

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Diane 35
Диане 35

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0.035 mg ethinylestradiol и 2.0 mg cyproterone acetate.
За помощни вещества виж б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Лечение на заболявания, зависими от андрогени при жени - акне, по-специално силно изразени форми, придружени със себорея или с възпаление или с образуване на възли (acne papulopustulosa, acne nodulocystica), андрогенна алоpecia и леки форми на хирзутизъм.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Diane 35 трябва да се приема редовно за да се постигне терапевтичният ефект и желаната контрацептивна защита. Използвана преди това хормонална контрацепция трябва да бъде преустановена. Схемата за дозиране на Diane 35 е подобна на обичайната схема за прием на повечето комбинирани орални контрацептиви, затова трябва да се спазват същите правила. Комбинираните орални контрацептиви, когато се приемат правилно, показват неуспех на метода приблизително 1% годишно. Нередовният прием на Diane 35 може да предизвика интерменструално кървене и да намали терапевтичния и контрацептивния ефект.

4.2.1 Как да се приема Diane 35?

Таблетките трябва да се взимат в последователност, 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 менструалноподобно кръвотечение. То започва обикновено на 2-3 ден след последната таблетка и може да не е свършило преди започване на следващата опаковка.

4.2.2 Как да започнем употребата на Diane 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

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-14478/16.10.06	
707/03.10.06	Мелев



да се използва механичен метод за предпазване от бременност в първите 7 дни от приема на таблетките.

- Преминаване от комбиниран орален контрацептив (КОК), от комбинирани хормонални контрацептиви, вагинален пръстен или трансдермална лепенка

Жената трябва да започне приема на Diane 35 за предпочитане в деня след последната активна таблетка от КОК и най-късно в деня след обичайния интервал без прием на таблетки или с прием на плацебо. В случай, че е използван вагинален пръстен или трансдермална лепенка, приемът на Diane 35 е за предпочитане да започне в деня на отстраняването, но най-късно в деня, в който би следвало да е поредния прием.

- 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). Във всички случаи трябва да се използва допълнително друг контрацептивен метод в първите 7 дни от приема на таблетките.

- След аборт в първия триместър на бременността

Пациентката може да започне приема на таблетки веднага. В такъв случай не е необходимо да се използва друг контрацептивен метод.

- След раждане или аборт във втория триместър

За кърмачки виж. т.4.6

Пациентките трябва да започнат приема на 21-ия до 28-ия ден след раждането или аборта. Ако започне приема по-късно, жената трябва да използва друг контрацептивен метод в първите 7 дни. Ако вече е имало сношение, трябва да се изключи бременност преди започване на употребата на КОК или да се изчака до първия менструален цикъл.

4.2.3 Пропускане прием на таблетки

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

Ако е закъсняла повече от 12 часа, контрацептивната ефективност може да намалее. 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 необходимото подтискане 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 механичен метод, напр. 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 взимат 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 взимат 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 спотинг 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 взимат 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.

4.2.4. Съвет в случай на стомашно-чревни нарушения

В случай на тежки стомашно-чревни нарушения, абсорбцията може се наруши и е необходимо да се предприемат допълнителни контрацептивни мерки.

Ако се появи повръщане 3-4 часа след приема на таблетката, се прилага съвета при пропусната таблетка в раздел 4.2.3. Ако жената не иска да промени нормалната схема на прием на таблетките, тя може да вземе необходимата извънредна таблетка/таблетки от друга опаковка.

4.2.5 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 или алопечия.

Препоръчително е *Diane 35* да се взема поне още 3-4 цикъла след отзвучаване на симптомите. Щом се появи рецидив, седмици или месеци след прекратяване на употребата, лечението с *Diane 35* може да се възобнови. В случай на нова поява на белези на андрогенизация след спиране на лечението е необходимо да се обмисли ранно подновяване на приема на *Diane 35*.



4.3 Противопоказания

Комбинираните продукт, съдържащи естроге/прогестоген не трябва да се използват при състоянията, изброени по-долу. Ако някое от тях се появи за пръв път по време на тяхната употреба, приемът трябва да се прекрати незабавно.

