

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА КАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Diane Mite / Диане Мајт 0.035 mg/2 mg обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 2 mg ципротерон ацетат и 35 микрограми етинил естрадиол.

Експииенси со познат ефект:

30,96mg лактоза монохидрат и 19,37 mg сахароза.

За целосна листа на експииенси видете во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Обложени таблети, беж, биконвексни, округли, дијаметар: 5mm

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман на умерено тешки до тешки форми на акни кои се андроген-осетливи (со или без себореа) и/или хирзутизам кај жени во репродуктивна возраст.

Диане Мајт треба да се користи за третман на акни само кога локалната терапија или системски антибиотски третмани не даваат резултат.

Бидејќи Диане Мајт е исто така хормонален контрацептив, тој не треба да се користи во комбинација со други хормонални контрацептиви (видете во делот 4.3).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Како да се зема Диане Мајт?

Начин на употреба

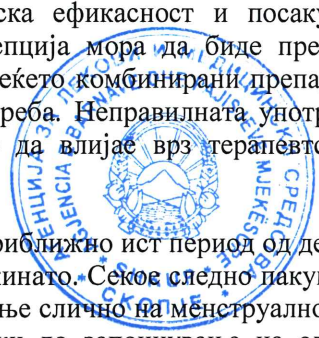
Перорална употреба

Дозирање

Диане Мајт треба да се зема редовно за да се обезбеди терапевтска ефикасност и посакуваната контрацептивна заштита. Претходно користената хормонална контрацепција мора да биде прекината. Режимот на дозирање е во основа ист како и вобичаениот режим на повеќето комбинирани препарати за орална контрацепција. Затоа мора да се запазат истите правила за употреба. Неправилната употреба на Диане Мајт може да предизвика интерменструално крварење и може да влијае врз терапевтската и контрацептивната сигурност.

Таблетите се земаат по редоследот означен на пакувањето, секој ден, во приближно ист период од денот, со малку течност. Се пие по една таблета дневно во период од 21 ден непрекинато. Секое следно пакување се почнува по 7 дневен слободен интервал, за време на кое настанува крварење слично на менструалното, кое обично настанува 2-3 дена по последната таблета и може да продолжи до започнување на следното пакување.

Како се започнува



Без претходна употреба на хормонален контрацептив (во изминатиот месец)

Земањето на таблетите треба да почне на првиот ден од природниот циклус на жената (пр. првиот ден на нејзиното менструално крварење). Ако таблетите се започнат помеѓу 2-5 ден од менструалниот циклус, се препорачува дополнителна локална контрацептивна заштита во текот на првите 7 дена од земање на таблетите во првиот циклус.

При менување од комбинирана хормонална контрацепција (комбинирана орална контрацепција/КОК), користење на вагинален прстен или трансдермална лепенка

Жената треба да почне со Диане Мајт по можност на денот после последната хормонска таблета од последниот комбиниран препарат, но не покасно од денот по вообичаениот слободен интервал или интервалот без хормони.

Ако претходно се користел вагинален прстен или трансдермална лепенка, препорачливо е Диане Мајт да се започне на денот на отстранување на последниот вагинален прстен или трансдермална лепенка од пакувањето, но не покасно од денот кога е потребно да се започне со нова контрацепција.

При менување од метод само со прогестоген (таблета што содржи само прогестоген, инјекција, имплант) или од прогестоген-ослободувачки интраутерин систем (ИУС)

Жената може да се префрли на Диане Мајт било кој ден ако земала таблети што содржат само прогестоген, од имплант или од ИУС на денот на отстранувањето, а од инјекција на денот кога е закажана следната инјекција. Но, во сите овие случаи пациентката треба да биде советувана да употребува локална контрацепција во првите 7 денови од земањето на таблетите.

После абортус во првиот триместар

Таблетите може да се започнат веднаш. Во тој случај, не треба да се употребуваат дополнителни контрацептивни мерки.

После абортус во вториот триместар или после породување

За повеќе информации за жени кои дојат, видете дел 4.6.

Таблетите треба да се започнат помеѓу 21 и 28 ден после породувањето или абортусот во вториот триместар. Ако се започнат подоцна, треба да се користи дополнително бариерен метод во првите 7 денови. Сепак, ако пациентката веќе имала сексуален однос, треба да се исклучи бременост или да се почека до нејзиниот прв менструален период пред да се започне со комбинирана орална контрацепција.

Како да се постапи при пропуштени таблети

Доколку пациентката заборавила да земе таблета со доцнење **помало од 12 часа**, ова не влијае на заштитата на контрацептивното средство. Земањето на таблетата треба да биде направено што е можно порано и следните таблети треба да се земат во вообичаеното време.

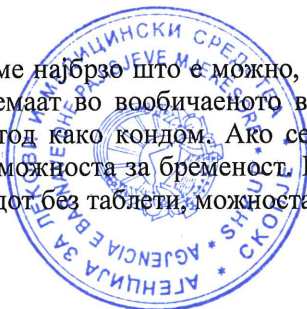
Ако се доцни **повеќе од 12 часа** контрацептивната заштита може да биде намалена. Кога се заборават таблетите потребно е да се следат две основни правила:

1. Земањето на таблетите не треба никогаш да биде прекинато подолго од 7 денови
2. Потребни се 7 денови на непрекинато земање на таблетите за постигнување на соодветна супресија на хипоталамичната-питуитарна-оваријална-оска.

Соодветно на тоа, во рутинската пракса може да се дадат следниве препораки:

1 недела

Пропуштената таблета треба да се земе најбрзо што е можно, дури и ако ова значи земање на две таблети одеднаш. Останатите таблетите се земаат во вообичаеното време. Дополнително, во следните 7 денови треба да се употребува бариерен метод како кондом. Ако се случил сексуален однос во претходните 7 денови, треба да се земе во предвид можноста за бременост. Колку повеќе таблети се пропуштат и колку повеќе тие се приближуваат до периодот без таблети, можноста за бременост е поголема.



2 недела

Пропуштената таблета треба да се земе најбрзо што е можно, дури и ако ова значи земање на две таблети одеднаш. Останатите таблети се земаат во вообичаеното време. Доколку жената правилно ги земала нејзините таблети во претходните 7 денови од првата пропуштена таблета, нема потреба да употребува дополнителна контрацептивна заштита. Сепак, ако се пропуштени повеќе од 1 таблета, се советува употреба на дополнителна заштита во тек на 7 денови.

