

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Диане-35, 0,035 мг/2 мг таблетки, покрытые оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка, покрытая оболочкой содержит:

активные вещества: ципротерона ацетат 2,0 мг
этинилэстрадиол 0,035 мг,

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 31 мг, сахара - 19 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой бежевого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение андрогензависимых заболеваний у женщин, таких как акне от умеренных до тяжелых форм (с или без себореи), и/или гирсутизма у женщин репродуктивного возраста.

Для лечения акне препарат Диане-35 следует использовать, когда местная терапия или терапия системными антибиотиками не считаются подходящим лечением.

Поскольку препарат Диане-35 является также гормональным контрацептивом, его не следует использовать в сочетании с другими гормональными контрацептивами (см. раздел 4.3).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Диане-35 подавляет овуляцию и, тем самым, оказывает контрацептивное действие. Пациентки, принимающие препарат Диане-35, не должны использовать дополнительные гормональные контрацептивы, поскольку это приводит к передозировке гормонов и не требуется для эффективного контрацептивного действия.

Способ применения

Для приема внутрь.

Режим дозирования

Таблетки следует принимать по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время с небольшим количеством воды. Принимают по одной таблетке в сутки непрерывно в течение 21 дня. Прием каждой следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва, во время которого наблюдается кровотечение отмены (менструальноподобное кровотечение), которое обычно начинается на 2-3 день от приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема новой упаковки.

Контрацептивная защита возникает в первый день приема таблетки и сохраняется также в течение 7 дней, когда препарат не принимается. По этой причине следует избегать одновременного приема гормональных контрацептивов.

Медицинское обследование / консультация врача

Перед началом применения препарата следует провести полное общемедицинское обследование (включая измерение массы тела, артериального давления, обследование сердца, нижних конечностей и кожи, анализ мочи на диабет, печеночные тесты при необходимости), также необходим гинекологический осмотр (включая осмотр молочных желез и цитологическое исследование цервикальной слизи, взятой из влагалищной части шейки матки и шейки матки), следует собрать данные для составления подробного семейного анамнеза, чтобы определить заболевания, требующие лечения, и возможные риски. Необходимо исключить беременность. При применении препарата рекомендуется проводить контрольные обследования каждые шесть месяцев.

Следует исключить нарушения со стороны системы свертывания крови, если у кровных родственников в раннем возрасте отмечались тромбоэмболические осложнения (например, тромбоз глубоких вен, инсульт, сердечный приступ).

Необходимо также обратить внимание, что прием оральных контрацептивов не предохраняет от ВИЧ-инфекций (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Начало терапии

- при отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивных препаратов в предыдущем месяце

Прием препарата Диане-35 начинается в первый день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения). Допускается начало приема на 2-5 день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблетки из первой упаковки.

Только женщины, страдающие аменореей, начинают терапию незамедлительно, как предписано лечащим врачом; в таком случае первый день приема таблетки рассматривается как первый день менструального цикла, счет ведется в соответствии с рекомендациями.

- при переходе с комбинированных гормональных контрацептивных препаратов (комбинированного орального контрацептива, вагинального кольца, трансдермального пластыря)

Предпочтительно начать прием препарата Диане-35 на следующий день после приема последней гормонсодержащей таблетки из предыдущей упаковки (или после удаления кольца или пластыря), но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва в приеме или после приема последней не содержащей гормона таблетки. При переходе с вагинального кольца или трансдермального пластыря предпочтительно начать прием препарата Диане-35 в день удаления кольца или пластыря, но ни в коем случае не позднее того дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

- при переходе с контрацептивных препаратов, содержащих только гестагены (мини-пили, инъекционные формы, имплант), или с внутриматочной терапевтической системы с высвобождением гестагена (ВМС).

Женщина может перейти с мини-пили на препарат Диане-35 в любой день (без перерыва), с импланта или ВМС с гестагеном - в день их удаления, с инъекционной формы - в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

- после аборта в первом триместре беременности

Женщина может начать прием препарата немедленно. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительной контрацептивной защите.

