

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диане 35 0,035 mg/2,0 mg обвити таблетки
Diane 35 0,035 mg/2,0 mg coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

21 съдържащи хормон бежови обвити таблетки:
Всяка таблетка съдържа 0,035 mg етинилестрадиол (*ethinylestradiol*) и 2,0 mg ципротеронов ацетат (*cyproterone acetate*).

Помошно(и) вещество(а) с известно действие: лактоза монохидрат 31,115 mg и захароза 19,371 mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка

Таблетките са бежови на цвят, обвити, кръгли с конвексни повърхности.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕ	
Кратка характеристика на продукта - Прилож	
Към Рег. №	20000493
Разрешение №	BG/МА/MP-52703/15-12-2020
Одобрение №	МА 35988 / 1.8.-08-2022

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на умерено до тежко акне, свързано с чувствителност към андрогени (със или без себорея) и/или хирзутизъм при жени в репродуктивна възраст.

За лечение на акне Диане 35 трябва да се използва само след като локалната терапия или лечението със системни антибиотици са били неуспешни.

Тъй като Диане 35 е също и хормонален контрацептив, той не трябва да се използва в комбинация с други хормонални контрацептиви (вж. точка 4.3).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Как да приемате Диане 35

Диане 35 трябва да се приема редовно, за да се постигне терапевтичния ефект и желаната контрацептивна защита. Използваната преди това хормонална контрацепция трябва да бъде преустановена. Схемата за дозиране на Диане 35 е подобна на обичайната схема за прием на повечето комбинирани перорални контрацептиви. Ето защо трябва да се спазват същите правила за приложение. Когато се приемат правилно, комбинирания перорални контрацептиви имат честота на неуспех на метода приблизително 1 % годишно. Нередовният прием на Диане 35 може да предизвика интерменструално кървене и да намали лечебния и контрацептивен ефект.

Таблетките трябва да се вземат в последователността, която е посочена върху опаковката, всеки ден по едно и също време с малко количество течност. Приема се по 1 таблетка дневно 21 последователни дни. След 7 дни, в които не се взимат таблетките се започва следващата опаковка. Поради спиране приема на таблетки в тези дни обикновено се появява отпадно кървене. То започва на 2-3 ден след последната обвита таблетка и може да не е свършило преди започване на следващата опаковка.



Как да започнем употребата на Диане 35

- *Преди това не е използван хормонален контрацептивен метод (в предишния месец)*

Приемът на таблетки трябва да започне от първия ден на естествения цикъл (т.е първия ден на менструалното кървене). Възможно е да се започне от 2-5 ден, но по време на първия цикъл трябва да се използва допълнителен бариерен метод за предпазване от бременност в първите 7 дни от приема на таблетките.

- *Преминаване от други комбинирани хормонални контрацептиви (комбинирани перорални контрацептиви, КОК), вагинален пръстен или трансдермален пластир*

Пациентката трябва да започне приема на Диане 35 за предпочитане в деня след последната хормон-съдържаща таблетка от предишният КОК и най-късно в деня след обичайния интервал без прием на таблетки или с прием на таблетки, които не съдържат хормон от предишният КОК. В случай, че пациентката е използвала вагинален пръстен или трансдермален пластир, тя трябва да започне да приема Диане 35, за предпочитане в деня на отстраняването на последния пръстен или пластир от опаковката, предназначена за един цикъл, но не по-късно от деня на следващо планирано приложение.

- *Преминаване от съдържащ само прогестоген метод (минитаблетки, инжекции, имплантати) или от прогестоген освобождаваща интраутеринна система (IUS)*

Пациентката може да премине, в който и да е ден от приема на минитаблетките (от имплантата или от IUS в деня на отстраняването им, от инжекцията в деня, в който е трябвало да се постави следващата инжекция), но във всички случаи трябва да се използва допълнително друг бариерен метод в първите 7 дни от приема на таблетките.

- *След аборт в първото тримесечие на бременността*

Пациентката може да започне приема на таблетки веднага. В такъв случай тя не се нуждае от допълнителни контрацептивни мерки.

- *След раждане или аборт във второто тримесечие*

За кърмачки вж точка 4.6 „Бременност и кърмене“.

Пациентките трябва да започнат приема на 21-ия до 28-ия ден след раждането или аборта. Ако започне приема по-късно, жената трябва да бъде посъветвана да използва друг бариерен метод през първите 7 дни от приема на таблетките. Въпреки това, ако вече е имало сношение, трябва да се изключи бременност преди започване на употребата на Диане 35 или да се изчака до първия менструален цикъл.

Пропускане прием на таблетки

Ако пациентката е закъсняла с по-малко от 12 часа, контрацептивната защита не отслабва. Тя трябва да вземе таблетката веднага щом си спомни и да продължи приема на оставащите таблетки в обичайното време.

Ако е закъсняла повече от 12 часа, контрацептивната защита може да отслабне. В такъв случай са валидни следните основни правила:

1. Приемът на таблетки може да се прекратява за не повече от 7 дни;
2. Необходими са 7 последователни дни на прием, за да се постигне необходимата супресия на хипоталамо-хипофизо-овариалната ос.



В зависимост от тези правила се дават следните съвети за ежедневната практика:

- *Първа седмица*

Жената трябва да вземе последната пропусната таблетка веднага щом си спомни, дори това да означава да вземе 2 таблетки наведнъж. След това приемът продължава в обичайното време. Освен това, трябва да се използва бариерен метод, например презерватив през следващите 7 дни. Ако е имало сношение в предишните 7 дни, трябва да се има предвид възможността за забременяване. Рискът е толкова по-голям, колкото повече таблетки са пропуснати и когато дните, в които са пропуснати са близо до редовния интервал, в който не се вземат таблетките.