3 недела

Како се приближува претстоечкиот 7-дневен период без таблети, комплетна контрацептивна заштита повеќе не може да се гарантира. Сепак, со прилагодување на распоредот на земање на таблетите, намалената контрацептивна заштита сеуште може да се превенира. Доколку се придржува кон една од следните две опции, нема потреба да се употребуваат дополнителни контрацептивни мерки, под услов таблетите да биле правилно земени во претходните 7 денови од првата пропуштена таблета. Доколку тоа не е случај, треба да се следи првата од двете понудени опции и да се користат дополнителни заштитни мерки во следните 7 дена:

1. Корисничката треба да ја земе последната пропуштена таблета веднаш штом се сети, дури и ако ова значи земање на две таблети одеднаш. Потоа, таа продолжува со земање на таблетите во нејзиното вообичаено време. Следното блистер пакување треба да го започне веднаш штом заврши со тековното блистер пакување, т.е. не треба да има прекин помеѓу пакувањата. Невообичаено е корисничката да има псевдоменструално крварење до крајот на второто пакување, но може да има т.н спотинг или пробивно крварење во деновите кога зема таблети.

2. Жената може да се советува да прекине со земање на таблетите од тековното блистер пакување. Таа потоа треба да има период без таблети до 7 денови, вклучувајќи ги и деновите кога ги пропуштила таблетите и потоа да продолжи со следното блистер пакување.

Во случај на пропуштени таблети и пропуштено псевдоменструално крварење за време на следниот редовен период без таблети, треба да се земе во предвид можноста од бременост.

Примена при гастроинтестинални нарушувања

Кај тешки гастроинтестинални нарушувања, абсорпцијата може да биде нецелосна. Во такви случаи потребни се дополнителни контрацептивни мерки.

Во случај на повраќање во период од 3-4 часа по земање на таблетата, следете ги инструкциите од делот како да продолжите доколку заборавите да земете таблета назначени во делот 4.2.3. Доколку корисничката не сака да го промени вообичаениот ритам на внесување, мора да земе заменска(и) таблета(и) од другиот блистер.

Пролонгирање на менстуација

Со цел да се пролонгира менструалниот циклус, по користење на еден блистер Диане Мајт, следниот блистер треба да се започне веднаш без пауза. Употребата може да се продолжи онолку колку што е потребно сè до искористување на второто пакување. За време на продолжената употреба, може да се појави пробивање или спотинг. По вообичаената 7 дневна пауза, употребата на Диане Мајт може регуларно да се продолжи.

Со цел да се помести менструалниот циклус во различен ден од неделата од вообичаениот согласно режимот на земање, се препорачува да се скрати следната пауза со број на денови по желба. Колку е пократок интервалот, толку е поголема можноста за отсуство на прекинато крварење и пробивање или појава на спотинг додека се започнува со следниот блистер (како при пролонгирање на менструалниот циклус).

Должина на употреба

Потребни се најмалку три месеци да се почувствува симптоматско подобрување. Докторот треба да прави редовни контроли дали постои потреба за третман.



Должината на употреба зависи од тежината на симптомите на андрогенизација и клиничкиот статус; генерално третманот треба да се применува повеќе месеци. Акните и себореата вообичаено се подобруваат побрзо од хирзутизмот или алопеција.

Се препорачува да се зема Диане Мајт најмалку уште 3-4 циклуси откако ќе се повлечат симптомите. Доколку се појави рекурентност неколку недели или месеци по прекилот на третманот, можно е да се препорача повторен третман со Диане Мајт. Во случај на повторен третман со Диане Мајт (по 4 неделен или подолг интервал без таблети), потребно е да се земе во предвид зголемен ризик од ВТЕ (види дел 4.4 „Посебни предупредувања и мерки на претпазливост“)

Дополнителни информации за специјални групи на пациенти

Деца и адолесценти

Диане Мајт е индициран само после менарха. Безбедноста и ефикасноста на Диане Мајт кај адолесценти под 18 годишна возраст не е утврдена. Не постојат доволно податоци.

Геријатриски пациенти

Не е применливо. Диане Мајт не е индициран после менопауза.

Пациенти со хепатално нарушување

Диане Мајт е контраиндициран кај жени со тешка хепатална болест, се додека функционалните вредности на хепарот не се вратат во нормала (види дел 4.3. Контраиндикации).

Пациенти со бубрежно нарушување

Диане Мајт не бил посебно проучуван кај пациенти со бубрежно нарушување. Расположливите податоци не укажуваат прилагодување на дозата кај оваа популација на пациенти.

4.3 Контраиндикации

Препаратите што содржат комбинации на естроген/прогестоген, не треба да се употребуваат во присуство на било која од состојбите наброени подолу. Ако некоја од овие состојби се јави за првпат во текот на употребата на оралните контрацептиви, производот треба веднаш да се прекине.

- Конкомитантна употреба со друга хормонска контрацепција (види дел 4.1)
- Постоечка или претходна венска тромбоза (пр. длабока венска тромбоза, белодробен емболизам)
- Постоечка или претходна артериска тромбоза (пр. миокарден инфаркт) или претходни пореметувања (пр. ангина пекторис или транзитoren исхемичен напад);
- Постоечки или претходен цереброваскуларен настан
 - Присуство на тешки или мултипни ризик фактори за венска или артериска тромбоза (види дел 4.4), на пр. дијабетес мелитус со васкуларни симптоми
 - тешка хипертензија
 - тешка дислипотеинија
- Наследна или здобиена предиспозиција за венски или артериски тромбози, пр. отпорност на активиран протеин С (APC резистенција), дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S, хиперхромостинија и антифосфолипидни антитела (антикардиолипински антитела, лупус антикоагулант);
- Мигрена со историја на фокални невролошки симптоми;
- Тешка хепатална болест се додека функционалните хепатални вредности не се вратат во нормала;
- Појава или историја на хепатални тумори (бенигни или малигни);



- Постоечки или сомнителни малигнитети (пр. на гениталиите или градите) кои се зависни од половите хормони;
- Недијагностицирано вагинално крварење.
- Период на доење;
- Менингиома или претходна менингиома
- Хиперсензитивност на активните супстанции или на некој од ексципиентите на лекот, набројани во делот 6.1.

