МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата Диане - 35®

Регистрационный номер: П N012240/01

Торговое наименование

Диане – 35®

Международное непатентованное или группировочное наименование

Ципротерон+Этинилэстрадиол

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активные вещества: 2,000 мг ципротерона ацетата и 0,035 мг этинилэстрадиола.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 31,115 мг, крахмал кукурузный – 18,000 мг, повидон 25 000 – 2,100 мг, тальк (магния гидросиликат) – 1,650 мг, магния стеарат – 0,100 мг.

Состав оболочки: сахароза – 19,371 мг, повидон 700 000 – 0,189 мг, макрогол 6000 – 2,148 мг, кальция карбонат – 8,606 мг, тальк (магния гидросиликат) – 4,198 мг, глицерол 85 % – 0,137 мг, титана диоксид – 0,274 мг, краситель железа (II) оксид желтый – 0,027 мг, воск горный гликолевый – 0,050 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, светло-желтого цвета

103462

Фармакотерапевтическая группа

Антиандроген + эстроген

Код АТХ G03HB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ципротерона ацетат и этинилэстрадиол, входящие в состав препарата Диане-35®, оказывают благоприятный эффект на симптомы гиперандрогении: ципротерона ацетат является конкурентным антагонистом рецепторов андрогенов, подавляет синтез андрогенов в клетках-мишенях и уменьшает их концентрацию в крови посредством антигонадотропного эффекта, который усиливается благодаря этинилэстрадиолу. Этинилэстрадиол также стимулирует синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), благодаря чему снижается концентрация свободных, биологически активных андрогенов в кровяном русле.

На фоне приема препарата Диане-35® снижается усиленная деятельность сальных желез, которая играет важную роль в возникновении угрей и себореи. Через 3-4 месяца терапии это обычно приводит к исчезновению имеющейся сыпи. Чрезмерная жирность волос и кожи исчезает еще раньше. Терапия препаратом Диане-35® уменьшает клинические проявления легких форм гирсутизма (в частности повышенный рост волос на лице); однако, эффект от лечения следует ожидать только после нескольких месяцев применения.

Контрацептивное действие препарата Диане-35® основано на взаимодействии нескольких факторов, наиболее важным из которых является подавление овуляции и повышение вязкости секрета шейки матки, что затрудняет проникновение сперматозоидов в полость матки. В дополнение к контрацептивному эффекту, комбинация эстроген/прогестаген обладает, при учете возможных нежелательных явлений (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания»), рядом положительных свойств: цикл становится более регулярным, уменьшаются болезненность и интенсивность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск дефицита железа в организме женщин.

103462

Фармакокинетика

- Ципротерона ацетат

Абсорбция. При приеме внутрь ципротерона ацетат быстро и полностью абсорбируется. После приема внутрь таблеток препарата Диане-35® максимальная концентрация (Cmax) ципротерона ацетата в плазме крови, равная 15 нг/мл, достигается через 1,6 часа. Абсолютная биодоступность ципротерона ацетата составляет около 88%.

Распределение. Ципротерона ацетат связывается исключительно с альбумином плазмы крови. В свободном виде находится только около 3,5–4 % от общей концентрации препарата в плазме крови. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание ципротерона ацетата белками плазмы. Кажущийся объем распределения составляет 986±437 л.

Метаболизм. Ципротерона ацетат почти полностью метаболизируется. Главный метаболит в плазме крови человека, 15β-гидроксиципротерон ацетат, образуется с участием изофермента CYP3A4 системы цитохром Р450. Скорость клиренса из плазмы крови составляет около 3,6 мл/мин/кг.

Выведение. Уменьшение концентрации ципротерона ацетата в плазме крови происходит в две фазы, которые характеризуются периодом полувыведения около 0,8 часа и около 2,3 дней, соответственно. Некоторая часть дозы выводится в неизмененном виде. Большая часть дозы экскретируется в виде метаболитов почками и через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) в соотношении 3:7. Метаболиты из плазмы крови элиминируются с периодом полувыведения около 1,7 суток.

Равновесная концентрация. На фармакокинетику ципротерона ацетата не влияет концентрация ГСПГ в плазме крови. При ежедневном приеме препарата концентрация вещества в плазме крови увеличивается примерно в 2,5 раза, достигая равновесной концентрации во второй половине цикла приема препарата.