- после родов или аборта во втором триместре беременности

Женщине должно быть рекомендовано начать прием препарата на 21-28 день после родов или аборта во втором триместре беременности. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если женщина уже жила половой жизнью, до начала приема препарата Диане-35 должна быть исключена беременность или необходимо дождаться первой менструации.

Длительность применения

Облегчение симптомов наступает самое раннее через три месяца. Лечащий врач должен проводить регулярные обследования, чтобы определить необходимость продолжения лечения.

Продолжительность применения зависит от тяжести симптомов андрогенизации и отклика на терапию. При акне и себорее, как правило, отклик наступает раньше, чем при гирсутизме. После того, как интенсивность симптомов уменьшится, рекомендуется принимать препарат Диане-35 как минимум в течение еще 3 или 4 циклов.

В случае отсутствия отклика на терапию или в случае недостаточного отклика на лечение

- тяжелых форм акне или себореи в течение не менее шести месяцев или
- гирсутизма в течение не менее 12 месяцев

следует рассмотреть возможность одновременного приема препаратов Диане-35 и таблеток Андрокур 10 мг или таблеток Андрокур 50 мг: либо, что является более предпочтительным, пересмотреть методику лечения.

Когда симптомы андрогенизации ослабевают, но все еще требуется контрацептивное действие, следует перейти к применению низкодозированного орального контрацептива. В случае повторного проявления андрогенных симптомов возможно возобновление терапии препаратом Диане-35. При возобновлении применения препарата Диане-35 (после перерыва в приеме таблеток продолжительностью не менее 4 недель), следует учитывать повышенный риск развития венозной тромбоэмболии (см. раздел 4.4).

Прием пропущенных таблеток

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

Если опоздание в приеме таблетки составило *более 12 часов*, контрацептивная защита может быть снижена. При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

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

Соответственно, могут быть даны следующие рекомендации:

- первая неделя приема препарата

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит об этом (даже, если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение следующих 7 дней. Если половые контакты имели место в течение недели перед пропуском таблетки, необходимо учитывать вероятность наступления беременности.

Чем больше таблеток пропущено, и чем ближе они к перерыву в приеме таблеток, тем больше вероятность беременности.

- вторая неделя приема препарата

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит об этом (даже, если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку необходимо принять в обычное время.

При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

- третья неделя приема препарата

Риск снижения контрацептивной надежности неизбежен из-за предстоящего перерыва в приеме таблеток.

Но при корректировке схемы приема таблеток, снижения контрацептивной защиты можно избежать. Если придерживаться одного из следующих вариантов, нет необходимости в использовании дополнительных методов контрацепции, при условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке. В противном случае необходимо руководствоваться первым из нижеприведенных правил и дополнительно использовать барьерные методы контрацепции в течение следующих 7 дней.

1. Необходимо принять пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время. Следующую упаковку следует начать сразу после окончания текущей упаковки, то есть без перерыва между двумя упаковками. Кровотечение отмены маловероятно, пока не закончатся таблетки из второй упаковки, но могут отмечаться мажущие выделения или прорывные кровотечения во время приема таблеток.

2. Можно также прервать прием таблеток из текущей упаковки, сделать перерыв на 7 или менее дней, включая дни пропуска таблеток, после чего начать прием таблеток из новой упаковки.

Если женщина пропустила прием таблетки, и затем во время перерыва в приеме таблеток у нее нет кровотечения отмены, необходимо исключить беременность.

Отсутствие кровотечения отмены

При отсутствии кровотечения отмены следует прекратить прием препарата до тех пор, пока не будет исключена беременность.

Как действовать в случае межменструального кровотечения

Абсолютно необходимо продолжать прием препарата Диане-35 в случае межменструального кровотечения. Небольшие кровяные выделения обычно прекращаются самопроизвольно или устраняются в течение 4 - 5 дней – так же, как межменструальное кровотечение такой же интенсивности, как менструальное (прорывное кровотечение) – в результате дополнительного одновременного применения 25 – 50 мкг этинилэстрадиола (т. е. не после приема последней таблетки из упаковки препарата Диане-35).