Диане Мајт е контраиндициран при истовремена употреба на медицински производи кои содржат омбитасвир / паритапревир / ритонавир и дасабувир, како и со медицински производи кои содржат глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (види дел 4.5).

Диане Мајт не смее да се употребува кај мажи.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Диане Мајт е составен од прогестоген ципротерон ацетат и естроген етинилестрадиол и се администрира во период од 21 ден од месечниот циклус. Има сличен состав со оној на комбинираните орални контрацептиви (КОК).

Должина на употреба

Потребни се најмалку три месеци да се почувствува симптоматско подобрување. Докторот треба да прави редовни контроли за да следи дали постои потреба за третман (види дел 4.2).

Клиничкото и епидемиолошкото искуство со естроген-прогестин комбинации, како Диане Мајт е главно базирано на комбинирани препарати за орална контрацепција. Затоа, следните предупредувања за комбинирани препарати за орална контрацепција се однесуваат и за Диане Мајт.

Кардиоваскуларни пореметувања

- Употребата на Диане Мајт носи ризик за венска тромбемболија (ВТЕ) во споредба со не кориснички. Дополнителниот ризик за ВТЕ е најголем за време на првата година од употребата на Диане Мајт, по рестартирање или при преминување на контрацепција со период без таблети од најмалку еден месец. ВТЕ може да биде опасна по живот или може да има фатален исход (12 % од случаите).

Епидемиолошките студии покажаа дека инциденцата на ВТЕ кај кориснички на Диане Мајт е 1,5-2 пати повисок отколку кај кориснички на комбинирани орални контрацептиви (КОК) кои содржат левоноргестрел и може да биде сличен на ризикот за КОК кои содржат дезогестрел, гестоден, дроспиренон.

- Групата на кориснички на Диане Мајт има веројатност да вклучи пациенти кои имаат конгенитално зголемен ризик кардиоваскуларен ризик, на пр. полицистичен оваријален синдром.
- Понатаму, епидемиолошките студии покажаа поврзаност на употребата на хормонската контрацепција со зголемен ризик за артериски (миокарден инфаркт, транзиторен исхемичен напад) тромбоемболизам.
- Во многу ретки случаи, тромбоза кај кориснички на хормонски контрацептиви се јавила во други крвни садови на пр. артерии и вени на хепарот, мезентериумот, бубрезите, мозокот или ретината.
- Симптомите на венски или артериски тромбози или цереброваскуларни настани може да го вклучат следното:
 - невообичаена болка или отеченост во едната нога;
 - ненадејна остра болка во градите независно дали се проширува кон левата рака;
 - ненадејна диспнеа;
 - ненадејна кашлица;
 - било каква невообичаена тешка перзистентна главоболка;



- ненадејно делумно или комплетно губење на видот,
- диплопија,
- отежнат говор или афазија,
- вртоглавица,
- колапс со или без фокален напад,
- слабост или вкочанетост, која ненадејно ја зафаќа едната страна или еден дел од телото,
- моторни пореметувања,
- „акутен абдомен.“

- **Ризикот за венски тромбоемболиски настани се зголемува со:**

- зголемување на возраста;
- пушење (ризикот се зголемува со зголемување на пушењето и возраста, посебно кај жени над 35 годишна возраст. Жените над 35 години треба посилно да се советуваат да престанат со пушењето ако сакаат да користат Диане Мајт);
- позитивна фамилијарна историја (пр. венска или артериска тромбоемболија кај браќа, сестри или кај родители во рана возраст). Ако постои сомневање за наследна предипозиција, жената треба да се упати на специјалист за совет пред да започне со користење на хормонска контрацепција;
- продолжена имобилизација, поголем хируршки зафат, хируршки зафат на долните екстремитети или поголема траума. Во сите овие случаи се препорачува прекин на третманот (при елективни хируршки зафати барем 4 недели претходно) и нивно продолжување барем 2 недели по комплетна ремобилизација. Ако третманот со Диане Мајт не бил прекинат се препорачува антиромботска терапија
- зголемена телесна тежина (body mass index над 30 kg/m²);

- **Ризикот за артериски тромбоемболиски компликации или цереброваскуларни настани се зголемува со:**

- големување на возраста;
- пушење (ризикот се зголемува со зголемување на пушењето и возраста, посебно кај жени над 35 годишна возраст. Жените над 35 години треба посилно да се советуваат да престанат со пушењето ако сакаат да користат Диане Мајт);
- дислипипотеинија;
- зголемена телесна тежина (body mass index над 30 kg/m²);
- висок крвен притисок;
- мигрена;
- валвуларна срцева болест;
- преткоморна фибрилација;
- позитивна фамилијарна историја (пр. венска или артериска тромбоемболија кај браќа, сестри или кај родители во рана возраст). Ако постои сомневање за наследна предипозиција, жената треба да се упати на специјалист за совет пред да се започне со КОК.
- Зголемениот ризик за тромбоемболизам во пуерпериумот, треба да се зема во предвид (за информации за „Бременост и лактација“, види дел 4.6)
- Потребно е да се земе во предвид проценката за бенефит-ризик, односно дека соодветен третман на одредено заболување го намалува поврзаниот ризик од тромбоза и дека бременоста носи повисок ризик за тромбоза отколку ниско-дозажни комбинирани орални контрацептиви (< 0.05mg етинил естрадиол)
- Други услови кои се поврзани со несакани циркулаторни настани, вклучувајќи дијабетес мелитус, системски лупус еритематозус, хемолитичко уремичен синдром, инфламаторно заболување на црева (пр. Кронова болест или улцеративен колитис) и српеста анемија
 - Зголемување на фреквенцијата или јачината на мигрената за време користење на Диане Мајт (кои може да бидат продорми за цереброваскуларен настан) може да бидат причина за итно прекинување на Диане Мајт.