- Наличие или анамнеза за венозна или артериална тромбоза/тромбоемболия (напр. дълбока венозна тромбоза, пулмонарен емболизъм, инфаркт на миокарда) или цереброваскуларен инцидент);
- Наличие или анамнеза за признаци на тромбоза (напр. преходни исхемични нарушения на кръвообращението, ангина пекторис);
- Анамнеза за мигрена с огнищни неврологични симптоми;
- Захарен диабет със съдови нарушения;
- Наличието на тежки или множествени рискови фактори за развитие на венозна или артериална тромбоза също може да бъде противопоказание (Виж специални предупреждения при употреба);
- Панкреатит или анамнеза за такъв, ако е свързан с тежка хипертриглицеремия;
- Тежко чернодробно заболяване или такова прекарано в миналото, при което функционалните чернодробни проби не са се нормализирали;
- Наличие или анамнеза за тумори на черния дроб (доброкачествени или злокачествени);
- Известни или подозирани злокачествени състояния на гениталиите или на гърдата, ако са повлияни от половите стероиди;
- Недиагностицирано вагинално кървене;
- Известна или подозирана бременност;
- Кърмене;
- Свръхчувствителност към някоя от съставките на Diane 35.

Diane-35 не трябва да се използва от мъже.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Клиничният и епидемиологичен опит с комбинациите естроген/прогестоген, подобни на Diane 35, се базира на комбинираните орални контрацептиви (КОК). Затова предупрежденията, свързани с употребата на КОК се прилагат и при Diane 35.

4.4.1. Предупреждения

Ако е налице някое от състоянията/рисковите фактори, изброени по-долу, трябва да се прецени съотношението полза/риск при употреба на КОК за всяка жена и да се обсъди с нея преди тя да реши да ги използва. 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 трябва да се прекрати.

- Циркулаторни нарушения

Епидемиологични проучвания подсказват връзката между употреба на КОК и увеличен риск от артериални и венозни тромбози и тромбоемболии - инфаркт на миокарда, инсулт, дълбока венозна тромбоза и пулмонарен емболизъм. Те се срещат рядко.

Венозна тромбоемболия (ВТЕ), проявяваща се като дълбока венозна тромбоза и/или пулмонарен емболизъм, може да се появи по време на употреба на всички видове КОК. Рискът от венозна



тромбоемболия е най-висок през първата година, когато жената започва за първи път употреба на какъвто и да е КОК. Приблизителната честота на ВТЕ при приемащите ниска естрогенна доза (< 0.05 mg ethinylestradiol) е 4 на 10 000 жени годишно, сравнена с 0.5 до 3 на 10 000 годишно при жените, неупотребяващи КОК. Честотата на ВТЕ при употреба на КОК е доста по-ниска от тази при бременност - 6 на 10 000 бременни годишно.

Извънредно редки са съобщенията за тромбоза в други кръвоносни съдове напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни, церебрални или в ретината вени и артерии при жените използващи КОК. Няма консенсус дали тези явления са свързани с употреба на КОК.

Симптомите на венозна или артериална тромбоза/тромбоемболия или цереброваскуларни инциденти включват: едностранна болка в крака и/или подуване, внезапна остра болка в гърдите, ирадираща или не към лявата ръка, внезапен задух, внезапна кашлица, всяко необичайно силно, продължително главоболие, внезапна частична или пълна загуба на зрение, диплопия, неясен говор или афазия, вертиго, колапс с или без фокален гърч, слабост или изтръпване на една страна или на част от тялото, смущения в моториката, "остър корем".

Рискът от венозна или артериална тромбоза/тромбоемболия или цереброваскуларни инциденти се увеличава с:

- възрастта;
- пушенето (при употреба на повече цигари и увеличение на възрастта рискът нараства, особено при жени над 35 г);
- фамилно предразположение (напр. венозна или артериална емболия при брат, сестра или родител в относително ранна възраст). Ако съществува наследствено предразположение, жената трябва да се обърне към специалист преди да реши да използва КОК;
- затлъстяване (индекс на телесна маса над 30 kg/m²);
- дислиппротеинемия;
- хипертония;
- мигрена;
- заболяване, засягащо сърдечна клапа;
- предсърдно мъждене;
- продължително обездвижване, по-обширни операции, операции на долните крайници или големи травми. В тези случаи се препоръчва да се прекрати употребата на КОК (в случай на планирана операция поне 4 седмици преди датата) и да започне отново 2 седмици след пълното възстановяване на движението.

Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит при венозната тромбоемболия.

Трябва да се има предвид увеличения риск от тромбоемболия в пуерпериума (за информация Виж т.4.6 «Бременност и кърмене»).

