

Состав

действующие вещества: этинилэстрадиол, ципротерона ацетат;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит этинилэстрадиола 0,035 мг
ципротерона ацетата 2 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, крахмал кукурузный, повидон 25000, магния стеарат, сахароза, повидон 700000, макрогол 6000, кальция карбонат, тальк, глицерин 85%, титана диоксид (Е 171), краситель оксида железа желтый (Е 172), воск монтанно-гликолевый.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: бежевые таблетки, покрытые оболочкой, круглые, двояковыпуклые.

Фармакотерапевтическая группа

Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половой сферы. Антиандрогены и эстрогены. Код АТХ G03NB.

Фармакодинамика

Волосные фолликулы и сальные железы чувствительны к действию андрогенов. Развитие акне и себореи обусловлено в том числе нарушением функции сальных желез, развивается вследствие увеличения периферической чувствительности к андрогенам или повышению уровня андрогенов в плазме крови. Оба действующие вещества, входящие в состав Диане-35, оказывают положительное терапевтическое действие. Ципротерона ацетат конкурентно замещает андрогены в эффекторные органы и таким образом ликвидирует андрогенным действием. Концентрация андрогенов в плазме крови в дальнейшем снижается благодаря антигонотропному эффекту. Такой антигонотропный эффект усиливается этинилэстрадиола, который также активирует глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ) в плазме крови. Несмотря на это, уровень несвязанного биологически доступного андрогена в плазме крови снижается. При применении препарата Диане-35 (обычно после 3-4-месячной терапии) исчезают угревая сыпь. Чрезмерная жирность волос и кожи исчезает, как правило, еще раньше. Андрогензависимое выпадение волос также уменьшается.

При применении препарата Диане-35 женщинам для лечения гирсутизма действие проявляется медленно. Клинически значимых результатов терапии можно ожидать через несколько месяцев после ее начала.

Ципротерона ацетат также является мощным прогестагеном, что оказывает контрацептивное действие при применении в комбинации с этинилэстрадиолом. Его эффект обусловлен взаимодействием центральных и периферических механизмов, из которых подавление овуляции и изменения цервикального секрета считаются важными. Кроме этого, морфологические и ферментативные изменения, происходящие в эндометрии, создают чрезвычайно неблагоприятные условия для имплантации.

При применении препарата согласно инструкции, контрацепции в с первого дня применения.

Фармакокинетика

Ципротерона ацетат

Абсорбция. После приема ципротерона ацетат полностью всасывается в широком диапазоне доз. Его максимальная концентрация в сыворотке крови составляет 15 нг/мл и достигается через 1,6 часа после применения. Биодоступность ципротерона ацетата составляет около 88%. Относительная биодоступность ципротерона ацетата при приеме Диане-35 составляла 109% по сравнению с водной микрокристаллической суспензией.

Распределение. Ципротерона ацетат в сыворотке крови находится почти полностью в протеин-связанной форме. Только 3,5-4% общей концентрации стероида остается в несвязанном состоянии, а остальные - связана с альбумином. Поскольку связывание ципротерона ацетата с ГСПГ имеет неспецифический характер, изменения уровня ГСПГ, вызванные этинилэстрадиолом, не влияют на фармакокинетику ципротерона ацетата.

Метаболизм. Ципротерона ацетат метаболизируется различными путями, в том числе в ходе гидроксилирования и конъюгации. Основным метаболитом в плазме человека есть 15 β -гидроксипроизводное.

Выведение из организма. Концентрация ципротерона ацетата в сыворотке снижается двухфазно, с периодами полувыведения 0,8 ч и 2,3 дня. Скорость клиренса из сыворотки составляет примерно 3,6 мл/мин-1/кг-1. Некоторая доля стероида выводится в неизменном виде с желчью. Большинство выводится в виде метаболитов с мочой и желчью в соотношении 3: 7 с периодом полувыведения 1,9 дня. Выведение метаболитов из плазмы крови происходит с

подобной скоростью (период полувыведения - 1,7 дня).

Состояние равновесия. Накопление ципротерона ацетата в организме в течение одного курса лечения вполне ожидаемым, учитывая длительный период полувыведения из сыворотки крови в процессе терминальной фазы и его суточное потребление. Средние показатели максимальных уровней ципротерона ацетата в сыворотке крови увеличиваются с 15 нг/мл (1-й день) до 21 нг/мл и 24 нг/мл в конце первого и третьего курсов лечения соответственно. Равновесная концентрация достигается через 10 дней. Несмотря на долгий период полувыведения ципротерона ацетата из сыворотки крови, его кумуляции в сыворотке крови может наблюдаться в течение одного цикла терапии с коэффициентом 2-2,5.

Курение не влияет на фармакокинетику ципротерона ацетата.

Этинилэстрадиол

Адсорбция. При пероральном применении этинилэстрадиол быстро и полностью всасывается. После однократного приема максимальная концентрация в сыворотке крови составляет примерно 80 пг/мл и достигается через 1,7 часа.

При применении Диане-35 относительная биодоступность этинилэстрадиола, по сравнению с водной микрокристаллической суспензией, была почти полной.

Распределение. Для этинилэстрадиола кажущийся объем распределения был определен на уровне около 5 л/кг. Этинилэстрадиол прочно, но неспецифически связывается с альбумином.

2% от общего уровня присутствуют в несвязанной форме.