Артериските тромбоемболиски настани може да бидат живото-загрозувачки или да имаат фатален исход. Веројатноста за зголемен синергистички ризик од тромбоза треба да се разгледа кај жени кои имаат комбинација на ризик фактори или потежок индивидуален ризик фактор. Овој зголемен ризик може да биде

поголем од обичниот кумулативен ризик на повеќе фактори. Диане Мајт не треба да се препишува во случај на негатива проценка на бенефит-ризик (види дел 4.3 Контраиндикации)

Жените кои користат Диане Мајт треба бидат специјално информирани дека треба да го консултираат својот доктор доколку се јават симптоми на тромбоза. Диане Мајт треба да се прекине ако тромбозата е суспектна или е потврдена.

Заради тератогеност на антикоагулантите (кумарини), треба да се користат соодветни методи на контрацепција.

Тумори

Најважен ризик фактор за карцином на грлото на матката е постоечка инфекција со хуман папилома вирус. Некои епидемиолошки студии покажаа дека долготрајната употреба на комбинацијата на естроген-прогестаген може понатаму да допринесе за зголемување на тој ризик. Сепак и понатаму постои контроверзност околу тоа до кој степен ова влијае на другите фактори, како на пр. цервикален скрининг и сексуалното однесување, вклучувајќи ја и употребата на бариерните методи на контрацепција.

Мета анализа од 54 епидемиолошки студии покажала благо покачен релативен ризик ($RR=1.24$) за појава на карцином на дојка кај жени кои користат комбинација на естроген-прогестаген. Зголемениот ризик се намалува во тек на 10 години по прекин на употребата на комбинацијата на естроген-прогестаген. Бидејќи карциномот на дојка се јавува ретко кај жени под 40 годишна возраст, зголемениот број на дијагностициран карцином на дојка кај жени кои користат или користеле комбинација на естроген-прогестаген е мал во споредба со севкупниот ризик за карцином на дојка. Овие студии не покажуваат докази за поврзаноста. Оваа појава може се должи на пораната дијагноза на карцином на дојка кај жени кои користат комбинација на естроген-прогестаген, биолошките ефекти на комбинацијата на естроген-прогестаген или комбинација од двата фактори. Карциномот на дојката кај корисници на комбинацијата на естроген-прогестаген во споредба со жени кои не воопшто не ја користеле оваа комбинација е клинички помалку напреднат.

Во ретки случаи биле пријавени бенигни и многу поретко малигни тумори на црниот дроб. Во изолирани случаи овие промени довеле до појава на живото-загрозувачки интраабдоминални хеморагии. При појава на силна болка во горниот дел од абдоменот, зголемување на хепарот или знаци на интра-абдоминално крварење кај жени кои земаат КОКи, во диференцијалната дијагноза треба да се земе во предвид тумор на црниот дроб.

Малигнитетите може да бидат живото-загрозувачки или може да имаат фатален исход.

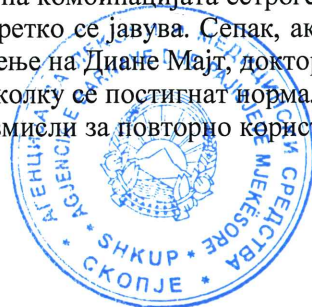
Менингиом

Појава на менингиоми (единечни и повеќекратни) се пријавени при употребата на ципротерон ацетат, особено во високи дози од 25 mg на ден и повеќе, како и во случај на продолжена употреба (види дел 5.1). Ако на пациентот му е дијагностициран менингиом, третманот со сите лекови што содржат ципротерон, вклучувајќи го и Диане Мајт, мора да престане, како мерка на претпазливост.

Други состојби

Кај жени со хипертриглицеридемија или со фамилијарна предиспозиција за хипертриглицеридемија, постои зголемен ризик за појава на панкреатитис, при користење на комбинацијата на естроген-прогестаген.

Иако се забележува мал пораст на крвниот притисок кај корисници на комбинацијата естроген-прогестаген (како на пр. КОК-и или Диане Мајт), клинички релевантен пораст ретко се јавува. Сепак, ако се забележи појава на клинички сигнификантна хипертензија за време на користење на Диане Мајт, докторот треба да ја прекине терапијата со Диане Мајт и да ја лекува хипертензијата. Доколку се постигнат нормални вредности на крвниот притисок со антихипертензивна терапија, може да се размисли за повторно користење на Диане Мајт.



Забележана е појава на состојби кои за прв пат се јавуваат или се влошуваат и при употреба на комбинацијата естроген-прогестаген и за време на бременост. Сепак, нема докази за поврзаност на комбинацијата на естроген-прогестаген со следните појави: холестатска жолтица и/или пруритус, камења во жолчката, порфирија, системски лупус еритематозус, хемолитичен уремичен синдром, Сиденхајмова хореа, херпес гестационис, отосклероза поврзана со губиток на слух, епилепсија.

Кај жени со херидитарен ангиоедем, егзогените естрогени можат да ги провоцираат или влошат симптомите на ангиоедем.

Акутни и хронични хепатални оштетувања може да наложат прекин на Диане Мајт се додека хепаталните вредности се вратат во нормалните вредности. При повторна појава на холестатска жолтица која првпат се јавила во тек на бременост или при користење на полови стероидни хормони, исто така бараат прекинување на Диане Мајт.

Иако комбинацијата на естроген-прогестаген може да влијае на периферната инсулинска резистенција и глукозната толеранција, нема докази за потребата од промена на терапевтскиот режим кај дијабетичари кои користат нискодозирани комбинации на естроген-прогестаген (< 0.05 mg етинил естрадиол). Сепак пациентките кои имаат дијабетес треба да бидат внимателно набљудувани, додека земаат Диане Мајт.

Депресивно расположение и депресија се добро познати несакани ефекти од употреба на хормонална контрацепција (види дел 4.8). Депресијата може да биде сериозна и е добро познат ризик фактор за суицидално однесување. Жените кои употребуваат хормонална контрацепција треба да бидат советувани да се јават кај нивниот доктор во случај на промени во расположението и депресивно однесување, вклучително и кратко време по започнување на третманот.

Појавата на Кронова болест и улцеративен колитис е поврзана со употреба на комбинацијата естроген-прогестаген.

Хлоазма повремено може да се јави невообичаено, посебно кај жени со историја за хлоазма гравидарум. Жените со тенденција за појава на хлоазма треба да избегнуваат директно изложување на сонце или ултравиолетово зрачење додека користат Диане Мајт.