Други заболявания, свързани с нежеланите циркулаторни реакции са захарен диабет, поликистичен овариален синдром, системен лупус ертематодес, хемолитичен уремичен синдром, хронично възпаление на дебелото черво (болест на Crohn или улцерозен колит) и сърповидноклетъчна анемия.

Увеличението на честотата или тежестта на мигрената по време на употреба на КОК, (което може да е признак на цереброваскуларен инцидент) може да бъде причина за незабавно прекратяване употребата на КОК.

Биохимичните фактори, които могат да бъдат показателни за наследствено или придобито предразположение към венозна и артериална тромбоза включваща резистентност на активиран протени (APC), хиперхомоцистеинемия, недостиг на антитромбин III, недостиг на протеин С и протеин S, антифосфолипидни антитела (антикардиолипин антитела, лупус антикоагулант).

При преценка съотношението полза/риск лекарят трябва да има предвид, че подходящото лечение на дадено състояние може да намали риска от тромбоза и че рискът, свързан с бременността е по-висок от този при употреба на КОК.



- 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 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, увеличеният брой на диагноза на рак на гърдата при жени, употребяващи или употребявали КОК, е малък в 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 на рак на гърдата при жени използващи КОК, на биологичните ефекти на КОК или на комбинация от двете. Ракът на гърдата, диагностициран при употребяващите КОК, е в по-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.

- 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 има съобщения за повишени стойности на кръвното налягане, клинично значимите повишения се редки. Не е установена връзка между употребата на КОК и клиничната хипертония. 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 постигат 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 холестаза; образуване на жлъчни камъни; порфирия; системен лупус еритематозес; хемолитичен уремичен синдром; хорея на Sydenham; гестационен херпес; загуба на слуха, свързана с отосклероза.

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 ethinylestradiol). Все пак диабетичките трябва внимателно да се наблюдават докато приемат КОК.

Болестта на Crohn и улцерозен колит се свързват с употребата на КОК.



Понякога може да се появи хлоазма, най-вече при жените, които са имали хлоазма по време на бременност. 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.

4.4.2 Медицински прегледи/консултация

Преди започване употреба на КОК или преди възстановяването и трябва да се снесе пълна анамнеза и да се извърши пълен преглед с оглед противопоказанията (т.4.3) и предупрежденията (т.4.4.1). Този преглед трябва да се повтаря поне веднъж годишно по време на употреба на КОК. Периодичният медицински преглед е от значение поради противопоказанията (напр. преходна исхемична криза и др) или рискови фактори (случаи на венозна или артериална тромбоза в семейството), които могат да се появят за пръв път по време на използване на КОК. Честотата и естеството на тези прегледи трябва 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 и релевантни лабораторни тестове.

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

4.4.3 Намалена ефективност

Контрацептивният ефект на Diane 35 може да се влоши при пропускане приема на таблетки (т.4.2.3), гастро-интестинални нарушения (т.4.2.4) или едновременно прилагане с други лекарствени продукти (т.4.5.1).

4.4.3 Влошен контрол на цикъла

При естроген/прогестоген КОК може да се появи нередовно кървене (спотинг 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 т.4.2, малко вероятно е жената да е бременна, но ако указанията не са спазени преди първото липсващо менструално кървене или ако на два пъти не се появи такова кървене, трябва да се изключи възможна бременност преди да се продължи приемът на КОК.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

- Взаимодействия

Взаимодействията между естроген/прогестоген КОК като Diane 35 и други лекарства може да доведат до пробивно кървене и/или намалена контрацептивна ефективност. В литературата съществуват съобщения за следните взаимодействия



Чернодробен метаболизъм: Взаимодействия могат да се появят при лекарства, които индуцират микрозомални ензими, което може да увеличи клирънса на половите хормони (напр. фенитоин, барбитурати, примидон, карбамазепин, рифампицин, а е и възможно също оксакарбазепин, топирамат, фелбамат, ритонавир, гризеофулвин и продукти, съдържащи St. John's wort). Също HIV-протеазите (напр. ритонавир) и не-нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (невирапин), както и комбинация от тях, могат да повлияят чернодробния метаболизъм.

Влияние върху ентерохепаталната циркулация: Някои клинични съобщения допускат, че ентерохепаталната циркулация на естрогените може да се намали когато се дава определен антибиотик, което може да редуцира етинилестрадиолната концентрация (напр. пеницилини, тетрациклини).