Если прорывное кровотечение не прекращается или рецидивирует, необходимо провести тщательное обследование, в том числе кюретаж, чтобы исключить органическую причину. Вышесказанное касается и кровяных выделений, которые происходят через нерегулярные промежутки времени в течение нескольких последовательных циклов или происходят впервые после длительного приема препарата Диане-35. В таких случаях кровотечение обычно является следствием органических изменений, а не действия лекарственного препарата.

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

Рвота или сильная диарея могут привести к неполному всасыванию активных веществ препарата. В этом случае следует использовать дополнительные методы контрацепции (кроме календарного или температурного метода).

Если у женщины в течение 3-4 часов после приема таблетки препарата Диане-35 наблюдалась рвота или сильная диарея, необходимо ориентироваться на рекомендации, касающиеся пропуска таблеток, приведенные в разделе 4.2 «Режим дозирования и способ применения». Если женщина не хочет изменять нормальный режим приема препарата, она должна принять при необходимости дополнительную таблетку (или несколько таблеток) из другой упаковки.

Заболевания печени

В случае заболевания вирусным гепатитом не следует применять препарат Диане-35 до истечения примерно шести месяцев после выздоровления (когда параметры печени вернулись к нормальным показателям).

Дополнительная информация для особых групп пациентов

Дети и подростки

Препарат Диане-35 показан только после наступления менархе.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушениями со стороны печени

Препарат Диане-35 противопоказан женщинам с тяжелыми заболеваниями печени до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму (см. раздел 4.3)

Пациенты с нарушениями со стороны почек

Препарат Диане-35 специально не изучался у пациентов с нарушениями со стороны почек. Имеющиеся данные не предполагают изменения лечения у таких пациентов.

4.3. Противопоказания

Препараты, содержащие комбинацию эстроген/прогестаген, не должны использоваться при наличии какого-либо из состояний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний развиваются впервые на фоне приема, препарат должен быть немедленно отменен.

- Одновременный прием другого гормонального контрацептива (см. раздел 4.1),
- Наличие в настоящее время или в анамнезе тромбоза вен (например, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии),
- Наличие известной идиопатической венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в личном или семейном анамнезе (если семейный анамнез связан с ВТЭ у родных брата, сестры или у одного из родителей в относительно раннем возрасте),
- Наличие в настоящее время или в анамнезе артериального тромбоза (например, инфаркт миокарда) или предшествующие нарушения (например, стенокардия и транзиторная ишемическая атака),
- Наличие в настоящее время или в анамнезе нарушения мозгового кровообращения,
- Наличие серьезных или множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза (см. раздел 4.4) например:
 - сахарный диабет с сосудистыми симптомами
 - гипертоническая болезнь в тяжелой форме
 - тяжелая дислипотеинемия
- Врожденная или приобретенная предрасположенность к венозному или артериальному

тромбозу, например, резистентность к активированному протеину С (АПС резистентность), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт),

- Серповидно-клеточная анемия,
- Тяжелые нарушения функции печени (а также нарушения выделительной функции, такие как синдром Дабина-Джонсона и Ротора) до того времени, пока параметры печени не вернулись к нормальным показателям,
- Наличие в настоящее время или в анамнезе опухолей печени (доброкачественных или злокачественных),
- Вагинальное кровотечение неясного генеза,
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе,
- Курение (см. раздел 4.4),
- Выявленные гормонозависимые злокачественные опухоли, вызванные воздействием половых стероидов (например, половых органов или молочных желез),
- Менингиома в настоящее время или в анамнезе,
- Наличие в анамнезе идиопатической желтухи беременных, тяжелая форма кожного зуда беременных или герпес беременных, отосклероз, с ухудшением состояния во время предыдущих беременностей,
- Планирование беременности, беременность или грудное вскармливание,
- Гиперчувствительность к активным веществам или к любому из компонентов препарата (см. раздел 6.1).

Препарат Диане-35 не предназначен для применения у мужчин.

Совместный прием препарата Диане-35 с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир и дасабувир или лекарственными препаратами, содержащими глекапревир/ пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир противопоказан (см. разделы 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Диане-35 содержит прогестаген – ципротерона ацетат и эстроген – этинилэстрадиол, и принимается на протяжении 21 дня месячного цикла. Препарат имеет состав, сходный с другими комбинированными оральными контрацептивами (КОК).