Доколку кај жени кои боледуваат од хирзутизам, скоро се појавиле симптоми или значително се влошиле, неопходно е да се разјаснат причините (андроген-формиращи тумор, дефект на андреналните ензими) со диференцијална дијагноза.

Медицински преглед/консултација

Потребно е постојано да се повторуваат комплетната медицинска историја и детален соматски и гинеколошки преглед во регуларни интервали пред земање на Диане Мајт за прв пат или повторно, со особено внимание на делот „Контраиндикации“ (дел 4.3) и „Предупредувања“ (дел 4.4.1). Редовните клинички иследувања се особено важни поради контраиндикациите (пр, транзиторни исхемични напади) или ризик фактори (пр, семејна историја на венска или артериска тромбоза) кои може да се појават за прв пат по земање на Диане Мајт. Фреквенцијата и целта на овие прегледи треба да се направи во согласност со правилниците во пракса и треба индивидуално да се прилагодат за секоја жена. Сепак, мора да се направат во најмала рака следните прегледи: мерење на крвниот притисок, преглед на дојки, абдомен и пелвични органи, вклучително и цервикална цитологија.

Доколку терапијата е започната, овие прегледи треба да се повторуваат отприлика на секои шест месеци. Пред започнување со терапијата, мора да се исклучи можна бременост, поради постоењето на ризик од феминизација кај машки фетуси.

Целта е да се едуцираат луѓето дека лековите како Диане Мајт не штитат од ХИВ инфекции (АИДС) и други сексуално преносливи заболувања.



Намалена ефикасност

Комбинираните орални контрацептиви имаат степен на неефикасност од 0.1-0.9% годишно, зависно од набљудуваните начини на употреба.

Контрацептивниот ефект на Диане Мајт може да се намали на пример при пропуштени таблети (дел 4.2), гастроинтестинални пореметувања (дел 4.2) или истовремена примена на други лекови (дел 4.5)

Ирегуларни крварења

Со сите препарати кои содржат естроген/прогестагените комбинации, ирегуларни крварења (спотинг или пробивно крварење) може да се јават, особено во првите месеци на употреба. Поради тоа, дијагностичко разјаснување на ирегуларното крварење може да биде корисно само по фазата на прилагодување од приближно 3 циклуси.

Доколку ирегуларните крварења продолжат или се појават по претходни регуларни циклуси, пожелно е да се разгледаат не-хормоналните причини, како и да се превземат соодветни дијагностички мерки за да се отфрли можен малигнитет или бременост. Ова може исто така да вклучува и киретажа.

Кај некои жени псевдомenstrуално крварење може да не се јави во паузата без земање на таблети. Бременоста е неверојатна ако Диане Мајт е користен според упатствата објаснети во делот 4.2. Како и да е, ако Диане Мајт не бил земен според упатствата, пред првото пропуштено крварење слично на менструалното или ако крварења слични на менструалното не се јави по втор пат, потребно е да се исклучи бременост пред да се продолжи со употреба на Диане Мајт.

Диане Мајт содржи лактоза.

Пациенти со ретки наследни нарушувања како интолеранција на галактоза, тотален лактаза дефицит или глукозно –галактозна малабсорпција, интолеранција на фруктоза или дефициенција на сукроза изомалтаза, не треба да земат Диане Мајт.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Ефекти на други лекови на Диане Мајт

Можна е појава на интеракции со лекови кои вршат индукција на микрозомалните ензими што доведува до зголемен клиренс на половите хормони и може да доведат до пробивно крварење и/или контрацептивен неуспех.

Ензимската индукција може да се забележи неколку дена по третманот. Максималниот ефект на ензимска индукција нормално се забележува во тек на неколку недели. Овој ефект на ензимска индукција може да трае до 4 недели по завршување на третманот.

Жените на терапија со било кој од овие лекови треба привремено да употребуваат бариерен метод дополнително на Диане Мајт или да изберат друг метод на контрацепција. Бариерниот метод треба да се употребува истовремено за време на администрацијата на лекот и 28 дена по неговото прекинување. Ако периодот за време на употребата на бариерниот метод тече по завршувањето на пакувањето на Диане Мајт таблетите, треба да се започне со следното пакување без вообичаениот слободен интервал без таблети. Кај жени кои се на долгорочен третман со хепатални агенси за индукција на ензими, се препорачува употреба на друг веродостоен, не-хормонски контрацептивен метод.

Супстанции што го зголемуваат клиренсот на Диане Мајт (намалена ефикасност на Диане Мајт заради ензимска-индукција), вклучуваат:

фенитоин, барбитурати, босентан, примидон, карбамазепин, рифампицин, лекови кои се користат во третман на ХИВ инфекции как ритонавир, невирапин и ефиваренс, а веројатно и оксакарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофулвин и лекови кои содржат кантарион (St. John wort)(хиперикум).

Супстанции со променливи ефекти врз клиренсот на Диане Мајт, пример:



повеќето инхибитори на ХИВ/ХЦВ протеаза инхибитори и не-нуклеозидните инхибитори на реверзибилна транскриптаза, при истовремена администрација со Диане Мајт, може да ги зголемат или намалат плазматските концентрации на естроген или прогестин. Овие промени може да бидат клинички релевантни во некои случаи. Поради тоа, потребно е да се провери употребата на ХИВ/ХЦВ медицински производи со цел да се идентификуваат потенцијалните интеракции и слични поврзани препораки.

Субстанции што го редуцираат клиренсот на комбинацијата на естроген-прогестаген (ензимски инхибитори):

Клиничката релевантност на потенцијалните интеракции со ензимските инхибитори е непозната.

Истовремената примена на потентни СYP3A4 инхибитори може да ја зголеми концентрацијата на естрогени или прогестогени, или и на двете, во плазмата.

При употреба на еторикоксиб во дози од 60 до 120 мг / ден, се покажало дека еторикоксиб ги зголемува концентрации на етинилестрадиол во плазмата од 1,4 до 1,6 пати, кога се зема во исто време со хормонална контрацепција што содржи 0,035 мг етинилестрадиол.

Ефекти на комбинации на естроген-прогестоген на други лекови

Комбинациите на естроген-прогестоген како Диане Мајт може да влијаат на метаболизмот на некои други лекови. Соодветно на тоа, плазматските и ткивни концентрации може или да се зголемат (на пример, циклоспорин) или да се намалат (на пример, ламотригин).

