всмоктування глюкози та галактози, дефіцитом сахарази-ізомальтази не слід застосовувати препарат 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 використовувати 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 семиденної 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 семи 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-інфекції (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 1-й день застосування таблеток вважається 1-м днем менструального циклу, а відлік продовжується відповідно до викладених далі рекомендацій.

- При переході з іншого комбінованого орального контрацептиву (КОК), вагінального кільця або трансдермального пластиру.

Бажано 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 застосування 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 прогестогену («міні-пілі», ін'єкції, імпланти) або внутрішньоматкової системи з прогестогеном.

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 в I триместрі вагітності.

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

- Після пологів або абортів в II триместрі.

Рекомендується розпочинати прийом препарату Діане-35 з 21-28-го дня після пологів або абортів в 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 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 венозної тромбоемболії (див. розділ «Особливості застосування»).

Що робити у випадку пропуску прийому таблетки

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. Малоімовірно, 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, викликані 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 цієї групи пацієнтів.

Діти.

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

Передозування.

Дані про передозування у людей відсутні. Виходячи з загальних даних, зібраних під час застосування КОК, симптоми передозування можуть включати: нудоту, блювання та незначну вагінальну кровотечу у молодих дівчат. Антидот відсутній, лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Для всіх жінок, які застосовують препарат Діане-35, існує підвищений ризик розвитку венозної або артеріальної тромбоемболії (див. розділ «Особливості застосування»). Додаткові фактори (паління, артеріальна гіпертензія, порушення згортання крові або жирового обміну, надмірна вага, варикозне розширення вен, флебіти та тромбози в анамнезі) можуть сприяти подальшому підвищенню цього ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Інформацію щодо інших тяжких побічних реакцій, наприклад таких як пухлини печінки, рак шийки матки та молочної залози, також наведено в розділі «Особливості застосування».

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

Система орган клас	Часті ($\geq 1/100$)	Нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Поодинокі ($< 1/1000$)
Розлади з боку органів зору			Непереносимість контактних лінз
Судинні розлади			Тромбоемболія
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, біль у животі	Блювання, діарея	
Розлади з боку імунної системи			Гіперчутливість
Дані обстежень	Збільшення маси тіла	Підвищення артеріального тиску	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

У жінок, які отримували лікування препаратом Діане-35, відзначали наступні серйозні небажані явища, описані в розділі «Особливості застосування»:

- венозні тромбоемболічні ускладнення,
- артеріальні тромбоемболічні ускладнення,
- цереброваскулярні події,
- артеріальна гіпертензія,
- гіпертригліцеридемія,
- зміни толерантності до глюкози або вплив на периферичну інсулінорезистентність,
- пухлини печінки (доброякісні або злоякісні)
- розлади функції печінки,
- хлоазма,
- виникнення або загострення захворювань, що пов'язують із прийомом КОК, але причина яких достовірно не встановлена: холестатична жовтяниця та/або свербіж, холелітіаз, порфірія, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хорея Сіденгама, герпес вагітних, втрата слуху внаслідок отосклерозу, хвороба Крона, виразковий коліт, рак шийки матки,
- у жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть спричиняти або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

Частота виявлення раку молочної залози дещо підвищується у осіб, які застосовують пероральні контрацептиви. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози є незначним щодо загального ризику виникнення раку молочної залози. Для отримання більш детальної інформації див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування».

Вплив на тканину молочної залози: статеві гормони впливають на тканину молочної залози, при цьому її чутливість щодо інших факторів, що сприяють розвитку раку, може підвищуватися. Проте статеві гормони є лише одним з багатьох інших факторів ризику, що не пов'язані з прийомом гормональних засобів контрацепції.

Епідеміологічні дослідження, які вивчали можливий взаємозв'язок між гормональними протизаплідними засобами та раком молочної залози, залишили відкритим питання щодо того, чи виникає це захворювання у жінок молодого віку частіше при довготривалому або завчасно розпочатому прийомі оральних контрацептивів.

При застосуванні КОК повідомляли про погіршення ендогенного депресивного стану та епілепсію.

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

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 має 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).

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 °С.

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Байер Фарма АГ, Німеччина/Bayer Pharma AG, Germany.

Байер Ваймар ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/Bayer Weimar GmbH & Co. KG, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

13353 Берлін, Мюллерштрассе, 178, Німеччина/13353 Berlin, Mullerstrasse, 178, Germany.

99427, Ваймар, Німеччина Доберайнерштрассе, 20/

99427, Weimar, Germany, Doeberinerstasse, 20.