- *Втора седмица*

Жената трябва да вземе последната пропусната таблетка веднага щом си спомни, дори това да означава да вземе 2 таблетки наведнъж. След това приемът продължава в обичайното време. Ако тя е взимала правилно таблетките през 7-те дни преди първата пропусната таблетка, не е необходимо да се използват други контрацептивни методи. Обаче, ако не е така или ако е пропуснала повече от 1 таблетка, трябва да бъде посъветвана да вземе допълнителни мерки в следващите 7 дни.

- *Трета седмица*

Рискът от намаляване ефективността е много висок поради близостта до интервала от време, през който не се вземат таблетките. Все пак, чрез адаптиране на схемата на приема, може да се предотврати намалената контрацептивна защита. Чрез спазване на една от двете опции не е необходима употребата на допълнителни контрацептивни мерки, ако всичките 7 дни преди първата пропусната таблетка жената е приела правилно всички таблетки. Ако обаче не е така трябва да бъде посъветвана да спази първата опция и същевременно да използва и допълнителни предпазни мерки в следващите 7 дни.

1. Пациентката трябва да вземе последната пропусната таблетка веднага щом си спомни, дори това да означава да вземе 2 таблетки наведнъж. След това приемът трябва да продължи в обичайното време. Щом тази опаковка свърши, веднага се започва следващата, без интервал между тях. В този случай жената ще получи редовно кървене в края на втората опаковка, но може да има зацапващо или пробивно кървене в дните, в които приема таблетките.
2. Жената също може да бъде посъветвана да прекрати приема на таблетки от тази опаковка. След това не трябва да се вземат таблетки до 7 дни, включително деня в който е пропуснала таблетката и после да започне нова опаковка.

Ако жената е пропуснала таблетки и не получи кървене в първия нормален интервал без прием на таблетки, трябва да се мисли за забременяване.

Съвети в случай на гастро-интестинални смущения

В случай на тежки гастро-интестинални смущения, абсорбцията може да не е пълна и да трябва да се вземат допълнителни контрацептивни мерки.

Ако повръщането е 3-4 часа след приема на таблетката, се прилага съвета, който се отнася за пропуснати таблетки, както е дадено в част "*Пропускане прием на таблетки*". Ако жената не иска да промени нормалната схема на прием на таблетките, тя може да вземе необходимата извънредна таблетка (таблетки от друга опаковка).

Продължителност на употреба



Продължителността на употреба зависи от тежестта, симптомите на андрогенизация и отговора на лечението. Обикновено, лечението продължава няколко месеца. Акне и себорея обикновено се повлияват по-рано от хирзутизъм.

Времето до облекчаването на симптомите е най-малко три месеца. Необходимостта от продължаване на лечението трябва да се оценява периодично от лекуващия лекар.

Препоръчително е Диане 35 да се взима поне още 3-4 цикъла след отзвучаване на симптомите. Щом се появи рецидив, седмици или месеци след прекратяване на употребата, лечението с Диане 35 може да се възобнови. В случай на подновяване на приема на Диане 35 (след четириседмичен или по-голям период свободен от прием на таблетки) трябва да се има предвид повишеният риск от поява на ВТЕ (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Допълнителна информация за специални групи пациенти

Педиатрична популация

Диане 35 се прилага само след менархе.

Пациенти в старческа възраст

Неприложимо. Диане 35 не е показан след менопауза.

Пациенти с чернодробни увреждания

Диане 35 е противопоказан при жени с тежки чернодробни заболявания, при които функционалните чернодробни показатели не са се нормализирали. Вижте също точка 4.3 Противопоказания.

Пациенти с бъбречни увреждания

Не са правени специални проучвания на Диане 35 при пациенти с бъбречни увреждания. Наличните данни не предполагат промяна на лечението при тази група пациенти.

Начин на приложение

Перорално приложение

4.3. Противопоказания

Комбинираните перорални контрацептиви (КОК), съдържащи естроген/прогестерон не трябва да се използват при състоянията или обстоятелствата, изброени по-долу. Ако някое от тях се появи за пръв път по време на употреба на КОК, тя трябва незабавно да се прекрати.

- Едновременна употреба с друго хормонално контрацептивно средство (вж. точка 4)
- Настояща или минала венозна тромбоза (дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия)
- Настояща или минала артериална тромбоза (напр. инфаркт на миокарда) или продромални състояния (напр. стенокардия и преходен исхемичен пристъп).
- Наличие или анамнеза за мозъчно-съдов инцидент
- Наличие на тежки или множествени рискови фактори за развитие на венозна или артериална тромбоза (вж. точка 4.4) като:
 - захарен диабет със съдови симптоми
 - тежка хипертония
 - тежка дислипидемия
- Наследствено или придобито предразположение към венозна и артериална тромбоза, като напр. резистентност към активирани протеин С (APC), дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S, хиперхомоцистеинемия, антифосфолипидни антитела (антикардиолипин антитела, лупус антикоагулант).
- Анамнеза за мигрена с фокални неврологични симптоми;



- Тежко чернодробно заболяване или такова прекарано в миналото, при което функционалните чернодробни показатели не са се нормализирали;
- Наличие или анамнеза за тумори на черния дроб (доброкачествени или злокачествени);
- Известни или подозирани повлияни от половите стероиди злокачествени състояния (например на гениталиите или на гърдата);
- Недиагностицирано вагинално кървене;
- Известна или подозирана бременност;
- Кърмене;
- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Диане 35 не трябва да се използва от мъже.

Диане 35 е противопоказан за едновременна употреба с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир или лекарствени продукти, съдържащи глекапревир/пибрентасвир (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Диане 35 се състои от прогестогена ципротеронов ацетат и естрогена етинилестрадиол и се прилага в продължение на 21 дни от месечния цикъл. Той има състав, подобен на този на комбинирани перорални контрацептиви (КОК).