Курение не оказывает влияния на фармакокинетику ципротерона ацетата.

- Этинилэстрадиол

Абсорбция. После приёма внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. Максимальная концентрация (Cmax) в плазме крови, равная примерно 80 пг/мл, достигается за 1,7 ч. Во время всасывания и «первичного прохождения» через печень этинилэстрадиол метаболизируется, в результате чего его биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 45% при высокой межиндивидуальной вариабельности от 20 до 65 %.

103462

Распределение. Этинилэстрадиол практически полностью (приблизительно 98%), хотя и неспецифично, связывается альбумином. Этинилэстрадиол индуцирует повышение концентрации ГСПГ в плазме крови. Кажущийся объем распределения этинилэстрадиола составляет 5 л/кг.

Метаболизм. Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации, как в слизистой тонкой кишки, так и в печени. Первичный метаболизм этинилэстрадиола осуществляется посредством ароматического гидроксилирования. При этом образуется широкий спектр гидроксилированных и метилированных метаболитов, которые присутствуют как в виде свободных метаболитов, так и в виде конъюгатов с глюкуронидами и сульфатами. Скорость клиренса из плазмы крови составляет 5 мл/мин/кг.

Выведение. Уменьшение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови носит двухфазный характер: первая фаза характеризуется периодом полувыведения 1-2 часа, вторая — около 20 часов. В неизмененном виде из организма не выводится. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и через ЖКТ в соотношении 4:6 с периодом полувыведения около 24 ч.

Равновесная концентрация. Равновесная концентрация достигается во второй половине цикла приема препарата, когда концентрация этинилэстрадиола в плазме крови повышается на 30-40 % по сравнению с применением разовой дозы.

Показания к применению

Лечение андрогензависимых форм акне средней степени тяжести и тяжелой степени (с себореей или без себореи) и/или гирсутизма у женщин репродуктивного возраста.

Для лечения акне препарат Диане-35® следует применять только при неэффективности местной терапии или применения системных антибиотиков.

Так как препарат обладает контрацептивным эффектом, он не должен применяться в сочетании с другими гормональными контрацептивными средствами.

Противопоказания

Препарат Диане-35® противопоказан при наличии какого-либо из заболеваний/состояний/факторов риска, перечисленных ниже:

– Тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда) или цереброваскулярные нарушения - в настоящее время или в анамнезе.

– Состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе.

– Выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

– Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в анамнезе.

– Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.

– Наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза (например, дислипопротеинемия тяжелой степени) (см. раздел «Особые указания»).

– Неконтролируемая артериальная гипертензия.

– Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе.

– Тяжелые заболевания печени (включая нарушения экскреторной системы, такие как синдромы Дубина-Джонсона и Ротора) до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму.

– Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.

– Выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них.

– Кровотечение из половых путей неясной этиологии.

– Курение в возрасте 35 лет и старше.

– Наличие в анамнезе во время предшествующих беременностей идиопатической желтухи и/или сильного зуда, связанного с холестазом; отосклероза с ухудшением слуха; герпеса.

– Серповидно-клеточная анемия.

– Совместное применение с другими гормональными контрацептивами.

– Беременность или подозрение на нее.

– Период грудного вскармливания.

– Повышенная чувствительность к ципротерону и/или этинилэстрадиолу, или к любому из вспомогательных веществ препарата Диане-35®.

– Непереносимость лактозы, сахарозы, дефицит лактазы, сахаразы/изомальтазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

– Совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия (ППД), содержащими омбитасвир, паритапревир, дасабувир или комбинацию этих веществ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Препарат Диане-35® не предназначен для применения у мужчин.

Если какие-либо из этих заболеваний/состояний/факторов риска появляются впервые на фоне приема препарата Диане-35®, прием препарата следует немедленно прекратить.