Постои можност дозата на орални антитијабетски лекови или инсулин да се прилагоди.

Податоците од клиничките испитувања покажуваат дека етинилестрадиолот го инхибира клиренсот на СYP1A2 супстрати, со што доведува до мало (на пр, теофилин) или умерено (на пр, тизанидин) зголемување на нивната концентрација на плазмата.

Фармакодинамски интеркации

За време на клиничките испитувања кај пациенти чии хепатитис Ц вирусни инфекции (ХЦВ) биле третирани со лекови кои содржат омбитасвир / паритапревир / ритонавир плус дасабувир со или без рибавирин, елевација на трансаминаза (ALT) за над 5 пати од горниот лимит на нормала (УЛН) се појавувала многу почесто кај жени кои користеле етинил естрадиол комбинирани хормонални контрацептиви (ЦХД). Исто така, АЛТ елевациите се следени и кај жени кои користеле препарати кои содржат етинил естрадиол како ЦХД и биле третирани со глекапревир/пибренасвир или со софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (види дел 4.3).

Корисничките на Диане Мајт мора да се префрлат на алтернативна метода на контрацепција (пр. контрацепција само со прогестоген или не-хормонална бариерна метода) пред да започнат терапија со оваа комбинација на лекови. Диане Мајт може да се користи повторно 2 недели по завршување на третманот со оваа комбинација на лекови.

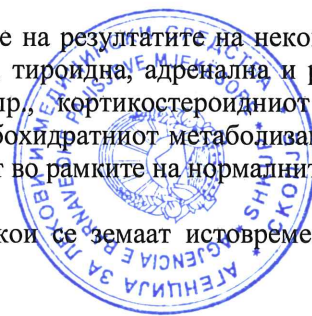
Други интеракции

Лабораториски тестови

Употребата на контрацептивни стероиди може да влијае на резултатите на некои лабораториски тестови. Овде се вклучени биохемиски параметри од хепатална, тироидна, адренална и ренална функција, како и плазматските нивоа на (носечките) протеини, на пр., кортикостероидниот врзувачки глобулин и липидно/липопротеинските фракции, параметри на карбохидратниот метаболизам, коагулација на крвта и фибринолиза. Сепак, овие промени генерално остануваат во рамките на нормалните вредности.

Забелешка:

Потребна е консултација за препишување на лекови кои се земаат истовремено со цел да се одредат можните интеракции.



4.6 Плодност, бременост и доење

Диане Мајт е контраиндициран за време на бременост. Доколку се појави бременост за време на употреба на Диане Мајт, употребата мора да се прекине веднаш (види дел „Претклинички податоци за безбедност“). Користење на Диане Мајт е исто така контраиндицирано и при лактација.

Ципротерон ацетатот се излучува во млекото кај жените кои дојат. Околу 0,2% од дозата на мајката може да се трансферира до новороденчето преку мајчиното млеко, што одговара на доза од околу 1 µg/kg. 0,02% од дневната мајчина доза на етинилестрадиол би можела да се пренесе на новороденчето преку мајчиното млеко за време на воспоставеното доење.

4.7 Ефекти на способноста за возење и ракување со машини

Не е забележано влијание на способноста за управување со машини и моторни возила.

4.8 Несакани ефекти

4.8.1. Краток опис на безбедносниот профил

Најчесто пријавувани несакани реакции поврзани со МајтДиане Мајт се мачнина, абдоминална непријатност, зголемување на телесната тежина, главоболка, депресија, промени во расположението, болка во градите и чувствителност на градите. Тие се појавуваат кај $\geq 1\%$ од сите корисници.

Постои зголемен ризик од тромбоемболизам кај сите жени кои користат Диане Мајт (погледнете во дел 4.4)

Табела на несакани реакции

Органски системи (MedDRA)	Вообичаени ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Ретки ($1/10.000$ до $< 1/1.000$)	Несакани ефекти кои се пријавени пост-маркетинг
Очни пореметувања			интолеранција на контактни леќи	
Васкуларни пореметувања			тромбоемболизам	Зголемување на крвиот притисок
Гастроинтестинални пореметувања	гадење, болка во стомакот	повраќање, дијареа		
Пореметување на имунолошкиот систем			хиперсензитивни реакции	Егзацербација на симптомите на наследен стекнат ангибедем
Метаболни и нутритивни пореметувања	зголемување на тежината	задршка на течности	намалување на тежината	
Пореметувања на нервниот систем	главоболка	мигрена		
Психијатриски пореметувања	депресивно расположение, промена на расположението	намалување на либидото	зголемување на либидото	
Пореметување на репродуктивниот систем и дојките	болка во градите, чувствителност на дојките	хипертрофија на дојките	вагинален исцедок, исцедок од дојките	
Кожни и поткожни пореметувања		осип, уртикарија	еритема нодозум, еритема мултиформе	

Опис на селектирани несакани реакции

Зголемен ризик од артериски и венски тромботични и тромбоемболични настани, вклучувајќи миокарден инфаркт, мозочен удар, транзиторни исхемични напади, венска тромбоза и белодробна емболија е забележан кај жените кои употребуваат комбинирани орални контрацептиви. Овие појави подетално се елаборирани во делот 4.4.

Следниве пријавени сериозни несакани реакции, што биле забележани кај жени кои употребуваат комбинација на естроген-прогестоген се објаснети во делот 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот:

- Венски тромбоемболизам
- Артериски тромбоемболизам
- Хипертензија
- Хепатални тумори (бенигни или малигни)
- Во случај на акутна или хронична дисфункција на црниот дроб може да се јави потреба од прекинување на комбинациите на естроген-прогестоген, додека маркерите на функцијата на црниот дроб не се вратат во нормала.
- Хлоазма
- Појава или влошување на состојби за кои нема цврсти докази дека се поврзани со употребата на контрацептиви од комбинација на естроген-прогестоген: холестатска жолтица и/или пруритус, холелитијаза, порфирија; системски лупус еритематозус; хемолитичен уремичен синдром; Сиденхајмова хореа, гестациски херпес, Кронова болест, улцеративен колитис, епилепсија, миом на утерус.