Продължителност на употреба

Времето до отзвучаване на симптомите е най-малко три месеца. Необходимостта от продължаване на лечението трябва да се оценява периодично от лекуващия лекар (вж. точка 4.2).

Клиничният и епидемиологичен опит с комбинациите естроген/прогестоген подобни на Диане 35 се базира на комбинирани перорални контрацептиви (КОК). Затова предупрежденията, свързани с употребата на КОК, важат и за Диане 35.

Менингиом

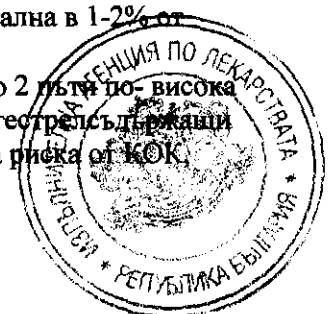
Съобщава се за поява на менингиом (единичен или множествен) във връзка с употребата на ципротеронов ацетат, предимно в дози 25 mg и по-високи и за продължителен период (вж. точка 5.1). Ако пациент е диагностициран с менингиом, всяко лечение, включващо ципротерон, включително Диане 35, трябва да се спре като предпазна мярка.

Предупреждения

Ако е налице някое от състоянията/риските фактори, изброени по-долу, трябва да се прецени ползата от употребата на Диане 35 спрямо възможните рискове за всяка жена и да се обсъди с нея преди тя да реши да започне да използва Диане 35. В случай на влошаване, изостряне или първа поява на тези състояния или рискови фактори, жената трябва да се свърже с лекаря си. Той трябва да реши дали употребата на Диане 35 трябва да се прекрати.

Циркулаторни нарушения

- Употребата на Диане 35 носи повишен риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ) в сравнение с неизползването му. Допълнителният риск от ВТЕ е най-висок през първата година на употреба на Диане 35 или при подновяване или преминаване към лечение след интервал без таблетки от поне един месец. Венозната тромбоемболия може да бъде фатална в 1-2% от случаите.
- Епидемиологичните изследвания са показали, че честотата на ВТЕ е 1,5 до 2 пъти по-висока при жените, използващи Диане 35, в сравнение с тези, приемащи левоноргестрел/етинолвестрал комбинирани перорални контрацептиви (КОК) и може да бъде подобен на риска от КОК, съдържащи дезогестрел/гестоден/дроспиренон.



- Има вероятност групата потребители, използващи Диане 35, да включва пациентки с вътрешно присъщ повишен сърдечно-съдов риск както при поликистичен овариален синдром.
- Епидемиологичните проучвания също показват връзка между употребата на хормонални контрацептиви и повишен риск от артериален тромбоемболизъм (миокарден инфаркт, преходен исхемичен пристъп).
- Извънредно редки са съобщенията за тромбоза в други кръвоносни съдове, например чернодробни, мезентериални, бъбречни, церебрални или в ретинални вени и артерии, при жени, използващи хормонални контрацептивни средства.
- Симптомите на венозна или артериална тромбоза или на мозъчно-съдов инцидент могат да включват: необичайна едностранна болка в крака и/или подуване, внезапна силна болка в областта на гръдния кош, със или без ирадиация към лявата ръка; внезапен задух; внезапна поява на кашлица; всяко необичайно, силно, продължително главоболие; внезапна частична или пълна загуба на зрение; диплопия; неясен говор или афазия; световъртеж; колапс със или без фокални гърчове; слабост или силно изразено изтръпване, внезапно засягащо едната страна или част от тялото; моторни нарушения; "остър" корем
- Рискът от венозна тромбоемболия се увеличава с:
 - напредване на възрастта;
 - пушене (рискът допълнително нараства при употреба на повече цигари и увеличение на възрастта, особено при жени над 35 г. Жените над 35-годишна възраст трябва настойчиво да бъдат посъветвани да не пушат, ако искат да използват Диане 35);
 - положителна фамилна анамнеза (напр. венозна тромбоемболия при брат, сестра или родител в относително ранна възраст). Ако се подозира наличие на наследствено предразположение, жената трябва да бъде насочена към специалист за съвет, преди да се вземе решение за употреба на хормонални контрацептивни средства;
 - продължително обездвижване, големи операции, операции на долните крайници или тежки травми. В тези случаи се препоръчва да се прекрати употребата на КОК (в случай на планирана операция поне четири седмици преди датата) и да не се започва отново до 2 седмици след пълното възстановяване на движението. Трябва да се има предвид прилагане на антитромботично лечение, ако употребата на Диане 35 не е била преустановена предварително,
 - затлъстяване (индекс на телесната маса над 30 kg/m²).

Артериалните тромбоемболични събития може да бъдат животозастрашаващи или да имат фатален изход. Потенциалът за повишен синергичен риск от тромбоза трябва да се има предвид при жени с комбинация от рискови фактори или с по-голяма тежест на някой отделен рисков фактор. Този повишен риск може да е по-голям от обикновения кумулативен риск от факторите. Диане 35 не трябва да се предписва при отрицателна оценка на съотношението риск-полза (виж Противопоказания").

- Рискът от артериални тромбоемболични усложнения или мозъчно-съдов инцидент се увеличава с:
 - напредване на възрастта;
 - пушене (рискът допълнително нараства при употреба на повече цигари и увеличение на възрастта, особено при жени над 35 г. Жените над 35-годишна възраст трябва настойчиво да бъдат посъветвани да не пушат, ако искат да използват Диане 35);
 - дислипипотеинемия;
 - затлъстяване (индекс на телесната маса над 30 kg/m²).
 - хипертония;
 - мигрена;
 - клапна болест на сърцето;
 - предсърдно мъждене;
 - положителна фамилна анамнеза (напр. артериална тромбоза при брат, сестра или родител в относително ранна възраст). Ако се подозира наличие на наследствено



предразположение, жената трябва да бъде насочена към специалист за съвет, преди да се вземе решение за употреба на хормонални контрацептивни средства.