Биодоступность этинилэстрадиола может изменяться в обоих направлениях под влиянием других действующих веществ. Однако взаимодействие с высокими дозами витамина С отсутствует. Этинилэстрадиол при непрерывном применении индуцирует печеночный синтез ГСПС и глобулина, связывающего ГКС (ГОК). Однако степень индукции ГСПГ зависит от химической структуры и дозы сопутствующего прогестагена. Во время лечения Диане-35 был отмечен рост сывороточного уровня ГСПГ из около 100 нмоль/л до 300 нмоль/л и сывороточного уровня ГОК с почти 50 пг/мл до 95 пг/мл.

Метаболизм. Метаболизм этинилэстрадиола происходит во время абсорбции и первого прохождения через печень, что приводит к снижению абсолютной и переменной биодоступности при пероральном применении. Установлено, что скорость метаболического клиренса этинилэстрадиола из плазмы крови составляет около 5 мл/мин/кг.

In vitro этинилэстрадиол является обратимым ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также на основе механизма действия - ингибитором CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2.

Выведение из организма. Уровень этинилэстрадиола в сыворотке крови снижается за две фазы с периодами полувыведения 1-2 часа и около 20 часов соответственно. С аналитических причин эти параметры могут быть рассчитаны только для высоких доз. Вещество не выводится из организма в неизменном виде, метаболиты этинилэстрадиола выводятся с мочой и желчью в соотношении 4: 6. Период полувыведения метаболитов составляет примерно 1 день.

Состояние равновесия. Согласно периода полувыведения этинилэстрадиола из сыворотки крови в терминальной фазе и дневного потребления вещества равновесные концентрации достигаются через 3-4 суток и является на 30-40% выше так и при однократном применении.

Данные доклинических исследований

Этинилэстрадиол

Профиль токсичности этинилэстрадиола хорошо изучен. Данных доклинических исследований по безопасности, которые бы указывали на соответствующие риски для человека и дополняли информацию, уже изложена в других разделах инструкции по медицинскому применению препарата нет.

Ципротерона ацетат

По данным доклинических исследований, исходя из результатов исследований по изучению токсичности при многократном приеме, не обнаружено особых рисков для человека при применении препарата Диане-35.

Применение ципротерона ацетата при гормоночувствительной фазы дифференциации половых органов приводит к возникновению признаков феминизации у эмбрионов мужского пола на фоне высоких доз. Наблюдение за новорожденными лицами мужского пола, внутриутробно подвергались воздействию ципротерона ацетата, не выявило никаких признаков феминизации. Однако беременность является противопоказанием к применению Диане-35.

После лечения в течение периода органогенеза (лечение было завершено к полной дифференциации наружных половых органов) с целью исследования токсического воздействия на эмбриофетальное развитие с применением комбинации обоих действующих веществ препарата не было выявлено потенциальных признаков тератогенного действия, которая превышала известное влияние на дифференциацию половых органов у лиц мужского пола.

В ходе тестов первой линии исследования генотоксичности не было обнаружено никаких признаков мутагенного действия ципротерона ацетата. Однако в ходе дальнейших исследований ципротерона ацетат проявлял способность к продуцированию аддуктивов с ДНК (и усиления репаративной активности ДНК) в клетках печени животных и человека.

Упомянутое формирование ДНК-аддуктивов наблюдали при системной экспозиции, ожидаемой на фоне рекомендованных режимов дозирования ципротерона ацетата. После терапии ципротерона ацетата *in vivo* зафиксировано повышение частоты фокальных, возможно, предраковых поражений печени, при которых наблюдали изменение активности клеточных ферментов у животных женского пола. Клиническая значимость таких результатов до сих пор не определена. Существующие данные, полученные клинически, не указывают на увеличение частоты развития опухолей печени у человека.

В ходе исследований по изучению канцерогенности ципротерона ацетата у животных не было обнаружено никаких результатов, принципиально отличаются от таковых для других стероидных гормонов. Однако следует учитывать, что половые гормоны могут провоцировать рост определенных гормонозависимых тканей и опухолей.

В общем имеющиеся данные не дают оснований выдвинуть любое возражение против применения препарата Диане-35 у человека согласно инструкции, в пределах указанных терапевтических показаний и в рекомендуемых дозах.

Показания

Лечение андрогензависимые акне средней и тяжелой степени (что сопровождается/не сопровождается себореей) и/или гирсутизма у женщин репродуктивного возраста.

Диане-35 применять только в случае неэффективности средств местной терапии или системной антибиотикотерапии для лечения акне.

Поскольку Диане-35 также гормональным контрацептивом, этот препарат не следует применять в комбинации с другими гормональными средствами контрацепции (см. Раздел «Противопоказания»).

Противопоказания

Лекарственные средства, содержащие комбинации эстрогенов/прогестагенов, не следует применять при наличии хотя бы одного из заболеваний, указанных ниже. Если любое из этих заболеваний возникает впервые во время применения

упомянутых лекарственных средств, их прием следует немедленно прекратить.

- Одновременное применение другого гормонального контрацептива (см. Раздел «Показания»).
- Венозные тромботические/тромбоэмболические явления (например, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии,) в анамнезе.
- Собственный или семейный анамнез идиопатической венозной тромбоэмболии (ВТЭ) (причем семейный анамнез основывается на ВТЭ родителей, братьев или сестер в относительно молодом возрасте).
- Артериальные тромботические/тромбоэмболические явления (например, инфаркт миокарда) или такие расстройства как стенокардия и транзиторная ишемическая атака в анамнезе.
- Наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения.
- Наличие тяжелых или множественных факторов риска развития венозного или артериального тромбоза (см. Раздел «Особенности применения»), а именно:
 - сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
 - тяжелая артериальная гипертензия;
 - тяжелая дислиппротеинемия.
- Наследственная или приобретенная склонность к венозным или артериальным тромбозам, включая резистентность к активированному протеину С (АРС), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, наличие антифосфолипидных антител (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт).
- Серповидноклеточная анемия.
- Тяжелые заболевания печени (также расстройства желчевыделительной системы, такие как синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора), пока показатели функции печени не вернутся в пределы нормы.
- Наличие в анамнезе опухолей печени (доброкачественных или злокачественных).
- Вагинальное кровотечение неясной этиологии.
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе.
- Курение (см. Раздел «Особенности применения»).
- Или предполагаемые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочных желез), зависящие от стероидных половых гормонов.
- Идиопатическая желтуха беременных или тяжелая форма кожного зуда беременных, герпес беременных в анамнезе, отосклероз с ухудшением состояния во время предыдущих беременностей.
- Планирование, известная или подозреваемая беременность.
- Период кормления грудью.