Длительность применения

Облегчение симптомов наступает не ранее, чем через три месяца. Лечащий врач должен проводить регулярные обследования, чтобы определить необходимость продолжения лечения (смотри раздел 4.2).

Если какие-либо из состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу лечения препаратом Диане-35 в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. В случае усиления или первого проявления любого из этих состояний или факторов риска необходимо принять решение об отмене препарата.

Заболевания органов кровообращения (сосудистой системы)

- У пациенток, принимающих препарат Диане-35, увеличивается риск развития венозной тромбозии (ВТЭ) в сравнении с женщинами, не принимающими данный препарат. Наибольший дополнительный риск ВТЭ отмечается в течение первого года приема препарата Диане-35 или при возобновлении приема, или при переходе на данный препарат после перерыва продолжительностью не менее

одного месяца. Венозная тромбоэмболия может привести к летальному исходу в 1-2% случаев.

- Результаты эпидемиологических исследований показали, что частота возникновения ВТЭ при применении препарата Диане-35 в 1,5-2 раза выше, чем при применении КОК, содержащих левоноргестрел, и процент рисков при применении препарата Диане-35 может быть сопоставим с процентом рисков при применении КОК, содержащих дезогестрел, гестоден и дроспиренон.
- Существует вероятность того, что среди женщин, применяющих препарат Диане-35, могут быть пациентки с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, связанным с синдромом поликистозных яичников.
- Более того, данные эпидемиологических исследований указывают на связь между применением гормональных контрацептивных препаратов и повышенным риском артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака).
- Крайне редко при применении КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, сосудов мозга или сетчатки глаза.
- *Симптомами венозного или артериального тромбоза или цереброваскулярных нарушений могут быть:*

необычная односторонняя боль и/или отек ноги; внезапная острая боль в грудной клетке независимо от наличия или отсутствия иррадиации в левую руку; внезапная одышка; внезапный приступ кашля; любая необычная, тяжелая или продолжительная головная боль; внезапная частичная или полная потеря зрения; диплопия; нарушение или потеря речи, головокружение, потеря сознания с фокальными эпилептическими приступами или без них; внезапная слабость или выраженное онемение с одной стороны тела или одной части тела; двигательные нарушения, симптомы «острого живота».

- Риск развития венозных тромбоэмболических нарушений повышается:
 - с возрастом;
 - у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск в дальнейшем повышается, особенно у женщин старше 35 лет. Женщинам старше 35 лет, желающим использовать препарат Диане-35, настоятельно рекомендовано отказаться от курения);
 - при отягощенном семейном анамнезе (то есть, венозная тромбоэмболия у родных брата, сестры или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной предрасположенности женщине необходимо проконсультироваться с врачом для принятия решения об использовании КОК;
 - при длительной иммобилизации, серьезном хирургическом вмешательстве, операции на ногах или тяжелой травме. В этих ситуациях рекомендуется прекратить использование комбинированных оральных контрацептивов (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и возобновить прием не ранее чем через две недели после окончания иммобилизации. Если препарат Диане-35 не был отменен заранее, следует рассмотреть назначение антитромботической терапии;
 - при ожирении (индекс массы тела более 30 кг/м²).
- Риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или цереброваскулярных нарушений повышается:

- с возрастом;
 - у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск в дальнейшем повышается, особенно у женщин старше 35 лет. Женщинам старше 35 лет, желающим использовать препарат Диане-35, настоятельно рекомендовано отказаться от курения);
 - при дислипотеинемии;
 - при ожирении (индекс массы тела более 30 кг/м²);
 - при артериальной гипертензии;
 - при мигрени;
 - при заболеваниях клапанов сердца;
 - при фибрилляции предсердий;
 - при отягощенном семейном анамнезе (артериальный тромбоз у родных брата, сестры или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной предрасположенности женщине необходимо проконсультироваться с врачом для принятия решения об использовании КОК;
- Нарушения кровообращения могут так же отмечаться при других заболеваниях: сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хроническом воспалительном заболевании кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.
 - Следует учитывать повышенный риск развития тромбоза в послеродовом периоде (смотри раздел 4.6 «Фертильность, беременность и лактация»)
 - Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения препарата Диане-35 (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема препарата.