- Други медицински състояния, свързани с нежелани циркулаторни събития, включват захарен диабет, системен лупус еритематозус, хемолитичен уремичен синдром, хронично възпаление на дебелото черво (болест на Crohn или улцерозен колит) и сърповидно-клетъчна анемия.
- Трябва да се има предвид увеличения риск от тромбоемболия в пuerпериума (за информация относно "Бременност и кърмене" вж. точка 4.6).
- Увеличение на честотата или тежестта на мигрената по време на употреба на Диане 35 (което може да е признак на цереброваскуларен инцидент) може да бъде причина за незабавно прекратяване употребата на Диане 35.

Жените, които използват Диане 35, следва изрично да бъдат инструктирани да се свържат със своя лекар в случай на възможни симптоми на тромбоза. В случай на подозирана или потвърдена тромбоза, употребата на Диане 35 трябва да се преустанови. Необходимо е да се започне адекватна контрацепция, поради тератогенните ефекти на антикоагулантната терапия (кумаринови продукти).

- Тумори

Най-важният рисков фактор за рак на шийката на матката е наличие на повтаряща се HPV инфекция. Някои епидемиологични проучвания сочат, че продължителната употреба на КОК може да допринесе за увеличаване на риска, но те продължават да са противоречиви по отношение на степента, до която тази находка може да се дължи на придружаващи фактори като цервикален скрининг и сексуално поведение, включващо употреба на бариерна контрацепция.

Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че съществува леко увеличен относителен риск ($RR = 1,24$) за установяване на рак на гърдата при жени, използващи КОК. Рискът постепенно изчезва в продължение на 10 години след прекратяване употребата на КОК. Тъй като рак на гърдата се среща рядко при жени под 40 години, увеличения брой на диагноза рак на гърдата при жени, употребяващи или употребявали КОК, сравнение с общия риск от рак на гърдата. Тези проучвания не дават доказателство за причинна връзка. Наблюдаваното увеличение на риска може да се дължи на по-ранна диагноза рак на гърдата при жени използващи КОК, на биологичните ефекти на КОК или на комбинация от двете. Ракът на гърдата, диагностициран при употребяващите КОК в ранен стадий отколкото този, диагностициран при жени, които никога не са използвали КОК.

В редки случаи при употреба на КОК се наблюдават доброкачествени тумори на черния дроб, а в още по-редки случаи злокачествени. В изолирани случаи тези тумори са причинили животозастрашаващи интраабдоминални хеморагии. При диференциална диагноза трябва да се мисли за чернодробен тумор, когато при жени, приемащи КОК се появят силни болки в горната част на корема, увеличение на черния дроб или признаци на интраабдоминална хеморагия.

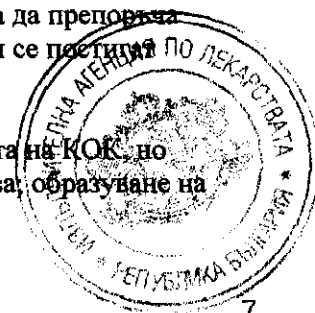
Злокачествените заболявания може да бъдат животозастрашаващи или да имат фатален изход.

- Други състояния

Жените с хипертриглицеридемия или с фамилна обремененост са с повишен риск от поява на панкреатит, когато употребяват КОК.

Въпреки че при някои жени, приемащи КОК или Диане 35 има съобщения за повишени стойности на кръвното налягане, клинично значимите повишения се редки. Все пак, ако по време на употреба на КОК се развие продължителна клинично значима хипертония, лекарят трябва да препоръча прекъсване на КОК и да лекува хипертонията. Ако с антихипертензивна терапия се постигнат нормални стойности, употребата на КОК може да се възобнови.

Следните състояния са свързани или се влошават при бременност или употребата на КОК, но връзката им с КОК не е доказана: жълтеница и/или пруритус, свързан с холестазата, образуване на



жлъчни камъни; порфирия; системен лупус еритематозус; хемолитичен уремичен синдром; хорей на Sydenham; гестационен херпес; загуба на слуха, свързана с отосклероза.

При жени с наследствен ангиоедем, екзогенните естрогени могат да предизвикат или обострят симптомите на ангиоедем.

При остри или хронични чернодробни функционални смущения може да се наложи прекратяване употребата на КОК, докато се нормализират чернодробните проби. Рецидив на холестатична жълтеница, която за пръв път се е появила по време на бременност или при предишна употреба на полови хормони също налага да се прекрати употребата на КОК.

Въпреки че КОК може да оказват ефект върху периферната резистентност на инсулин и глюкозния толеранс, няма доказателства за необходимост от промяна на терапевтичния режим при диабетички, използващи ниско-дозови КОК (съдържащи < 0,05 mg етинилестрадиол). Все пак диабетичките трябва внимателно да се наблюдават, докато приемат КОК.

При употреба на КОК се съобщава за влошаване на ендогенна депресия, епилепсия, на болест на Крон и улцерозен колит.

Добре известни нежелани реакции при употребата на хормонални контрацептиви са депресивно настроение и депресия (вж. точка 4.8). Депресията може да бъде сериозна и е добре известен рисков фактор за суицидно поведение и самоубийство. Жените трябва да бъдат съветвани да се свържат с лекаря си в случай на промени в настроението и депресивни симптоми, включително и скоро след започване на лечението

Понякога може да се появи хлоазма, най-вече при жените, които имат анамнеза за хлоазма. Жените с предразположение към хлоазма трябва да избягват излагане на слънце или ултравиолетово облъчване, докато използват КОК.