С осторожностью

Если какие-либо из заболеваний/состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу в каждом индивидуальном случае:

- Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение; тромбозы; инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников; ожирение; дислипопротеинемия; контролируемая артериальная гипертензия; мигрень без очаговой неврологической симптоматики; неосложненные заболевания клапанов сердца.
- Другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; флебит поверхностных вен.
- Гипертриглицеридемия.
- Заболевания печени легкой и средней степени тяжести при нормальных показателях функциональных проб печени.
- Заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, заболевания желчного пузыря, порфирия, хорея Сиденгама).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Диане-35® противопоказан во время беременности.

103462

Если беременность выявляется во время приема препарата Диане-35®, прием препарата должен быть немедленно прекращен. Обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска пороков развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны до беременности, или при случайном приёме препаратов, содержащих половые гормоны, в ранние сроки беременности.

Ципротерона ацетат проникает в грудное молоко, поэтому применение препарата Диане-35® противопоказано в период грудного вскармливания. Около 0,2 % от полученной матерью суточной дозы ципротерона ацетата попадает с молоком ребенку, находящемуся на грудном вскармливании, что соответствует дозе около 1 мкг/кг. 0,02 % от полученной матерью суточной дозы этинилэстрадиола может попадать с молоком ребенку, находящемуся на грудном вскармливании.

Способ применения и дозы

Препарат Диане-35® не следует применять только с целью контрацепции. С целью контрацепции препарат можно применять только у женщин с андрогензависимыми заболеваниями (с акне с себореей или без себореи; и/или гирсутизмом).

Для достижения терапевтического эффекта и обеспечения необходимой контрацепции препарат Диане-35® следует принимать регулярно. Если до начала приема препарата Диане-35® применялся какой-либо гормональный контрацептивный препарат, его прием должен быть прекращен. Режим дозирования препарата Диане-35® совпадает с режимом дозирования большинства комбинированных пероральных контрацептивов (КОК). Таким образом, на прием препарата Диане-35® распространяются правила приема других КОК. Нерегулярный прием препарата Диане-35® может приводить к ациклическим кровотечениям, снижению терапевтического эффекта и контрацептивной эффективности. При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение года применения контрацептива) составляет примерно 1.

Календарная упаковка препарата Диане-35® содержит 21 таблетку. Таблетки препарата Диане-35® следует принимать внутрь по одной каждый день в течение 21 дня примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды. Каждую таблетку необходимо принимать в соответствующий день недели, указанный на упаковке, следуя стрелкам. Прием таблеток из следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва в приеме таблеток, во время которого обычно имеет место кровотечение

103462

«отмены». Кровотечение, как правило, начинается на 2-3 день после приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки.

Как начать прием препарата Диане-35®

- *При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивных препаратов в предыдущем месяце*

Прием препарата Диане-35® начинается в первый день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения). Действие препарата Диане-35® начнется сразу после приема первой таблетки, при этом нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных методов.

Допускается начало приема на 2-5 день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата.

- *При переходе с других комбинированных контрацептивных препаратов (КОК, вагинального кольца или трансдермального пластыря)*

Предпочтительно начинать прием препарата Диане-35® на следующий день после приема последней активной (содержащей гормоны) таблетки из текущей упаковки КОК (т.е., без перерыва в приеме). Также можно начинать прием позже, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней неактивной таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). Начинать прием препарата Диане-35® следует после обычного перерыва в приеме активных таблеток в случае перехода с контрацептивных препаратов с пролонгированным режимом применения. Приём препарата Диане-35® следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

- *При переходе с контрацептивных препаратов, содержащих только гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплантат) или с внутриматочной терапевтической системы с высвобождением гестагена*

Перейти с «мини-пили» на препарат Диане-35® можно в любой день (без перерыва), с имплантата или внутриматочного контрацептива с гестагеном - в день его удаления, с инъекционной формы – в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во

103462

всех случаях необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

- *После аборта (в том числе самопроизвольного) в первом триместре беременности*

Начинать прием препарата можно немедленно. При соблюдении этого условия дополнительной контрацепции не требуется.

- *После родов (при отсутствии грудного вскармливания) или прерывания беременности (в том числе самопроизвольного) во втором триместре*

Начинать прием препарата рекомендуется на 21-28 день после родов (при отсутствии грудного вскармливания) или прерывания беременности во втором триместре. Если прием препарата начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Если половой контакт имел место до начала приема препарата Диане-35®, необходимо исключить беременность или дождаться первой менструации.