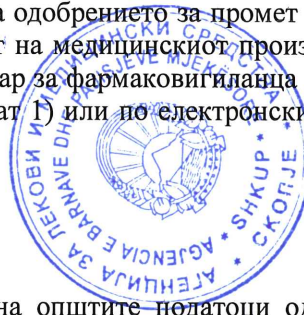
Фреквенцијата на дијагноза на ракот на дојка многу малку е зголемена помеѓу корисничките на комбинациите на естроген-прогестоген. Бидејќи ракот на дојка е редок кај жени под 40 годишна возраст, дополнителниот ризик од развивање на рак на дојка е мал во однос на севкупниот ризик. Причинско-последичниот однос со употребата на комбинациите на естроген-прогестоген е непознат. За повеќе информации, види дел 4.3 и 4.4.

Интеракции

Интерменструалното крварење и/или неефективноста на контрацепцијата може да се јават како резултат на интеракции помеѓу комбинациите на естроген-прогестоген и други лекови (лекови кои индуцираат ензими) (погледнете во дел 4.2).

Пријава на суспектни несакани ефекти

Пријавата на суспектни несакани ефекти по добивање на одобрението за промет е важно. Тоа овозможува континуирано мониторирање на бенефит/ризик балансот на медицинскиот производ. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страна на Агенцијата <https://malmed.gov.mk/>.



4.9 Предозирање

Нема податоци за предозирање кај луѓе. Врз основа на општите податоци од комбинирани орални контрацептиви, симптоми кои можат да се појават во овој случај се: гадење, повраќање, и неочекувано крварење. Ако ненамерно го земале овој медицински производ, вагинално крварење може да настане дури и кај девојки кои што сеуште не добиле менарха. Не постои антидот и понатамошниот третман е симптоматски.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотераписка група: антиандрогени и естрогени
АТС код: G03HB01

Единицата составена од себацеална жлезда и фоликулот на влакното претставува андроген сензитивен дел од кожата.. Акни, себореа, хирзутизам и андрогена алопеција се јавуваат како резултат на дисфункција на овој таргет орган, веројатно предизвикани од зголемена андрогена сензитивност или зголемени нивоа на андроген во плазмата. Двете активни супстанции во Диане Мајт имаат позитивен тераписки ефект на преголемото количество на андроген: ципротерон ацетат делува како конкуритивен антагонист на андрогените рецептори, ја инхибира синтезата на андрогени во целните клетки и поради неговиот антигонадотропен ефект води кон намалување на концентрацијата на андрогени во крвта. Етинилестрадиол го засилува овој ефект, што доведува до поттикнува синтеза на полов хормон врзувачкиот глобулин (SHBG) во плазмата. На тој начин доаѓа до редукција на слободниот биорасположлив андроген во крвта.

Терапијата со Диане Мајт води кон – најчесто по 3 до 4 месеци од третманот – заздравување на постоечките лезии од акни. Прекумерната маснотија на кожата и влакната обично исчезнуваат порано. Опаѓањето на косата кое често е поврзано со себореа исто така се намалува. Кај жени со средни форми на хирзутизам и посебно со слабо зголемување на влакна на лицето, резултатот е видлив само по неколку месеци од употреба.

Контрацептивниот ефект на Диане Мајт се базира на интеракција на различни фактори, од кои најважни се инхибиција на овулацијата и алтерација на цервикалните секрети. Како дополна на контрацептивниот ефект, естроген-прогестин комбинациите имаат позитивни особини – на страна од несаканите особини (види дел „Предупредувања и мерки на претпазливост“, „Несакани ефекти“): циклусот е поредовен, менструацијата е често помалку болна и крварењето е полесно. Со ова се намалува и честата појава на недостиг на железо.

Менингиом

Врз основа на резултатите од француската епидемиолошка кохортна студија, забележана е кумулативна дозно - зависна поврзаност помеѓу употребата на ципротерон ацетат и појава на менингиом. Оваа студија е заснована на податоци од Француското здравствено осигурување (CNAM) и вклучувала популација од 253.777 жени кои користеле 50 - 100 mg ципротерон ацетат. Инциденцата на менингиом третирана со операција или радиотерапија била споредувана помеѓу жени изложени на високи дози на ципротерон ацетат (кумулативна доза ≥ 3 g) и жени кои биле помалку изложени на ципротерон ацетат (кумулативна доза < 3 g). Демонстрирана е кумулативна дозно зависна поврзаност.

Кумулативна доза на ципротерон ацетат	Стапка на инциденца (години на пациенти)	HR _{give} (95% OFF) ^a
Помалку изложени (< 3 g)	4.5/100,000	Реф.
Изложени до ≥ 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]
Повеќе од 60 g	129.1/100,000	21.7 [10.8-43.5]

^a Прилагодено врз основа на возраста како временски зависна варијабла и естрогенот при вклучување.

Кумулативна доза од 12 g на пример, може да одговара на годишен третман со 50 mg / ден, во тек на 20 дена во месецот.

5.2 Фармакокинетски својства

Ципротерон ацетат

Ресорпција

Орално дадениот ципротерон ацетат брзо и целосно се апсорбира. Максималната серумска концентрација од 15 ng/ml се постигнува 1.6 часа по ингестија на единечна доза Диане Мајт.

Биорасположливоста на ципротерон ацетат е речиси целосна (88% од дозата).

Дистрибуција

Ципротерон ацетатот во плазмата се наоѓа речиси исклучиво врзан за серумскиот албумин. Само 3.5-4.0 % од вкупната серумска концентрација е во вид на слободен стероид. Етинил естрадиол индуцираното зголемување во SHBG не влијае на серумското протеинско врзување на ципротерон ацетат. Волуменот на дистрибуција на ципротерон ацетат е приближно 986 437л. +-

Биотрансформација

Ципротерон ацетат се метаболизира речиси целосно. Главниот метаболит во плазмата е 15-ОН-CPA, со антиандроген ефект, кој се формира преку цитохром P450 ензим CYP3A4. Вкупниот клиренс од серумот е 3.6ml/мин/кг.