Ако при жени, страдащи от хирзутизъм, внезапно се развият или се увеличат симптомите, причините за състоянието им (андроген-продуциращ тумор, надбъбречен ензимен дефект) трябва да бъдат изяснени чрез диференциално диагностициране.

Всяка обвита таблетка от този лекарствен продукт съдържа 31,115 mg лактоза монохидрат и 19,371 mg захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, галактозна непоносимост, пълна лактазна недостатъчност, глюкозо-галактозна малабсорбция, които са на диета без лактоза, трябва да имат това предвид.

Повишаване на АЛАТ

По време на клинични проучвания при пациенти с хепатит С вирусни (hepatitis C virus, HCV) инфекции, лекувани с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир със или без рибавирин, се наблюдава значително повишение на трансaminaзите (АЛАТ) повече от 5 пъти над горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN), което се случва значително по-често при жени, употребяващи лекарства, съдържащи етинилестрадиол, такива като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК). В допълнение, също и при пациенти, лекувани с глекапревир/пибрентасвир, повишаване на АЛАТ е наблюдавано при жени, използващи лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като КХК (вж. Точки 4.3 и 4.5).

Медицински прегледи/консултация

Преди започване употреба на Диане 35 или преди възстановяването на приема, трябва да се вземе пълна анамнеза и да се извърши пълен преглед с оглед противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията (вж. точка 4.4), който трябва да се провежда периодично. Периодичният медицински преглед е от значение поради противопоказанията (например преходен исхемичен



пристъп и др.) или рисковите фактори (случаи на венозна или артериална тромбоза в семейството), които могат да се появят за пръв път по време на използване на Диане 35. Честотата и естеството на тези прегледи трябва да се основава на добре установената практика и да се адаптира към отделния случай, но най-общо трябва да се обръща внимание на кръвното налягане, гърдите, органите в коремната област и таза, като се включва цервикално цитологично изследване.

Жените трябва да бъдат предупредени, че оралните контрацептиви като Диане 35 не предпазват от HIV инфекции (СПИН) и от други болести, които се предават по полов път.

Намалена ефективност

Контрацептивният ефект на Диане 35 може да се влоши в случаи например на пропускане прием на таблетки (вж. точка 4.2 *Пропускане прием на таблетки*), гастро-интестинални нарушения (вж. точка 4.2 *Съвети в случай на гастро-интестинални смущения*) по време на употребата на таблетките или едновременно прилагане с други лекарствени продукти (вж. точка 4.5 *Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие*).

Влошен контрол на цикъла

При естроген/прогестоген КОК може да се появи нередовно кървене (зацапващо или пробивно кървене), особено в първите месеци на употреба. Затова оценка на всяко нередовно кървене има смисъл едва след адаптационния интервал от около 3 цикъла.

Ако нередовното кървене персистира или се появи след редовни цикли, трябва да се търсят причини, несвързани с хормоните и да се предприемат подходящи диагностични мерки, за да се изключи злокачественост или бременност. Може да се наложи и кюретаж.

При някои жени след интервала, в който не се взимат таблетки, не се появява менструално кървене. Ако КОК е използван според указанията, описани в точка 4.2 *Дозировка и начин на приложение*, малко вероятно е жената да е бременна. Въпреки това, ако указанията не са спазени преди първото липсващо редовно кръвотечение или ако 2 пъти не се появи такова кръвотечение, трябва да се изключи възможна бременност преди да се продължи използването на КОК.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Забележка: Следва да се направи справка с лекарствената информация за прилаганите едновременно лекарства, за да се установи възможността за евентуални взаимодействия.

Контрол

Ензимна индукция може да се наблюдава след няколко дни лечение. Обикновено максималната ензимна индукция протича в рамките на няколко седмици. След спиране на лекарствената терапия ензимната индукция може да продължи до около 4 седмици.

Ефекти на други лекарства върху Диане 35

Може да възникнат взаимодействия с други лекарства, които индуцират микрозомални ензими, и това може да доведе до повишен клирънс на половите хормони, водещ до поява на кървене и/или намалена контрацептивна защита.

Ензимната индукция вече може да се наблюдава след няколко дни от лечението. Максималната индукция на ензимите обикновено се наблюдава в рамките на няколко седмици. След спиране на лекарствената терапия ензимната индукция може да бъде поддържана в продължение на около 4 седмици.



Жени, лекуващи се с някои от тези лекарствени продукти, трябва временно да използват допълнително с Диане 35 и бариерен метод или да изберат друг метод на контрацепция. Трябва да се използва бариерен метод за контрацепция по време на едновременното приложение на лекарството и 28 дни след спирането му. Ако периода, по време на който е използван бариерен метод продължи и след приключване на таблетките от опаковката Диане 35, следващата опаковка трябва да бъде започната без обичайния период без прием на таблетки.

Вещества, увеличаващи клирънса на Диане 35 (намалена ефикасност на Диане 35 чрез ензимна индукция) напр.

Фенитоин, барбитурати, примидон, карбамазепин, рифампицин, а също така е възможно и окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофулвин и продукти, съдържащи билката жълт кантарион).

Вещества с различен ефект върху клирънса на Диане 35, напр.

При едновременно приложение с Диане 35 много HIV/HCV протеазни инхибитори и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза може да повишат или намалят плазмените концентрации на естрогена или прогестина. Тези промени може да бъдат клинично значими в някои случаи.

Веществата, намаляващи клирънса на комбинирани хормонални контрацептиви, КХК (ензимни инхибитори)

Клиничното значение на потенциалните взаимодействия с ензимните инхибитори остава неизвестно.

Едновременното приложение на силни инхибитори на CYP3A4 може да увеличи плазмените концентрации на естроген или на прогестин, или и на двете.