Прием пропущенных таблеток

Если опоздание в приеме препарата составило менее 12 часов, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна принять таблетку как можно скорее, следующая таблетка принимается в обычное время.

Если опоздание в приеме таблеток составило более 12 часов, контрацептивная защита может снижаться. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе пропуск к 7-дневному перерыву в приеме таблеток, тем выше вероятность беременности.

При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

- Прием препарата никогда не должен быть прерван более чем на 7 дней.
- 7 дней непрерывного приема таблеток требуется для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Соответственно, если опоздание в приеме таблеток превышает 12 часов (интервал с момента приема последней таблетки - более 36 часов), в зависимости от недели, когда пропущена таблетка, необходимо:

- *Первая неделя приема препарата*

Принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующую таблетку необходимо принять в обычное время. В течение последующих 7 дней дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции

103462

(например, презерватив). Если половой контакт имел место в течение 7 дней перед пропуском таблетки, необходимо учесть возможность наступления беременности.

- *Вторая неделя приема препарата*

Принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующую таблетку необходимо принять в обычное время. Если женщина принимала таблетки правильно в течение предшествующих 7 дней, нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение последующих 7 дней.

- *Третья неделя приема препарата*

Риск снижения контрацептивной надежности неизбежен из-за предстоящего перерыва в приеме таблеток. В этом случае необходимо придерживаться следующих алгоритмов:
- если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные методы контрацепции. При приеме пропущенных таблеток руководствуйтесь пунктами 1 или 2.
- если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, таблетки принимались неправильно, то в течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив) и в этом случае следует руководствоваться пунктом 1 для приема пропущенных таблеток.

1. Необходимо принять пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся таблетки из текущей упаковки. Прием таблеток из следующей упаковки следует начинать сразу же без обычного 7-дневного перерыва. Кровотечение «отмены» маловероятно, пока не закончатся таблетки из второй упаковки, но могут отмечаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения в дни приема препарата.
2. Можно также прервать прием таблеток из текущей упаковки, сделать перерыв на 7 или менее дней (включая дни пропуска таблеток), после чего начинать прием таблеток из новой упаковки.

Если женщина пропустила прием таблеток, а во время перерыва в приеме у нее нет кровотечения «отмены», необходимо исключить беременность.

103462

Допускается принимать не более двух таблеток в один день.

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах всасывание препарата может быть неполным, поэтому следует использовать дополнительные методы контрацепции.

Если в течение 3-4 часов после приема таблеток отмечается рвота или диарея, в зависимости от недели приема препарата следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток, указанные выше. Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема и переносить начало менструации на другой день недели, дополнительную таблетку следует принять из другой упаковки.

Длительность применения

Продолжительность приема препарата Диане-35® для лечения андрогензависимых заболеваний (таких как акне, себорея, гирсутизм) зависит от тяжести симптомов андрогенизации и ответа на лечение. В основном лечение проводится в течение нескольких месяцев. Время до облегчения симптомов заболевания составляет не менее трех месяцев. Ответ на лечение угревой сыпи и себореи обычно происходит быстрее ответа на лечение гирсутизма. Потребность в продолжении лечения должна оцениваться периодически лечащим врачом.

В случае неэффективности или недостаточного эффекта от проводимой терапии:

- при тяжелой степени акне или себореи в течение не менее 6 месяцев или
- при гирсутизме в течение не менее 12 месяцев

следует пересмотреть терапевтический подход.

В случае рецидива симптомов заболевания через несколько недель или месяцев после прекращения приема таблеток, лечение препаратом Диане-35® может быть возобновлено. В случае возобновления приема препарата (после четырехнедельного перерыва и более) следует учитывать повышенный риск венозной тромбоэмболии (см. также разделы «Особые указания» и «С осторожностью»).

Прекращение приема препарата Диане-35®

Прием препарата Диане-35® можно прекратить в любое время. Если женщина не планирует беременность, следует позаботиться о других методах контрацепции. Если планируется беременность, следует просто прекратить прием препарата Диане-35® и подождать естественного менструального кровотечения.