Жени, лекуващи се с някои от тези лекарствени продукти, трябва временно да използват допълнително с Diane 35 и бариерен метод или да изберат друг метод на контрацепция. При лекарствата, индуктори на микрозомални ензими, освен КОК трябва да се използва и бариерен метод за контрацепция по време на лечението и 28 дни след спирането му. Жени, лекувани с антибиотици (с изключение на гризеофулвин и рифампицин) трябва да използват бариерен метод до 7 дни след приключване на лечението. Ако периода, по време на който е използван бариерен метод продължи и след приключване на таблетките от опаковката Diane 35, следващата опаковка трябва да бъде започната без обичайния период без прием на таблетки.

Естроген/прогестогенните комбинирани продукти, като Diane 35, могат да повлияят метаболизма на други лекарствени продукти. Съответно плазмената и тъканна концентрация могат да бъдат променени (напр. циклоспорин). Естроген/прогестогенните комбинирани продукти като Diane 35 могат да повлияят метаболизма на други лекарства. Съответно плазмената и тъканна концентрация могат да нарастнат (напр. циклоспорин) или да намалеят (напр. ламотригин).

Важно: Необходима е справка с продуктовата информация по отношение на възможна поява на лекарствени взаимодействия.

- Лабораторни тестове

Употребата на продукти като Diane 35 може да влияе върху резултатите от някои лабораторни тестове, включително биохимичните параметри на чернодробната, тироидна, надбъбречна и бъбречна функция, плазмената концентрация на протеини, напр. глобулин свързващ кортикостероиди и липидни/липопротеинни фракции, параметри на обмяната на въглехидрати и параметри на кръвосъсирване и фибринолиза. Промените обикновено са в порядъка на нормата.

4.6 Бременност и кърмене

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

Употребата на Diane-35 е противопоказана и по време на кърмене. Супротероне 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 ethinylestradiol 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 наблюдавани.

4.8. Нежелани реакции

Най-сериозни нежелани лекарствени реакции, които се свързват с употребата на КОК, са изброени в т. 4.4.1.

Други нежелани реакции, които са съобщавани от употребяващи Diane 35 и при които връзката с продукта нито е била потвърдена, нито отхвърлена, са: *

Системо-органни класове	Често ($\geq 1/100$)	Не често ($\geq 1/1000$ и $<1/100$)	Рядко ($< 1/1000$)
Нарушения на окото			Непоносимост към контактни лещи
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	Намалено либидо	Увеличение на либидото
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		Обрив, уртикария	Еритема нодозум, еритема мултиформе

* Най-подходящият MedDRA термин (7.0 версия) за описване на определени нежелани реакции. Синоними или подобни състояния не са описани, но трябва да се имат в предвид. При жени с наследствен ангиоедем, екзогенните естрогени могат да предизвикат или обострят симптомите на ангиоедема.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за сериозни увреждащи ефекти при предозиране. Симптомите в такъв случай могат да бъдат: гадене, повръщане и при млади момичета леко вагинално кървене. Няма специфични антидоти и лечението трябва да бъде симптоматично.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

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 Diane 35, имат благоприятен ефект върху хиперандрогенното състояние: сурпротероне ацетате е конкурентен антагонист на андрогенните рецептори, инхибира андрогенната синтеза в таргетните клетки и намалява концентрацията на андроген в кръвта чрез антигонадотропния си ефект. Антигонадо-тропният ефект се подсилва от ethinylestradiol, който също така увеличава синтезата на свързващия полов хормон глобулин (SHBG) в плазмата. С това се редуцира свободния биологично активен андроген в кръвообращението. Лечението с Diane 35 обикновено след 3 до 4 месеца води до оздравяване на съществуващото акне. 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 Diane 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 (виж 4.4 Предупреждения и специални предпазни мерки, 4.8 Нежелани реакции). Цикълът става по-редовен, менструацията често е по-малко болезнена, с по-малка загуба на кръв. Последното води до намаляване на появата на железен дефицит.

5.2 Фармакокинетични свойства

• Сурпротероне ацетате

Абсорбция

След перорално приложение сурпротероне ацетате се абсорбира напълно като порядъка на концентрацията е различен. Максимала серумна концентрация от 15 ng/ml се постига след еднократен прием за 1.6 часа. Бионаличността е около 88 %.

Разпределение

Сурпротероне ацетате е почти изцяло свързан със серумния албумин. Само 3.5-4.0 % от общата серумна концентрация е представена като свободен стероид. Предизвиканото от ethinylestradiol увеличение на SHBG не влияе върху серумното протеинно свързване на Сурпротероне ацетате. Истинският обем на разпределение на Сурпротероне ацетате е около 986 ± 437 l.