Доказано е, че дозите на еторикоксиб от 60 до 120 mg дневно повишават плазмените концентрации на етинилестрадиол съответно от 1,4 до 1,6 пъти, когато се приемат едновременно с комбиниран хормонален контрацептив, съдържащ 0,035 mg етинилестрадиол.

Ефекти на естроген/прогестеронните КОК върху другите лекарствени продукти

Естроген/прогестогенните КОК като Диане 35 могат да повлияят метаболизма на други лекарствени продукти. Съответно плазмената и тъканна концентрации могат да бъдат увеличени (например циклоспорин) или намалени (например ламотригин).

Фармакодинамични взаимодействия

Едновременната употреба с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, със или без рибавирин може да увеличи риска от повишаване на АЛАТ (вж. точки 4.3 и 4.4).

По тази причина, употребяващите Диане 35 трябва да преминат към алтернативен метод на контрацепция (напр. контрацепция само с прогестаген или нехормонални методи) преди започване на терапия с този режим на комбинация. Приемът на Диане 35 може да се започне отново 2 седмици след завършване на този комбиниран режим на лечение.

Клиничните данни предполагат, че етинилестрадиол инхибира клирънса на субстратите на CYP1A2, водещи до слабо (например теофилин) или умерено (например тизанидин) повишаване на тяхната плазмена концентрация.

Други форми на взаимодействие

- *Лабораторни тестове*



Употребата на продукти като Диане 35 може да повлияе върху резултатите от някои лабораторни тестове, включително биохимичните параметри на чернодробната, тироидната, надбъбречната и бъбречната функция, плазмената концентрация на протеините, например глобулин свързващ кортикостероиди и липидни/липопротеинни фракции, параметрите на обмяната на въглехидрати и параметри на кръвосъсирването и фибринолизата. Промените обикновено са в порядъка на нормата.

Забележка: Лекарствената информация на съпътстващото лечение трябва да бъде консултирана с цел определяне на потенциални взаимодействия.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на Диане 35 е противопоказана по време на бременност. Ако по време на лечение с Диане 35 се установи бременност, приемът трябва незабавно да се прекрати, (вж. точка 5.2 Предклинични данни за безопасност).

Кърмене

Употребата на Диане 35 е противопоказана по време на кърмене. Ципротероновият ацетат преминава в кърмата. Около 0,2% от майчината доза ще достигне до новороденото чрез кърмата, което съответства на доза около 1 µg/kg. 0,02% от дневната майчина доза етинилестрадиол също може да премине в новороденото с кърмата по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Не са били наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини при жени, приемащи Диане 35.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

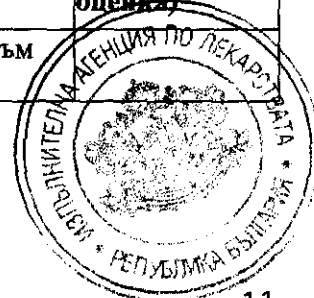
4.8.1. Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции свързани с Диане 35 са гадене, болка в корема, повишено телло, главоболие, депресивно настроение, променени в настроението, болка в гърдите, чувствителност на гърдите. Те се проявяват при $\geq 1\%$ от потребителите.

Съществува повишен риск от тромбоемболизъм при всички жени, които използват Диане 35 (вж. точка 4.4).

4.8.2. Табличен списък на нежеланите реакции

Системно-органна класификация (MedDRA)	Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на очите			Непоносимост към контактни лещи	



Съдови нарушения				Повишаване на кръвното налягане
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Коремна болка	Повръщане Диария		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Изследвания	Увеличение на теглото		Намаляване на теглото	
Нарушения на метаболизма и храненето		Задръжка на течности		
Нарушения на нервната система	Главоболие	Мигрена		
Психични нарушения	Депресивно настроение Промени в настроението	Понижено либидо	Повишено либидо	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болка в гърдите, Напрежение в гърдите	Хипертофия на гърдите	Вагинална секреция Секреция от гърдите	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Зачервяване Уртикария	Еритема нодозум Еритема мултиформе	
Съдови нарушения			Тромбоемболизъм	

* Използвани са най-подходящите MedDRA термини (12.0 версия) за описване на определени нежелани реакции. Синоними или подобни състояния не са описани, но трябва да се имат предвид.

4.8.3. Описание на избраните нежелани реакции

При жени, които използват КХК, е наблюдаван повишен риск от артериални и венозни тромботични и тромбоемболични събития, включително инфаркт на миокарда, инсулт, преходни исхемични пристъпи, венозна тромбоза и белодробна емболия, които са разгледани по-подробно в точка 4.4.

Следните сериозни нежелани реакции се съобщават при жени, използващи КХК, които се обсъждат в т. 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“:

- Венозни тромбоемболични нарушения;
- Артериални тромбоемболични нарушения;
- Хипертония;
- Чернодробни тумори;
- Поява или влошаване на състоянията, при които едновременната употреба на КОК не е решаваща: болест на Крон, улцеративен колит, епилепсия, маточна миома, порфирия, системен лупус еритематозус, гестационен херпес, хорея на Sydenham хемолитичен уремичен синдром, холестатична жълтеница;
- Хлоазма;
- Остро или хронично нарушение на чернодробната функция може да наложи спиране на употребата на КОК, докато маркерите на чернодробната функция се върнат към нормалното.
- При жени с наследствен ангиоедем, екзогенните естрогени могат да предизвикат или обострят симптомите на ангиоедем.



Честотата на диагноза на рак на гърдата е много леко повишена сред приемащите КОК. Тъй като рак на гърдата се среща рядко при жени под 40 години, увеличени брой на диагноза на рак на гърдата при жени, употребяващи или употребявали КОК, е малък в сравнение с общия риск от рак на гърдата. Причинно-следствената връзка с употребата на КОК е неизвестна. За повече информация вижте точка 4.3 и точка 4.4.