Дополнительная информация для некоторых групп пациенток

У девочек-подростков

Препарат Диане-35® показан только после наступления менархе (установления менструального цикла).

Пациентки в постменопаузе

Не применимо. Препарат Диане-35® не показан после наступления менопаузы.

Пациентки с нарушениями функции печени

Препарат Диане-35® противопоказан женщинам с тяжелыми заболеваниями печени до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму (см. также раздел «Противопоказания»).

Пациентки с нарушениями функции почек

Препарат Диане-35® специально не изучался у пациенток с нарушениями функции почек. Имеющиеся данные не дают основания для коррекции режима дозирования у таких пациенток.

Побочное действие

Наиболее часто описываемыми нежелательными явлениями на фоне приема препарата Диане-35® являются тошнота, боль в животе, повышение массы тела, головная боль, снижение настроения, изменение настроения, боль в молочных железах, нагрубание молочных желез. Они встречаются у ≥ 1 % пациенток.

Существует повышенный риск тромбоэмболии (см. раздел «Особые указания»).

Побочные явления, о которых сообщалось при приеме препарата Диане-35®, но связь которых с приемом препарата не подтверждена и не опровергнута.

Система органов (MedDRA)	**Часто (≥1/100 до <1/10)**	**Нечасто (≥1/1000 до <1/100)**	**Редко (≥1/10000 до <1/1000)**	**Частота неизвестна**
Нарушения со стороны органа зрения			непереносимость контактных линз	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота, боль в животе	рвота, диарея		
Нарушения со стороны иммунной			реакции гиперчувствительности	

103462

системы				
Общие расстройства	увеличение массы тела		снижение массы тела	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		задержка жидкости		
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	мигрень		
Нарушения психики	подавленное настроение, перепады настроения	снижение либидо	увеличение либидо	
Нарушения со стороны половых органов и молочных желез	боль/болезненность в молочных железах, нагрубание молочных желез метроррагия	гипертрофия молочных желез	выделения из влагалища, выделения из молочных желез*	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		сыпь, крапивница, хлоазма	узловатая эритема, мультиформная эритема	
Нарушения со стороны сосудов			тромбоэмболия	повышение артериального давления

*В ходе постмаркетинговых исследований сообщалось о болезненных менструальноподобных кровотечениях и об отсутствии менструальноподобных кровотечений, частоту которых оценить не удалось.

При приёме препарата Диане-35® могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения и/или прорывные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения.

Сообщалось о случаях ухудшения течения эндогенной депрессии и эпилепсии на фоне приема КОК.

Ниже перечислены нежелательные явления с очень низкой частотой или отсроченным развитием симптомов, которые предположительно связаны с приёмом КОК (см. также разделы «Противопоказания», «Особые указания»):

Опухоли

- У женщин, применяющих КОК, очень незначительно повышена частота выявления рака молочной железы. Поскольку рак молочной железы редко встречается у женщин моложе 40 лет, повышение частоты рака у женщин, применяющих КОК, незначительно по отношению к общему риску возникновения рака молочной железы. Причинно-следственная связь с применением КОК не выявлена.
- Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные).

Прочие состояния

- Венозные тромбоэмболические нарушения.
- Артериальные тромбоэмболические нарушения.
- Цереброваскулярные нарушения.
- Повышенный риск панкреатита при применении КОК (женщины с гипертриглицеридемией).
- Артериальная гипертензия.
- Наступление или ухудшение состояний, при которых связь с применением КОК не является неоспоримой: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; образование камней желчного пузыря; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом; рак шейки матки.
- У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека.
- Нарушения функции печени.
- Нарушения толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность.
- Болезнь Крона, язвенный колит.
- Хлоазма.

Взаимодействие

Вследствие взаимодействия других препаратов (индукторов ферментов) с пероральными контрацептивами могут возникать «прорывные» кровотечения и/или

103462

снижение контрацептивного эффекта (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Влияние на данные лабораторного обследования (показатели крови)

Увеличение СОЭ (скорости оседания эритроцитов) может наблюдаться без наличия какого-либо заболевания. Сообщалось о повышении концентрации меди и сывороточного железа в плазме крови, а также о повышении активности щелочной фосфатазы лейкоцитов.