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из компонентов препарата.

Диане-35 не применять для лечения мужчин.

Лекарственное средство Диане-35 противопоказан при одновременном применении с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Следует ознакомиться с информацией о лекарственного средства, применяемого одновременно, для выявления потенциальных взаимодействий.

Влияние других лекарственных средств на лекарственное средство Диане-35

Возможно возникновение взаимодействия с веществами, которые индуцируют активность микросомальных ферментов, и, как следствие, - повышение клиренса половых гормонов и появление прорывного кровотечения и/или неэффективности контрацептивной защиты.

Индукция энзимов может быть обнаружена через несколько дней лечения. Максимальная индукция ферментов целом наблюдается через несколько недель. После отмены лечения индукция ферментов может длиться около 4 недель.

Женщины, которые получают лечение любыми подобными лекарственными средствами, должны в этот период применять барьерный метод контрацепции дополнительно к приему Диане-35. Барьерным методом контрацепции необходимо пользоваться в течение периода приема сопутствующих лекарственных средств и в течение 28 дней после этого. Если при применении дополнительного барьерного метода еще продолжается, когда закончились таблетки в упаковке Диане-35, следует продолжить прием таблеток из следующей упаковки лекарственного средства Диане-35 без обычного 7-дневного перерыва.

Вещества, увеличивающие клиренс лекарственного средства Диане-35 (снижение эффективности Диане-35 из-за ферментативную индукцию):

например, барбитураты, рифампицин, противоэпилептические лекарственные средства (такие как барбексаклон, карбамазепин, фенитоин, примидон) и, возможно, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и

лекарственные средства, содержащие зверобой (*Hypericum*).

Вещества с различным влиянием на клиренс лекарственного средства Диане-35

При одновременном применении лекарственного средства Диане-35 многими ингибиторами ВИЧ/ВГС протеазами и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы возможно увеличение или уменьшение концентрации эстрогена или прогестагена в плазме крови. В некоторых случаях такие изменения могут иметь клиническую значимость.

Действующие вещества, снижающие клиренс эстроген-прогестагенным комбинаций (ингибиторы ферментов)

Клиническая значимость потенциального взаимодействия с ингибиторами ферментов остается выясненной.

Одновременное применение сильных ингибиторов СYP3A4 может повысить плазменные концентрации эстрогенов, прогестинов или обоих компонентов.

Эторикококсиб в дозах от 60 до 120 мг/сут, как было показано, повышает плазменные концентрации этинилэстрадиола в 1,4-1,6 раза соответственно при одновременном применении с комбинированным гормональным контрацептивом, содержащим 0,035 мг этинилэстрадиола.

Влияние комбинаций эстрогена/прогестагена на другие лекарственные средства

Комбинации эстрогена/прогестагена, такие как лекарственное средство Диане-35, могут влиять на метаболизм других лекарственных средств. Соответственно, возможно или увеличения (например, циклоспорина) или снижение (например, ламотриджина) уровня в плазме крови и концентрации в тканях.

Потребность в противодиабетических лекарственных средствах может изменяться в результате влияния на толерантность к глюкозе.

Клинические данные позволяют предположить, что этинилэстрадиол подавляет клиренс субстратов СYP1A2, что, в свою очередь, вызывает слабое (например, при применении теофиллина) или умеренное (например, при применении тизанидина) повышение их плазменных концентраций.

Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с добавлением рибавирина или без такового, увеличивает риск повышения уровня аланинаминотрансферазы

(АЛТ) (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Поэтому женщинам, которые применяют препарат Диане-35, необходимо временно перейти на альтернативный метод контрацепции (например контрацептивы, содержащие только прогестаген, или негормональные методы) перед началом терапии с применением указанной комбинации лекарственных средств. Применение лекарственного средства Диане-35 можно восстановить через 2 недели после завершения терапии указанной комбинацией.

Другие виды взаимодействий

Лабораторные исследования

Применение лекарственных средств, таких как Диане-35, может влиять на результаты определенных лабораторных исследований. Среди них - биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек уровень в плазме белков (транспортёров) (например, глобулина, связывающего ГКС), липидов/фракций липопротеидов, а также параметры углеводного обмена, коагуляции и фибринолиза. Однако такие изменения обычно не выходят за пределы нормативных значений.

Диане-35 не может применяться вместе с дополнительным гормональным контрацептивом; такие лекарственные средства необходимо отменить до начала лечения лекарственным средством Диане-35 (см. «Способ применения и дозы»).

Особенности применения

Действующими веществами, входящими в состав лекарственного средства Диане-35, является прогестаген ципротерона ацетат и эстроген этинилэстрадиол, которые применяют в течение 21 суток в месяц. По своему составу препарат подобен комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Длительность применения

Улучшение состояния наступает минимум через 3 месяца. Врач должен регулярно определять необходимость в продолжении лечения (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

При наличии любого из указанных ниже состояний/факторов риска польза от применения Диане-35 должна быть взвешенная против возможного риска с учетом индивидуальных особенностей каждой пациентки и обсудить с женщиной до того, как она решит применять препарат. При обострении, ухудшении или первом возникновении любого из указанных ниже состояний или факторов риска рекомендуется обратиться к врачу. Врач должен принять решение о

прекращении применения Диане-35.