Взаимодействия

Пробивно кървене и/или неуспешна контрацепция може да са резултат от взаимодействия на други лекарства (ензимни индуктори) с перорални контрацептиви (вж. точка 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителната агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София, България

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Няма съобщения за сериозни увреждащи ефекти при предозиране. На базата на общия опит с комбинирани перорални контрацептиви, симптомите, които обикновено могат да се появят, включват: гадене, повръщане и отпадно кървене. Отпадното кървене може да се прояви дори при момичетата преди менархе, ако случайно приемат лекарствения продукт. Няма специални антидоти и последващото лечение следва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

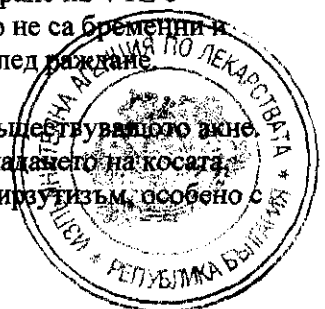
5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и препарати, повлияващи половата система, антиандрогени, антиандрогени и естрогени, АТС код: G03NB01

Космено-мастния фоликул, състоящ се от мастна жлеза и космен фоликул, е андрогенно чувствителна част на кожата. Акне, себорея, хирзутизъм и андрогенна алопеция са клинични състояния, резултат на отклонения на този таргетен орган, които може да са причинени от повишена чувствителност или високо плазмено ниво на андрогените. Двете активни вещества, съдържащи се в Диане 35, имат благоприятен ефект върху хиперандрогенното състояние: ципротероновият ацетат е конкурентен антагонист на андрогенните рецептори, инхибира андрогенната синтеза в таргетните клетки и намалява концентрацията на андроген в кръвта чрез антигонадотропния си ефект. Антигонадотропният ефект се подсилва от етинилестрадиола, който също така увеличава синтезата на свързващия полов хормон глобулин (SHBG) в плазмата. С това се редуцира свободния биологично активен андроген в кръвообращението.

Голямо, проспективно, с 3 групи кохортно проучване показва, че честотата на диагностициране на VTE варира между 8 до 10 на 10000 жени-години при приемане на КОК с ниски дози естроген (<50 µg етинилестрадиол). Най-новите данни показват, че честотата на диагностициране на VTE е приблизително 4,4 на 10000 жени-години при приемане на КОК от жени, които не са бременни и варира между 20 до 30 на 10000 жени-години при бременни жени или такива след раждане.

Лечението с Диане 35 обикновено след 3 до 4 месеца води до оздравяване на съществуващото акне. Прекомерното омазняване на косата и кожата, обикновено изчезва по-рано. Опадането на косата, което често се среща при себорея, също намалява. При жени с лека форма на хирзутизъм, особено с



леко увеличено окосмяване по лицето, резултатите се получават само след няколко месечна употреба.

Контрацептивният ефект на Диане 35 се базира на взаимодействието на различни фактори, най-важни от които са инхибиране на овулацията и промяна на цервикалната секреция. В допълнение към предпазване от забременяване, комбинацията естроген/прогестоген има и други положителни качества, които са независими от отрицателните (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Цикълът става по-редовен, менструацията често е по-малко болезнена, с по-малка загуба на кръв. Последното води до намаляване на появата на желязен дефицит.

Менингиом

Въз основа на резултати от кохортно епидемиологично проучване, проведено във Франция, се наблюдава връзка между ципротеронов ацетат и случаи на менингиом, която е в зависимост от кумулативната доза. Това проучване е базирано на данни от френския здравноосигурителен фонд (CNAM) и включва популация от 253 777 жени, използващи 50-100 mg таблетки ципротерон. Случаите на менингиом, лекувани хирургично или чрез лъчелечение, са сравнени между жени с експозиция на високи дози ципротеронов ацетат (кумулятивна доза ≥ 3 g) и жени, които са имали ниска експозиция на ципротеронов ацетат (кумулятивна доза < 3 g). Демонстрирана е връзка между кумулативната доза и отговора.

Кумулативна доза ципротеронов ацетат	Честота на заболяемост (в пациент-години)	HR _{adj} (95% CI) ^a
Ниска експозиция (< 3 g)	4,5/100 000	Ref.
Експозиция ≥ 3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 до 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 до 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
повече от 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

^a Коригиран въз основа на възрастта, като зависи от времето променлива и наличието на естроген при включване

Кумулативна доза 12 g например може да отговаря на една година лечение с 50 mg/ден за 20 дни всеки месец.

5.2. Фармакокинетични свойства

Ципротеронов ацетат

Абсорбция

След перорално приложение, абсорбцията на ципротеронов ацетат е бърза и пълна. Максимална серумна концентрация от 15 ng/ml се достига след единичен прием за 1,6 часа. Бионаличността е около 88%.

Разпределение

Ципротеронов ацетат е почти изцяло свързан със серумния албумин. Само 3,5-4,0 % от общата серумна концентрация е представена като свободен стероид. Предизвиканото от етинилестрадиол увеличение на SHBG не влияе върху серумното протеиново свързване на ципротеронов ацетат. Истинският обем на разпределение на ципротеронов ацетат е около 986 ± 437 l.

Биотрансформация

Ципротеронов ацетат се метаболизира почти напълно. Основният метаболит в плазмата е дефиниран като 15 β -ОН-СПА, който се образува чрез цитохром Р450 ензим CYP3A4. Нивото на клирънс в серума е около 3,6 ml/min/kg.