Прочие метаболические функции

В редких случаях могут возникать нарушения метаболизма фолиевой кислоты и триптофана.

Передозировка

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось. Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота и кровотечение «отмены». Последние могут возникать у девочек, не достигших возраста менархе, при приеме препарата по неосторожности. Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При применении сопутствующих препаратов следует консультировать женщину для выявления потенциальных взаимодействий.

Влияние других лекарственных средств на препарат Диане-35®

Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта.

Индукция микросомальных ферментов печени может наблюдаться уже через несколько дней совместного применения. Максимальная индукция микросомальных ферментов печени обычно наблюдается в течение нескольких недель. После отмены препарата индукция микросомальных ферментов печени может сохраняться в течение 4 недель.

Женщинам, которые получают лечение такими препаратами в дополнение к препарату Диане-35®, рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции или выбрать иной негормональный метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует

103462

использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов, а также в течение 28 дней после их отмены. Если применение препаратов-индукторов продолжается дольше, чем цикл приема таблеток препарата Диане-35®, следует начать прием таблеток препарата Диане-35® из новой упаковки без обычного перерыва.

- *Вещества, увеличивающие клиренс препарата Диане-35® (ослабляющие эффективность путем индукции ферментов):*

фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой продырявленный.

- *Вещества с различным влиянием на клиренс препарата Диане-35®*

При совместном применении с препаратом Диане-35® многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклиозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогена или прогестагена в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо.

- *Вещества, снижающие клиренс препарата Диане-35® (ингибиторы ферментов)*

Сильные и умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как азольные антимикотики (например, итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повышать плазменные концентрации эстрогена или прогестагена, или их обоих.

Было показано, что эторикоксиб в дозах 60 и 120 мг/сутки при совместном приеме с КОК, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола, повышает концентрацию этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4 и 1,6 раза, соответственно.

- *Влияние комбинаций эстрогена и прогестагена на другие лекарственные препараты*

Комбинации эстрогена и прогестагена (к которым относится препарат Диане-35®) могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме крови и тканях.

In vitro этинилэстрадиол является обратимым ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также необратимым ингибитором CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2. В клинических исследованиях назначение гормонального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол, не приводило к какому-либо повышению или приводило лишь к

103462

слабому повышению концентраций субстратов CYP3A4 в плазме крови (например, мидазолама), в то время как концентрации субстратов CYP1A2 в плазме крови могут возрастать слабо (например, теофиллин) или умеренно (например, мелатонин и тизанидин).

- *Фармакодинамические взаимодействия*

Было показано, что совместное применение этинилэстрадиол-содержащих препаратов и противовирусных препаратов прямого действия, содержащих омбитасвир, паритапревир, дасабувир или их комбинацию, выявляется повышением концентрации АЛТ (аланинаминотрансферазы) более чем в 20 раз по сравнению с верхней границей нормы у здоровых и инфицированных вирусом гепатита С женщин (см. раздел «Противопоказания»).

- *Другие формы взаимодействия*

Применение таких препаратов, как препарат Диане-35®, может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая биохимические параметры печени, функцию щитовидной железы, функцию надпочечников и почек, концентрацию протеинов в плазме крови (например, глобулина, связывающего кортикостероиды, фракцию липидов/липопротеидов), параметры коагуляции и фибринолиза, углеводный обмен. Эти изменения, как правило, остаются в пределах нормальных физиологических значений.

Особые указания

Препарат Диане-35® не следует применять только с целью контрацепции. С целью контрацепции препарат можно применять только у женщин с андрогензависимыми заболеваниями.

Препарат Диане-35® содержит прогестаген ципротерона ацетат и эстроген этинилэстрадиол и применяется на протяжении 21 дня месячного цикла. Препарат имеет состав, сходный с другими КОК.

Клинический опыт и эпидемиологические данные в отношении комбинации эстрогена и прогестагена, такой как препарат Диане-35®, преимущественно связаны с КОК. Поэтому следующие указания, связанные с применением КОК, также применимы к препарату Диане-35®.

Если какие-либо из состояний/заболеваний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и

103462

ожидаемую пользу лечения препаратом Диане-35® в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих состояний, заболеваний или факторов риска, женщина должна проконсультироваться со своим врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата.