Метаболизъм

Сурпротероне ацетате се метаболизира почти напълно. Основният метаболит в плазмата е дефиниран като 15 β -ОН-СПА, който се образува чрез цитохром Р450 ензим СУР3А4. Нивото на метаболита в серума е около 3.6 ml/min/kg.



Елиминиране

Серумните нива на Cyproterone acetate намаляват в две фази, което е характерно за полуживот от около 0.8 h и около 2.3 – 3.3 дни. Cyproterone acetate 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 Cyproterone acetate 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..

- **Ethinylestradiol**

Абсорбция

Перорално приложеният ethinylestradiol 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 ethinylestradiol претърпява удължено метаболизиране, достигайки средна орална бионаличност от около 45 % с големи интериндивидуални различия от около 20 – 65 %.

Разпределение

Ethinylestradiol е значително, но неспецифично свързан със серумния албумин (около 98 %) и предизвиква увеличение на серумна концентрация на SHBG. Обемът на разпределение е около 2.8 – 8.6 l-kg.

Метаболизъм

Ethinylestradiol е обект на пресистемно конюгиране в тънкочревната мукоза и черния дроб. Ethinylestradiol първично се метаболизира чрез ароматно хидроксилване, но се формира и голямо разнообразие от хидроксилирани и метилирани метаболити, които са представени като свободни метаболити и като глюкоронидазно и сулфатно свързани. Клирънс е около 2.3 – 7 ml/min/kg.

Елиминиране

Серумните нива на Ethinylestradiol 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 Ethinylestradiol се екскретират в уринарно/билиарно съотношение от 4:6. Полуживотът на метаболитната екскреция е около 1 ден.

Състояние на стабилност

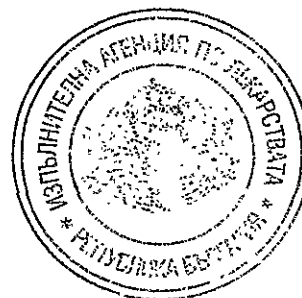
Състояние на стабилност се постига по време на втората половина от цикъла, когато серумните лекарствени нива са по-високи с 60% в сравнение с еднократна доза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

- **Ethinylestradiol**

Токсичният профил на Ethinylestradiol е добре известен. Няма предклинични данни, които да предоставят допълнителна към вече изложената информация.

- **Cyproterone acetate**

Системна токсичност

Предклиничните данни не разкриват специален риск при хора, базирайки се на конвенционални проучвания с многократна дозова токсичност.

Ембриотоксичност/тератогенност

Изследванията за ембриотоксичност на комбинацията на 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 Супротероне acetate 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 Супротероне acetate в матката не показват никакви признаци на феминизация. Все пак употребата на Diane 35 е противопоказана по време на бременност.

Генотоксичност/канцерогенност

Признатите първи тестове за генотоксичност проведени с Супротероне acetate са отрицателни, но по-нататъшните тестове показват, че той може да предизвика отклонения в ДНК (и увеличение на реставрационната 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 Супротероне acetate. Последствие от третирането с Супротероне acetate "ин виво" 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.

Клиничните и епидемиологични изпитвания досега не потвърждават увеличената честота на поява на чернодробни тумори при хора, както и изследванията за канцерогенност на Супротероне acetate, проведени с гризачи, не показват признаци на специфичен канцерогенен потенциал.

Все пак 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 предоставят данни, насочени срещу употребата на Diane 35 при хора, при съответното показание и в препоръчаната доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

lactose monohydrate
maize starch
povidone 25
magnesium stearate
sucrose
povidone 700 000
macrogol 6 000
calcium carbonate precipitate
talc
glycerol 85 %
titanium dioxide
ferric oxide pigment yellow



ferric oxide pigment red
montaglycol wax

6.2 Несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °С.

6.4 Данни за опаковката

Таблетките Diane 35 са в блистерни опаковки от прозрачен филм от поливинил хлорид и метално фолио от алуминий (матовата страна е горещо пресована).

6.5 Препоръки при употреба

Всички лекарствени продукти трябва да се съхраняват правилно, на недостъпни за деца места.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SCHERING AG
Muellerstrasse 178,
D-13342 Berlin, Germany

8. ПРОИЗВОДИТЕЛ

SCHERING AG
Muellerstrasse 178,
D-13342 Berlin, Germany

9. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

17.03.2006 г.