Елиминиране



Серумните нива на ципротеронов ацетат намаляват в две фази, което е характерно за полуживот от около 0,8 h и около 2,3 - 3,3 дни. Ципротеронов ацетат частично се екскретира в непроменена форма. Неговите метаболити се екскретират в уринарно/билиарно съотношение от около 1:2. Полуживотът на метаболитната екскреция е около 1,8 дни.

Състояние на стабилност

Фармакокинетиката на ципротеронов ацетат не се влияе от нивата на SHBG. В резултат на ежедневния прием серумните нива на лекарството се увеличават около 2,5 пъти, достигайки състояние на стабилност по време на втората половина от цикъла.

Етинилестрадиол

In vitro, етинилестрадиол е обратим инхибитор на CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, както и инхибитор на CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2 на механизъм.

Абсорбция

Перорално приложеният етинилестрадиол се абсорбира бързо и напълно. Максималната серумна концентрация от 71 pg/ml се достига на 1,6 час. По време на абсорбцията и първото чернодробно преминаване, етинилестрадиол претърпява удължено метаболизиране, достигайки средна орална бионаличност от около 45% с големи интериндивидуални различия от около 20 - 65%.

Разпределение

Етинилестрадиол е значително, но неспецифично свързан със серумния албумин (около 98 %) и предизвиква увеличение на серумната концентрация на SHBG. Обемът на разпределение е около 2,8 - 8,6 l/kg.

Биотрансформация

Етинилестрадиол е обект на пресистемно конюгиране в тънкочревната мукоза и черния дроб. Етинилестрадиол първично се метаболизира чрез ароматно хидроксилиране, но се формира и голямо разнообразие от хидроксилирани и метилирани метаболити, които са представени като свободни метаболити и като глюкуронидазно и сулфатно свързани. Клирънс е около 2,3 - 7 ml/min/kg.

Елиминиране

Серумните нива на етинилестрадиол намаляват в две фази, което е характерно за полуживот от около 1 h и съответно около 10 - 20 h. Непроменен лекарственият продукт не се екскретира, като метаболитите на етинилестрадиол се екскретират в уринарно/билиарно съотношение от 4:6. Полуживотът на метаболитната екскреция е около 1 ден.

Състояние на стабилност

Състояние на стабилност се постига по време на втората половина от цикъла, когато серумните лекарствени нива са по-високи с 60% в сравнение с еднократна доза.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Етинилестрадиол

Токсичният профил на етинилестрадиол е добре известен. Няма предклинични данни, които да предоставят допълнителна информация за безопасността към тази, която е вече включена в други точки на информацията за продукта.

Ципротеронов ацетат

Системна токсичност



Предклиничните данни не разкриват специален риск при хора, конвенционални проучвания с многократно дозова токсичност.

Ембриотоксичност/тератогенност

Изследванията за ембриотоксичност на комбинацията от двете лекарствени вещества не установяват ефекти, показателни за общ тератогенен ефект след третиране по време на органогенезата преди развитието на външните полови органи. Прилагането на ципротеронов ацетат в по-високи дози по време на фазата на диференциране на половите органи, чувствителна към хормони, може да предизвика поява на признаци на феминизация у мъжките фетуси. Наблюденията на новородени деца от мъжки пол, изложени на действието на ципротеронов ацетат в матката не показват никакви признаци на феминизация. Все пак употребата на Диане 35 е противопоказана по време на бременност.

Генотоксичност/канцерогенност

Признатите първи тестове за генотоксичност, проведени с ципротеронов ацетат, са отрицателни, но по-нататъшните тестове показват, че той може да предизвика отклонения в ДНК (и увеличение на репарационната активност на ДНК) в чернодробните клетки от плъхове и маймуни, както и в прясно изолирани човешки хепатоцити, докато от друга страна ДНК отклоненията в чернодробни клетки на кучета са изключително редки.

Образуването на отклонения в ДНК при системно излагане се получава при концентрации, които могат да се получат при прием на препоръчаната доза ципротеронов ацетат. Последствие от третирането с ципротеронов ацетат *"in vivo"* е увеличената честота на фокални, възможни пренеопластични чернодробни лезии, с промяна на клетъчните ензими у женски плъхове, както и увеличение на мутационната честота в трансгенни плъхове с бактериален ген като таргетен за мутации.

Клиничният опит и проведените епидемиологични изпитвания досега не потвърждават увеличената честота на поява на чернодробни тумори при хора, както и изследванията за канцерогенност на ципротеронов ацетат, проведени с гризачи, не показват признаци на специфичен канцерогенен потенциал.

Въпреки това, трябва да се има предвид, че половите стероидни хормони могат да предизвикат растеж на някои хормонално зависими тъкани и тумори.

В заключение, досегашните находки не предизвикват възражение срещу употребата на Диане 35 при хора, при съответното показание и в препоръчаната доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

лактоза монохидрат
царевично нишесте
повидон 25
магнезиев стеарат
захароза
повидон 700 000
макрогол 6 000
калциев карбонат преципитиран
талк
глицерол 85%
титанов диоксид (Е 171)
железен оксид, жълт (Е 172)
монгангликолов восък



6.1. Несъвместимости

Неприложимо.

6.2 Срок на годност

3 години

6.3 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.4 Вид и съдържание на опаковката

Диане 35 обвити таблетки са опаковани в блистери от прозрачен твърд филм от поливинилхлорид и алуминиево фолио. Блистерите са поставени в картонена кутия. Диане 35 се предлага в блистерни опаковки, съдържащи 21 или 3x21 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.5 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, Германия

8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПАРАЛЕЛЕН ВНОС

"Беста Мед" ЕООД, ул. "Кънчо Скорчев" №8, 5350 Трявна, България

9. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20000493

10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Първо разрешаване за употреба: 15.08.2000 г.
Подновяване на разрешението за употреба: 11.11.2011 г.

11. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

06/2021