- *Заболевания сердечно-сосудистой системы*

Имеются данные о повышении частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения) при приёме КОК. Данные заболевания встречаются редко.

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск присутствует после первоначального применения КОК или возобновления применения одного и того же или разных КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более).

Данные крупного проспективного исследования с участием 3 групп пациенток показывают, что этот повышенный риск присутствует, в основном, в течение первых 3 месяцев.

Результаты эпидемиологических исследований показали, что частота возникновения ВТЭ при применении препарата Диане-35® в 1,5-2 раза выше, чем при применении КОК, содержащих левоноргестрел, и процент рисков при применении препарата Диане-35® может быть сопоставим с процентом рисков при применении КОК, содержащих дезогестрел, гестоден, дроспиренон.

Общий риск ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные КОК (< 50 мкг этинилэстрадиола) в два-три раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают КОК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах.

ВТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу (в 1-2 % случаев).

ВТЭ, проявляющаяся в виде тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии, может произойти при применении любых КОК.

Крайне редко при применении КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, сосудов мозга или сетчатки глаза.

103462

Симптомы тромбоза глубоких вен включают: односторонний отек нижней конечности или отек вдоль вены на нижней конечности, боль или болезненность в нижней конечности только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной нижней конечности, покраснение или изменение окраски кожных покровов на нижней конечности.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии: внезапная необъяснимая одышка или учащенное дыхание; внезапный кашель, в том числе с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других более часто встречающихся и менее тяжелых состояний/заболеваний (например, инфекции дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта состоят в следующем: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, дезориентация и дизартрия; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с приступом судорог или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отек и незначительная синюшность конечностей, «острый» живот.

Симптомы инфаркта миокарда включают: боль, дискомфорт, сдавливание, тяжесть, чувство сжатия или распирания груди или за грудиной, с иррадиацией в спину, челюсть, левую верхнюю конечность, область эпигастрия; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение.

Артериальная тромбоэмболия может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу.

У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из них (например, осложненные заболевания клапанного аппарата сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия, обширные хирургические вмешательства с длительной иммобилизацией и др.) следует рассматривать возможность их взаимоусиления. В подобных случаях суммарное значение имеющихся факторов риска

103462

повышается. В этом случае прием препарата Диане-35® противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии или цереброваскулярных нарушений повышается:

- с возрастом;
- у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск в дальнейшем повышается, особенно у женщин старше 35 лет);

при наличии:

- заболеваний сосудов головного мозга или коронарных артерий сердца;
- семейного анамнеза (т.е. венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в возрасте менее 50 лет); в случае наследственной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КОК;
- ожирения (индекс массы тела 30 кг/м^2 и более);
- подострого бактериального эндокардита;
- дислипопротеинемии;
- артериальной гипертензии;
- мигрени;
- заболеваний клапанов сердца;
- фибрилляции предсердий;
- длительной иммобилизации в случаях: больших хирургических операций, любой операции на нижних конечностях или обширной травмы. В этих ситуациях необходимо прекратить прием препарата Диане-35® (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации.

Следует учитывать повышенный риск тромбоэмболий в послеродовом периоде.

Существует вероятность того, что среди женщин, применяющих препарат Диане-35®, могут быть пациентки с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, связанным с синдромом поликистозных яичников.

Нарушения кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.

103462

Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения препарата Диане-35® (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) является основанием для немедленного прекращения приема препарата.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу относится следующее: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, недостаточность антитромбина III, недостаточность протеина С, недостаточность протеина S, антитела к фосфолипидам (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт).

При оценке соотношения польза/риск следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза и что риск, связанный с беременностью, выше риска, связанного с приемом низкодозированных КОК (<0,05 мг этинилэстрадиола).

- *Опухоли*

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК. Связь с приемом КОК не доказана. Остается спорным вопрос, в какой степени эти находки связаны со скринингом патологии шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть обусловлено не только более ранней диагностикой рака молочной железы у женщин, применяющих КОК, но и биологическим действием половых гормонов или сочетанием этих двух факторов. У женщин, когда-либо применявших КОК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

103462

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких – злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. Это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза в случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения.