Циркуляторные нарушения

У женщин, принимающих препарат Диане-35, риск развития ВТЭ выше, чем у тех, кто не принимает этот препарат. Самый высокий риск ВТЭ проявляется у женщин в течение первого года применения Диане-35 или при возобновлении лечения этим лекарственным средством или перехода на него после перерыва в приеме таблеток, которая составляла менее 1 месяц. ВТЭ может приводить к летальному исходу в 1-2% случаев.

Эпидемиологические исследования показали, что частота развития ВТЭ у женщин, принимающих Диане-35, в 1,5-2 раза выше, чем у лиц, использующих КОК с содержанием левоноргестрела может быть такой же, как и при применении КОК, содержащих дезогестрел/гестоден/дрозпиренон.

Среди пациенток, получающих лечение лекарственным средством Диане-35, могут быть женщины с врожденным повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, например, при синдроме поликистозных яичников.

На основании результатов эпидемиологических исследований выявлена связь между применением КОК и повышением риска возникновения артериальных тромботических и тромбоэмболических заболеваний (инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака).

В редких случаях сообщалось о возникновении тромбоза других кровеносных сосудов, например, артериях и венах печени, почек, мезентериальных сосудов, сосудов головного мозга или сетчатки у женщин, которые применяют гормональные контрацептивы.

Симптомами венозных или артериальных тромботических явлений, или инсульта могут быть: необычный односторонняя боль и/или отек нижних конечностей; внезапная сильная боль в грудной клетке, которая может отдавать в левую руку; внезапная одышка кашель, начался внезапно; любой необычный, сильный, длительный головная боль внезапное снижение или полная потеря зрения; диплопия; нарушение речи или афазия; вертиго; потеря сознания с парциальным эпилептическим приступом или без него; слабость или выраженное внезапное онемение половины или одной из частей тела нарушение моторики «Острый» живот.

Факторы, повышающие риск возникновения венозных тромбоэмболических явлений:

- возраст (риск увеличивается с возрастом);

- курение (при интенсивном курении риск возрастает с возрастом, особенно у женщин в возрасте от 35 лет. Женщинам старше 35 лет рекомендуется воздерживаться от курения, если они хотят применять препарат Диане-35);
- усложненный семейный анамнез (например, случаи ВТЭ у братьев или сестер или родителей в относительно молодом возрасте). Если существует наследственная предрасположенность или есть подозрение на нее, рекомендуется обратиться за консультацией к врачу перед началом применения любого гормонального контрацептива;
- длительная иммобилизация, радикальные хирургические вмешательства, любые хирургические операции на нижних конечностях, значительные травмы. В этих случаях рекомендуется прекратить применение лекарственного средства (при плановой операции минимум за 4 недели до нее) и не восстанавливать его раньше 2 недель после полного восстановления подвижности. Если применение Диане-35 не было прекращено раньше, следует рассмотреть вопрос о назначении антитромботической терапии
- ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²).

Факторы, повышающие риск возникновения артериальных тромбоэмболических явлений или инсульта:

- возраст (риск увеличивается с возрастом)
- курение (при интенсивном курении риск возрастает с возрастом, особенно у женщин в возрасте от 35 лет. Женщинам старше 35 лет рекомендуется воздерживаться от курения, если они хотят применять препарат Диане-35);
- дислипотеинемия;
- ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²);
- артериальная гипертензия;
- мигрень;
- заболевания клапанов сердца;
- фибрилляция предсердий;
- усложненный семейный анамнез (например, случаи артериальной тромбоэмболии у братьев или сестер или родителей в относительно молодом возрасте). Если есть подозрение на наследственную предрасположенность, рекомендуется обратиться за консультацией к врачу перед началом применения любого гормонального контрацептива.

К другим заболеваниям, которые могут быть ассоциированы с циркуляторными нарушениями, относятся: сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.

Необходимо учитывать повышение риска развития тромбоза в послеродовом периоде (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Повышение частоты возникновения мигрени или ее обострения в течение применения Диане-35 (что может быть предвестником симптомом нарушения мозгового кровообращения) является одной из причин для возможной немедленной отмены препарата Диане-35.

Женщин, принимающих препарат Диане-35, следует предупредить о необходимости обращения к врачу при появлении возможных симптомов тромбоза. В случае подозрения или подтверждения факта тромбоза применения Диане-35 должно быть прекращено. Учитывая тератогенным действием антикоагулянтов (кумаринов) следует применять соответствующие методы контрацепции.

Артериальные тромбозы могут представлять угрозу для жизни или иметь летальный исход.

Следует учитывать, что риск тромбоза может повышаться вследствие синергического действия отдельных факторов риска, если существует несколько таких факторов, или при наличии у пациента любого выраженного фактора риска.

Лекарственное средство Диане-35 не назначать в случае негативных результатов оценки соотношения польза/риск (см. Раздел «Противопоказания»).

Опухоли

Важнейший фактор риска развития рака шейки матки это персистенция папилломавирусной инфекции (HPV). Некоторые эпидемиологические исследования показали, что длительное применение эстроген-прогестагенных комбинаций может повысить этот риск, однако это утверждение все еще имеет противоречивый характер, поскольку окончательно не выяснено, насколько результаты исследований учитывали сопутствующие факторы, например, регулярность скрининга шейки матки и половое поведение, включая применение барьерных методов контрацепции.