Елиминација

Серумската концентрација на ципротерон ацетат се намалува во две фази со полуживот од приближно 0.8 часа и 2.3-3.3 дена. Ципротерон ацетатот делумно се екскретира во непроменета форма. Неговите метаболити се екскретираат преку урината и жолчката во сооднос од 1:2. Метаболитите се елиминираат со полуживот од приближно 1.8 дена.

Услови на стабилна состојба Фармакокинетиката на ципротерон ацетат не е погодена од нивоата на SHBG. Кога се зема секојдневно, серумските нивоа се зголемуваат за 2.5 пати, со тоа што стабилната состојба се постигнува во втората половина од циклусот на администрирање.

Етинилестрадиол

Ресорпција

Орално дадениот етинилестрадиол брзо и целосно се апсорбира. Максималната серумска концентрација од 71 pg/ml се постигнува 1.6 часа. При апсорпција и првиот хепатален премин, етинил естрадиол интензивно се метаболизира, што резултира со просечна орална биорасположливост од приближно 40-45% со голема меѓуиндивидуална варијација од приближно 20-65%.

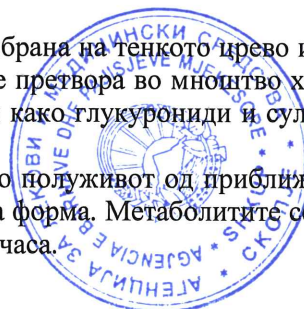
Дистрибуција

Етинилестрадиол е силно но неспецифично врзан за серумските албумини (приближно 98%) и предизвикува сголмување на серумските концентрации на SHBG.. Волуменот на дистрибуција е приближно 2.8-8.6 л/кг.

Биотрансформација

Етинил естрадиол е пресистемски конјугиран и во мукозната мембрана на тенкото црево и во црниот дроб. Се метаболизира првенствено со ароматична хидроксилација и се претвора во мноштво хидроксилирани и метилирани метаболити, кои се присутни и во слободна форма и како глукурониди и сулфатни конјугати. Клиренсот е приближно 2,3-7 ml/min/kg.

Елиминација
Серумските нивоа на етинил естрадиол се намалуваат бифазно со полуживот од приближно 1 час и 10-20 часа, соодветно. Етинил естрадиол не се излачува во непроменета форма. Метаболитите се елиминираат со урина и жолчка во сооднос од 4:6 со полуживот од приближно 24 часа.



Услови на стабилна состојба

Стабилна состојба се постигнува во втората половина од циклусот на администрација, при што серумските концентрации се 60% повисоки отколку по администрацијата на единечна доза.

Ин витро, етинил естрадиол е реверзибилен инхибитор на CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2 и инхибитор на механизми на CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2.

5.3 Претклинички безбедносни податоци

Етиниелестрадиол

Токсичниот профил на етиниелестрадиолот е добро познат. Претклиничките податоци базирани на вообичаените студии за токсичност на повторена доза, генотоксичност, карциноген потенцијал и репродуктивна токсичност не укажуваат на било какви посебни ризици за употреба кај луѓе. Сепак, треба да се има во предвид дека половите стероиди може да го забрзаат растот на одредени хормонски-зависни ткива и тумори.

Ципротерон ацетат

Системска токсичност

Претклиничките податоци по повторувани токсични дози, укажуваат на ниска токсичност.

Ембрионална токсичност/Тератогено дејство

Студиите за ембрионална токсичност со комбинација на двата агенси не покажала никакви ефекти кои сугерираат на тератоген ефект за време на третман во период на органогенеза пред развојот на надворешните генитални органи. Администрацијата на ципротерон ацетат во повисоки дози за време на хормон сензитивната фаза на дефинирање на гениталните органи предизвикува знаци на феминизација на машки фетуси. Обсервацијата на машките неонатуси кои биле експонирани на ципротерон ацетат во утерусот не покажа знаци на феминизација. Сепак бременоста е контраиндицирана за време на употреба на Диане Мајт.

Генотоксичност и карциногеност

Во направените генотоксични испитувања на ципротерон ацетат забележани се негативни резултати. Во понатамошните испитувања, ципротерон ацетат, сепак можел да продуцира нишки на ДНК (и зголемување на способноста за ДНК за репарација) во клетките на црниот дроб кај стаорци и мајмуни, како и кај свежо изолирани клетки на црн дроб кај луѓе.

Оваа ДНК формација се јавува во услови на системска изложеност која може да се очекува во препорачаниот дозен режим на ципротерон ацетат. Ова ин виво доведува до зголемена инциденца на фокални, веројатно пре-неопластични, хепатални лезии со променети клеточни ензими и зголемена стапка на мутација кај трансгенски стаорци кои носат бактериски ген како таргет на мутацијата.

Моменталното клиничко искуство и добро основаното епидемиолошко истражување не сугерира на зголемена инциденца на хепатални тумори кај луѓе. Студиите за туморогеност на ципротерон ацетат кај глодари откриле пораст кај питуиратни тумори и тумори на дојка, заедно со пролиферативни промени на хепарот. Ниту еден од овие ефекти не се забележани кај мајмуни. Сепак треба да се има во предвид дека половите стероиди го промовираат растот на одредени хормон зависни ткива и тумори.

Во целина, овие резултати не укажуваат на никаква загриженост за користењето на Диане Мајт кај луѓе, според насоките во дадените индикации со соодветни дози.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси:

Лактоза монохидрат

Пченкарен скроб

Повидон 25

Магнезиум стеарат

Сахароза



Повидон 700 000
Макрогол 6000
Калциум карбонат
Талк
Глицерол 85%
Титаниум диоксид (E171)
Железен оксид жолт (E172)
Монтангликол восок

6.2 Инкомпатибилност

Не е забележана

6.3 Рок на траење

5 години

6.4 Упатство за чување на лекот

Лекот се чува на место вон дофат на деца.
Лекот се чува на температура до 25°C.
Лекот не смее да се користи по рокот за употреба означен на пакувањето.
Лекот може да се издава само со лекарски рецепт (P).

6.5 Пакување

Блистер пакување со 1x21 обложени таблети направено од транспарентен филм од поливинил хлорид и алуминиумска фолија.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo, Ljubljana Претставништво Скопје,
Ул. Антон Попов бр.1, лок. 4/мез./лам.2, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

15-9347/14, 31.03.2015

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

31.03.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТ

08.2023