Злокачественные опухоли могут оказаться жизнеугрожающими или привести к летальному исходу.

- *Другие состояния*

У женщин с гипертриглицеридемией во время приема КОК (при наличии этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита.

Несмотря на то, что небольшое повышение артериального давления было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение (выше 140/90 мм рт. ст.) отмечалось редко. Тем не менее, если во время приема КОК повышение артериального давления принимает стойкий характер, следует отменить эти препараты и начать лечение артериальной гипертензии. Прием КОК может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения артериального давления.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема КОК должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены КОК до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся в норму. Рецидив

103462

холестатической желтухи, которая развилась впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КОК.

Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, как правило, коррекции режима дозирования гипогликемических препаратов у больных с сахарным диабетом, применяющих низкодозированные КОК (<0,05 мг этинилэстрадиола), не требуется. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом во время приема КОК должны тщательно наблюдаться.

Если у женщины, страдающей гирсутизмом, симптомы возникли недавно или выражены в значительной степени, должен быть проведен дифференциальный диагноз с целью выявления возможной причины заболевания (андрогенпродуцирующая опухоль, дефицит ферментов надпочечников).

Лабораторные тесты

Прием КОК может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, уровень транспортных белков в плазме, показатели углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений.

Снижение эффективности

Контрацептивная эффективность препарата Диане-35® может быть снижена в следующих случаях: при пропуске таблеток, желудочно-кишечных расстройствах или в результате лекарственного взаимодействия.

Изменение характера менструальноподобных кровотечений

На фоне приема КОК могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения и/или прорывные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

103462

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток может не развиться кровотечение «отмены». Если КОК принимались согласно указаниям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если до этого КОК принимались нерегулярно или если отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», до продолжения приема препарата должна быть исключена беременность.

Медицинские осмотры

Перед началом применения препарата Диане-35® женщине рекомендуется пройти тщательное общемедицинское и гинекологическое обследование (включая обследование молочных желез и цитологическое исследование эпителия шейки матки), исключить беременность. Кроме того, следует исключить нарушения системы свертывания крови.

В случае длительного применения препарата необходимо регулярно (примерно каждые 6 месяцев) проводить контрольные обследования.

Следует предупредить женщину, что препарат Диане-35® не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем!

Состояния, требующие консультации врача

• Какие-либо изменения в состоянии здоровья, особенно возникновение состояний, перечисленных в разделах «Противопоказания» и «Применение с осторожностью»;

• Локальное уплотнение в молочной железе;

• Одновременный прием других лекарственных препаратов (см. также «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);

• Если ожидается длительная неподвижность (например, на нижнюю конечность наложен гипс), планируется госпитализация или операция (по крайней мере, за 4 недели до предполагаемой операции);

• Необычно сильное кровотечение из влагалища;

• Пропущена таблетка в первую неделю приёма препарата и был половой контакт за семь или менее дней до этого;

• Отсутствие очередного менструальноподобного кровотечения два раза подряд или подозрение на беременность (не следует начинать приём таблеток из следующей упаковки до консультации с врачом).

103462

Женщина должна прекратить приём таблеток и немедленно проконсультироваться с врачом, если имеются возможные признаки тромбоза.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Не выявлено.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 2 мг + 0,035 мг. По 21 таблетке в блистер из ПВХ и алюминиевой фольги. Блистер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет. Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Байер Фарма АГ, Мюллерштрассе 178, 13353 Берлин, Германия

Bayer Pharma AG, Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany

Производитель:

Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Деберайнерштрассе, 20, Д-99427 Веймар, Германия

Bayer Weimar GmbH & Co. KG, Germany

Dobereinerstrasse 20, D-99427 Weimar, Germany

103462

За дополнительной информацией и с претензиями обращаться по адресу:

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

Тел.: +7 (495) 231 12 00

Факс: +7 (495) 231 12 02

www.bayer.ru

Руководитель по управлению
регуляторной политикой

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «БАЙЕР» * ОГРН 1027739373903 * МОСКВА *
АО «БАЙЕР»
AO BAYER

Сычева Е.И.

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1