Метаанализ на основании 54 эпидемиологических исследований свидетельствуют о незначительном повышении относительного риска (OR = 1,24) развития рака молочной железы у женщин, применяющих эстроген-прогестагеновую комбинацию. Этот повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после окончания применения эстроген-прогестагенных комбинаций. Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет

встречается редко, увеличение количества случаев диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих в настоящее время или недавно применяли эстроген-прогестагеном комбинации является незначительным по уровню общего риска рака молочной железы. Результаты этих исследований не предоставляют доказательств существования причинной взаимосвязи. Повышение риска может быть обусловлено как более ранней диагностикой рака молочной железы, биологическим действием эстроген-прогестагеном комбинаций или сочетанием обоих факторов. Отмечена тенденция, что рак молочной железы, выявленный у женщин, когда-либо применяли эстроген-прогестагеном комбинации, клинически менее выражен, чем у тех, кто никогда не применял эстроген-прогестагеном комбинации.

В редких случаях у женщин, принимавших гормональные субстанции, такие как те, которые содержатся в лекарственном средстве Диане-35, наблюдались доброкачественные, а еще реже злокачественные опухоли печени, в отдельных случаях приводили к опасному для жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае жалоб на сильную боль в эпигастральной области, увеличение печени или при наличии признаков внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учитывать возможность наличия опухоли печени.

Злокачественные опухоли могут представлять угрозу для жизни или иметь летальный исход.

Другие заболевания

Женщины с гипертриглицеридемией или семейным анамнезом этого заболевания при применении эстроген-прогестагеном комбинаций могут иметь повышенный риск развития панкреатита.

Хотя сообщалось о незначительном повышении артериального давления у многих женщин, принимающих эстроген-прогестагеном комбинации (такие как, например, КОК или лекарственное средство Диане-35), клинически значимые повышения наблюдаются редко. Если во время приема лекарственного средства Диане-35 развивается стойкая клинически значимая артериальная гипертензия, следует прекратить применение лекарственного средства и начать лечение артериальной гипертензии. Если после антигипертензивной терапии будет достигнут нормальный уровень артериального давления, применение лекарственного средства Диане-35 можно восстановить, если это будет считаться целесообразным.

Сообщалось о возникновении или обострении указанных ниже заболеваний в период беременности и при применении эстроген-прогестагеном комбинаций,

однако их взаимосвязь с применением эстроген-прогестагенным комбинаций не подтверждено: холестатическая желтуха и/или зуд, образование желчных камней, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама, герпес беременных, потеря слуха, связанная с отосклерозом, эпилепсия.

У женщин с наследственным ангионевротический отек экзогенные эстрогены могут вызывать или обострить симптомы заболевания.

Острые или хронические нарушения функции печени могут требовать приостановления применения лекарственного средства Диане-35 до нормализации показателей функции печени. Рецидив холестатической желтухи и/или зуда, связанного с холестазом, который впервые состоялся в период беременности или предыдущего приема половых стероидов, также требует отмены Диане-35.

Хотя эстроген-прогестагеном комбинации могут влиять на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, однако до сих пор нет данных о необходимости изменения терапевтического режима у пациентов, больных сахарным диабетом, принимающих низкодозовый эстроген-прогестагеном комбинации (содержат <0,05 мг этинилэстрадиола) . Однако больные сахарным диабетом при применении лекарственного средства Диане-35 должны находиться под тщательным наблюдением.

Болезнь Крона и язвенный колит ассоциируются с использованием эстроген-прогестагенным комбинаций.

Подавленное настроение и депрессия хорошо известны побочными явлениями, которые могут возникнуть на фоне применения гормональных контрацептивов (см. Раздел «Побочные реакции»). Депрессия может быть серьезным состоянием и является хорошо известным фактором риска суицидального поведения и самоубийства. Женщинам следует посоветовать обратиться к врачу при изменениях настроения и появлению симптомов депрессии, в том числе вскоре после начала приема.

Хлоазма иногда может возникать, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. При применении Диане-35 женщинам со склонностью к появлению хлоазмы следует избегать пребывания на солнце или ультрафиолетового излучения.

Повышение уровня АЛТ

В ходе клинических исследований с участием пациентов, получавших терапию для лечения вирусного гепатита С лекарственными средствами, содержащими

омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с добавлением рибавирина или без такового, повышение уровня трансаминаз (АЛТ) более чем 5 раз выше верхней границы нормы наблюдалось значительно чаще у женщин, которые применяли лекарственные средства, содержащие этинилэстрадиол, такие как комбинированные гормональные контрацептивы или лекарственное средство Диане-35 (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Снижение эффективности

Контрацептивный эффект Диане-35 может снижаться в случае пропуска приема таблетки (см. Раздел «Способ применения и дозы»), расстройств желудочно-кишечного тракта (см. Раздел «Способ применения и дозы») или при одновременном применении с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Нерегулярные кровотечения

При применении всех лекарственных средств, содержащих комбинацию эстроген/прогестаген, возможно появление нерегулярных кровотечений (кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в первые месяцы приема.

Возможно отсутствие менструальноподобного кровотечения у некоторых женщин во время интервала между приемом таблеток (7-дневный перерыв). Возникновение беременности маловероятно, если лекарственное средство Диане-35 принимать согласно информации из раздела «Способ применения и дозы». Однако, если лекарственное средство Диане-35 не принимали в соответствии с назначением в первую отсутствие менструальноподобное кровотечение или если прорывное кровотечение не наступило вдруг, следует исключить наличие беременности перед тем, как продолжать применение Диане-35.

1 таблетка лекарственного средства содержит 31 мг лактозы моногидрата и 19 мг сахарозы.

Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы или фруктозы, дефицитом лактазы, нарушением всасывания глюкозы и галактозы, дефицитом сахараз-изомальтазы не следует применять препарат Диане-35.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

У пациентов, принимавших Диане-35, не отмечалось влияния на способность управлять автомобилем или работать с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Перед началом применения препарата беременность должна быть исключена. Препарат противопоказан в период беременности. В случае возникновения беременности во время применения препарата Диане-35 его применения необходимо немедленно прекратить, однако это не является основанием для прерывания беременности.

Препарат противопоказан в период кормления грудью. Ципротерона ацетат выделяется в грудное молоко. Около 0,2% материнской дозы может проникать в организм младенца, находящегося на грудном вскармливании, что соответствует примерно 1 мкг/кг.

В период кормления грудью около 0,02% суточной материнской дозы этинилэстрадиола может попадать в организм младенца с грудным молоком.

Способ применения и дозы

Диане-35 подавляет овуляцию и таким образом проявляет контрацептивное действие. Поэтому пациентки, получающих лечение препаратом Диане-35, не должны применять дополнительные гормональные средства контрацепции, поскольку это влечет передозировки гормонов и не является необходимым для обеспечения эффективного контрацептивной защиты. По этой же причине женщинам, желающим забеременеть, не следует принимать Диане-35. Для достижения должного терапевтического эффекта и контрацептивной защиты препарат Диане-35 необходимо принимать регулярно.

Способ применения

Для перорального применения.

Дозировка

Таблетки следует принимать ежедневно согласно порядку, указанному на упаковке, примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством жидкости. Препарат принимают по 1 таблетке в сутки в течение 21 дня подряд. Прием таблеток из каждой следующей упаковки следует начинать после окончания 7-дневного перерыва в приеме препарата, во время которой обычно происходит менструальноподобное кровотечение, что, как правило, начинается на 2-3-й день после приема

последней таблетки и может продолжаться до начала приема таблеток из новой упаковки.

Контрацепция начинается с первого дня приема таблеток и продолжается в том числе в течение 7-дневного перерыва в приеме препарата. Поэтому нужно прекратить одновременное применение гормональных контрацептивов.

Медицинское обследование

Перед началом применения препарата рекомендуется провести тщательное общее медицинское обследование (включая измерение массы тела, артериального давления, исследование сердечно-сосудистой системы, состояния нижних конечностей и кожи, проведение анализа мочи на наличие глюкозы и ацетона и исследования пищеварительной системы, при необходимости), гинекологический осмотр (в том числе обследование молочных желез и цитологическое исследование шейки матки (материал целесообразно получать с поверхности влажной части шейки матки и из стенок цервикального канала)), а также собрать подробный семейный анамнез с целью выявления заболеваний, требующих лечения, и определение существующих рисков. Следует исключить наличие беременности. Во время применения препарата рекомендуется проводить обследование 1 раз в 6 месяцев.

Если у близких родственников в молодом возрасте отмечались тромбоэмболические явления (например тромбоз глубоких вен, инсульт, инфаркт миокарда), следует исключить возможность нарушения системы свертывания крови.

Также необходимо обратить внимание женщины на тот факт, что применение пероральных контрацептивов не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Начало применения препарата Диане-35

- Если гормональные контрацептивы в предыдущий период (прошлый месяц) не применялись.

Прием таблеток следует начинать в первый день естественного цикла по 1 таблетке в сутки (т.е. в первый день менструального кровотечения). Если прием начат с 2-5-го дня, необходимо использовать дополнительный метод контрацепции (например, барьерный) в течение первых 7 дней приема препарата.

Только женщины с аменореей могут начинать прием препарата сразу, согласно назначению врача, в таком случае первый день приема таблеток считается

первым днем менструального цикла, а отсчет продолжается в соответствии с изложенными далее рекомендациями.

- При переходе с другой КОК, вагинального кольца или трансдермального пластыря.

Желательно начать прием таблеток препарата Диане-35 на следующий день после приема последней гормональной таблетки предыдущего КОК (или после удаления кольца или пластыря), но не позднее следующего дня после перерыва в приеме таблеток или после приема таблеток плацебо предыдущего КОК. В случае использования контрацептивного вагинального кольца или трансдермального пластыря следует начать принимать препарат Диане-35 в день удаления средства, но не позднее дня, когда необходимо последующее применение этих препаратов.

- При переходе с метода, основанного на применении только прогестагена («мини-пили», инъекции, импланты) или внутриматочной системы с прогестагена.

Можно начать прием препарата Диане-35 в любой день после прекращения приема «мини-пили» (в случае имплантата или внутриматочной системы - в день их удаления, в случае инъекции - вместо следующей инъекции). Однако во всех случаях рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней применения препарата.

- После аборта в I триместре беременности.

Можно начинать прием препарата Диане-35 сразу же. В таком случае нет необходимости применять дополнительные средства контрацепции.

- После родов или аборта во II триместре.

Рекомендуется начинать прием препарата Диане-35 с 21-28-го дня после родов или аборта во II триместре беременности. При более позднем начале приема таблеток рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если половой акт уже состоялся, то перед началом применения препарата следует исключить беременность или дождаться наступления первой менструации.

Длительность применения

Улучшение состояния наступает минимум через 3 месяца. Врач должен регулярно определять необходимость в продолжении лечения.

Продолжительность применения препарата зависит от тяжести симптомов андрогенизации и их ответы на лечение. Как правило, явления акне и себореи исчезают раньше, чем симптомы гирсутизма. Рекомендуется принимать Диане-35 в течение не менее 3-4 циклов после исчезновения симптомов.

В случае отсутствия ответа или достижения недостаточной ответа на лечение тяжелого акне или себореи течение не менее 6 месяцев или гирсутизма течение не менее 12 месяцев, следует рассмотреть вопрос о применении комбинированной терапии препаратами Диане-35 и Андрокур® таблетки 50 мг, или полностью пересмотреть подход к лечению.

Если симптомы андрогенизации исчезли и при этом сохраняется потребность в контрацепции, целесообразно рассмотреть вопрос о переходе на низкодозовый пероральный контрацептив. В случае возникновения рецидивов андрогенных симптомов лечения Диане-35 может быть восстановлено. При повторном применении терапии Диане-35 (после по меньшей мере 4-недельного интервала в приеме таблеток) следует учитывать повышенный риск развития ВТЭ (см. Раздел «Особенности применения»).

Что делать в случае пропуска приема таблетки

Если женщина, которая получает лечения Диане-35, забыла принять таблетку в обычное время, это необходимо сделать в течение 12:00. Все последующие таблетки из этой упаковки необходимо принимать в обычное время. В таком случае противозачаточное действие препарата не снижается.

Если опоздание с приемом забытой таблетки превышает 12:00, контрацепции снижается. В таком случае можно руководствоваться двумя основными правилами, указанными ниже.

1. Перерыв в приеме таблеток никогда не может составлять более 7 дней.
2. Принадлежащий контрацепции, то есть адекватное угнетение системы гипоталамус-гипофиз-яичники непрерывным приемом таблеток в течение 7 дней.

В соответствии с этим в повседневной жизни следует руководствоваться нижеприведенными рекомендациями.

- 1-я неделя

Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжают принимать таблетки в обычное время. Кроме того, в течение следующих 7 дней необходимо использовать барьерный метод контрацепции, например

презерватив. В случае, если в предыдущие 7 дней состоялся половой акт, следует учитывать возможность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе перерыв в приеме препарата, тем выше риск беременности.

- 2-я неделя

Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжают прием таблетки в обычное время. При условии правильного приема таблеток в течение 7 дней перед пропуском нет необходимости применять дополнительные противозачаточные средства. В противном случае или при пропуске более одной таблетки рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение 7 дней.

- 3-я неделя

Риск снижения надежности возрастает при приближении перерыва в приеме таблеток. Однако при соблюдении схемы приема таблеток можно избежать снижения контрацептивной защиты. Если придерживаться одного из нижеследующих вариантов, то не возникнет необходимости использования дополнительных контрацептивных средств при условии правильного приема таблеток в течение 7 дней до пропуска. Если это не так, рекомендуется придерживаться первого из нижеследующих вариантов и использовать дополнительные средства в течение следующих 7 дней.

1. Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжают принимать таблетки в обычное время. Таблетки из следующей упаковки следует начать принимать сразу же после окончания предыдущей, то есть не должно быть перерыва между приемом таблеток из этих упаковок. Маловероятно, что у женщины начнется менструальноподобное кровотечение до окончания приема таблеток из второй упаковки, хотя во время приема таблеток может наблюдаться кровянистые выделения или прорывное кровотечение.
2. Можно также прекратить прием таблеток из текущей упаковки. В таком случае перерыв в приеме препарата должен составлять до 7 дней, включая дни пропуска таблеток; прием таблеток следует начать со следующей упаковки.

Если после пропуска в приеме таблеток отсутствует ожидаемая менструация в течение первого перерыва в приеме препарата, то вероятная беременность.

Отсутствие менструальноподобное кровотечение

При отсутствии менструальноподобное кровотечение после пропуска приема необходимо прекратить применение препарата до надежного исключения беременности.

Рекомендации в случае межменструальных кровянистых выделений

В случае межменструальных кровянистых выделений необходимо обязательно продолжать прием Диане-35. Как правило, кровянистые выделения исчезает самостоятельно или может прекратиться в течение 4-5 дней, так же, как и межменструальное кровотечение, по интенсивности аналогичная менструальной (прорывное кровотечение), при вспомогательном применении 25-50 мкг этинилэстрадиола (однако не в дополнение к последней таблетки в упаковке Диане-35).

В случае, если прорывное кровотечение не прекращается или повторяется, рекомендуется провести тщательное обследование (включая применение кюретажа) для исключения органических причин кровотечения.

Это также касается кровянистые выделения, что возникает нерегулярно в течение нескольких последовательных циклов, или которое проявляется впервые после длительного применения Диане-35. В таких случаях кровотечения, как правило, вызваны органическими причинами, а не действием препарата.

Рекомендации в случае рвоты или тяжелой диареи

Рвота или тяжелая диарея могут приводить к неполной абсорбции действующих веществ препарата. В таком случае необходимо применять дополнительные негормональные средства контрацепции (кроме календарного или температурного методов). Если рвота или тяжелая диарея возникают в течение 3-4 часов после приема таблетки, следует придерживаться процедуры, приведенной выше, применяемый в случае пропуска таблеток. В случае, когда женщина не желает отклоняться от обычного режима приема таблеток, она должна принять заместительную таблетку (и) из другой блистерной упаковки.

Заболевания печени

В случае перенесенного вирусного гепатита (после нормализации показателей функции печени) применение лекарственных средств, таких как Диане-35, можно начинать не ранее чем через 6 месяцев.

Пациенты пожилого возраста

Препарат Диане-35 не показан после наступления менопаузы.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Диане-35 противопоказан женщинам с заболеваниями печени тяжелой степени, пока показатели функции печени не нормы (см раздел «Противопоказания»).

Пациенты с почечной недостаточностью

Препарат Диане-35 специально не изучали у пациентов с нарушениями функции почек. Имеющиеся данные не свидетельствуют о необходимости изменения способа применения этой группе пациентов.

Дети

Препарат показан для применения по назначению врача только после наступления устойчивых менструаций.

Передозировка

Данные о передозировке у людей отсутствуют. Исходя из общих данных, собранных при применении КОК, симптомы передозировки могут включать тошноту, рвоту и вагинальное кровотечение. Вагинальное кровотечение может наблюдаться у девушек даже до наступления менархе в случае непреднамеренного/случайного применения лекарственного средства. Антидот отсутствует, лечение симптоматическое.

Побочные реакции

Побочными реакциями, которые наблюдались чаще всего и связанные с применением лекарственного средства Диане-35, являются тошнота, боль в животе, увеличение массы тела, головная боль, депрессия, подавленное настроение, изменения настроения, болезненность молочных желез, ощущение их напряженности. Они наблюдаются в общей ³ 1% до ^ˆ10% всех пользователей.

Для всех женщин, которые применяют препарат Диане-35, существует повышенный риск развития тромбоза (см. Раздел «Особенности применения»).

Ниже приведены побочные реакции, которые возникали при применении Диане-35, однако их связь с приемом препарата не был ни доказано, ни опровергнуто:

Система/орган/ класс (MedDRA)	Часто (от $\geq 1/100$ до <1/10)	Нечасто (от $\geq 1/100$ до <1/1000)	Единичные (от $\geq 1/10000$ до <1/1000)	Побочные реакции которые наблюдали после- регистрацио период
Со стороны органов зрения			Непереносимость контактных линз	
Сосудистые расстройства			тромбоэмболия	повышение артериального давления
Со стороны желудочно- кишечного тракта	Тошнота, боль в животе	Рвота, диарея		
Со стороны иммунной системы			гиперчувствительность	
данные обследований	Увеличение массы тела		Уменьшение массы тела	
Метаболические нарушения и расстройства питания		задержка жидкости		
Со стороны нервной системы	Головная боль	Мигрень		
психические расстройства	Подавленное настроение, изменение настроения	снижение либидо	повышение либидо	
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Болезненность молочных желез, ощущение их напряженности, межменструальные кровотечения	Увеличение молочных желез	Появление секрета из молочных желез, вагинальные выделения	

Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Сыпь, крапивница, хлоазма	Узловатая эритема, мультиформная эритема	
--	--	---------------------------------	--	--

Описание отдельных побочных реакций

У женщин, принимавших эстроген-прогестагеном комбинации, наблюдался повышенный риск развития венозных или артериальных тромботических и тромбоэмболических явлений, в том числе инфаркта миокарда, инсульта, транзиторных ишемических атак, венозного тромбоза и ТЭЛА, которые подробно описаны в разделе «Особенности применения».

Нижеприведенные серьезные побочные реакции наблюдались у женщин, применяющих эстроген-прогестагеном комбинации, также были описаны в разделе «Особенности применения»:

- венозная тромбоземболия;
- артериальная тромбоземболия;
- артериальная гипертензия;
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные)
- развитие или обострение заболеваний, для которых связь с приемом эстроген-прогестагеном комбинаций не выяснен окончательно: болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, эпилепсия, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, герпес беременных, хорея Сиденхама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха;
- хлоазма;
- острые или хронические нарушения функции печени, которые могут потребовать отмены эстроген-прогестагеном комбинаций, пока показатели функции печени не нормы;
- у женщин с наследственным ангионевротический отек экзогенные эстрогены могут вызывать или усиливать симптомы ангионевротического отека.

Частота, с которой обнаруживается рак молочной железы, несколько повышается у лиц, принимающих эстроген-прогестагеном комбинации. Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет встречается редко, дополнительный риск возникновения рака молочной железы является незначительным относительно общего риска. Причинно-следственная связь с применением эстроген-прогестагеном комбинаций неизвестен. Для получения более подробной информации см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения».

Если у женщин, страдающих гирсутизм, в последнее время значительно ухудшились симптомы заболевания, причины этого (андроген-продуцирующая опухоль, нарушение ферментов коры надпочечников) необходимо выяснить с помощью дифференциальной диагностики.

Взаимодействия

Прорывные кровотечения и/или снижение контрацептивного действия могут возникнуть в результате взаимодействия других лекарственных средств (индукторов ферментов) с эстроген-прогестагеновыми комбинациями (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Влияние на лабораторные показатели

Скорость оседания эритроцитов может увеличиваться при отсутствии заболевания. Описаны случаи повышения уровней меди и железа в сыворотке крови, а также щелочной фосфатазы лейкоцитов.

Другие показатели

В редких случаях возможны нарушения обмена фолиевой кислоты и триптофана.

При регулярном приеме препарата Диане-35 оказывает противозачаточное действие, обусловленное действующими веществами препарата. Нерегулярный прием препарата Диане-35 может приводить к автомобильным циклам.

Регулярный прием препарата Диане-35 очень важен, поскольку предотвращает нерегулярным циклам, а также наступлению беременности (через возможное влияние ципротерона ацетата на плод).

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях в период постмаркетингового наблюдения очень важно. Это дает возможность осуществлять контроль за соотношением польза/риск для лекарственных средств. Медицинские работники должны сообщать о подозреваемых побочных реакциях.

Срок годности

5 лет.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30 °С.

Упаковка

Блистер с календарной шкалой с 21 таблеткой, покрытой оболочкой, в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Байер АГ.

Байер Ваймар ГмбХ и Ко. КГ.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Мюллерштрассе 178, 13353, Берлин, Германия.

Доберайнерштрассе 20 99427 Ваймар, Германия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).