Необходимо проинформировать женщин, принимающих препарат Диане-35, о необходимости немедленно обратиться к лечащему врачу при возникновении симптомов тромбоза. Необходимо прекратить прием препарата Диане-35 при подтвержденном тромбозе или подозрении на него. Учитывая тератогенное действие антикоагулянтов (кумаринов) следует использовать подходящие методы контрацепции.

АТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу.

У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из них следует рассматривать возможность их взаимоусиления. Препарат Диане-35 не следует назначать при неблагоприятном соотношении польза/риск (см. раздел 4.3).

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция (HPV). В некоторых эпидемиологических исследованиях показано, что длительное использование комбинации эстроген-прогестаген может дополнительно повышать этот риск. Однако остается спорным вопрос, в какой степени эти находки связаны со скринингом патологии шейки матки или с особенностями полового поведения, включая использование барьерных методов контрацепции.

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований продемонстрировал, что имеется несколько повышенный относительный риск (RR=1.24) развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, которые на момент исследования, использовали комбинации эстроген-прогестаген. Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. Поскольку рак молочной железы у женщин младше 40 лет наблюдается реже, повышенная частота диагноза рака молочной

железы у женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы в настоящее время или использовавших в недавнем времени, является незначительным по отношению к общему риску развития этого заболевания. Связь развития рака молочной железы с приемом комбинированных оральных контрацептивов не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих комбинированные оральные контрацептивы, биологических эффектов комбинированных оральных контрацептивов или сочетанием обоих факторов. Рак молочной железы у женщин, когда-либо употреблявших комбинированные оральные контрацептивы, был клинически менее выражен, чем у женщин, никогда их не употреблявших.

В редких случаях на фоне применения комбинированных оральных контрацептивов наблюдалось развитие доброкачественных опухолей печени и еще в более редких случаях развитие злокачественных опухолей печени. В отдельных случаях опухоли печени могут проводить к жизнеугрожающим интраабдоминальным кровотечениям. В случае появления сильных болей в верхней области живота, увеличения печени или признаков интраабдоминального кровотечения, при дифференциальной диагностике следует учитывать возможность наличия опухоли печени у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы.

Злокачественные опухоли могут быть жизнеугрожающими или приводить к летальному исходу.

Менингиома

Сообщалось о возникновении менингиом (единичных и множественных) в связи с использованием ципротерона ацетата, в частности, в высоких дозах - 25 мг в день и выше, а также в случае длительного применения (см. раздел 5.1). Если у пациента диагностирована менингиома, лечение всеми ципротерон-содержащими препаратами, включая препарат Диане-35, необходимо прекратить в качестве меры предосторожности.

Другие состояния

У женщин с гипертриглицеридемией (или наличия этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема комбинации эстроген-прогестаген.

Хотя небольшое повышение артериального давления было описано у многих женщин, принимающих комбинации эстроген-прогестаген (таких как, например, КОК или Диане-35), клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема препарата Диане-35 развивается стойкое, клинически значимое повышение артериального давления, следует отменить препарат Диане-35 и начать лечение артериальной гипертензии. Прием препарата Диане-35 может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения артериального давления.

Следующие состояния, наблюдаемые при беременности, могут также появляться или ухудшаться при приеме комбинации эстроген-прогестаген: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом, эпилепсия. Однако взаимосвязь между развитием указанных состояний и приемом комбинации эстроген-прогестаген не доказана.

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут провоцировать или обострять симптомы данного заболевания.

При наличии острых или хронических нарушений функции печени необходимо решить вопрос прекращения использования препарата Диане-35, до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся в норму. При развитии рецидивирующей холестатической желтухи и/или холестатическом зуде, возникших во время предыдущей беременности или

предыдущего приема половых гормонов следует прекратить прием препарата Диане-35. Несмотря на то, что комбинации эстроген-прогестаген могут оказывать влияние на периферическую резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, использующих низкодозированные комбинации эстроген-прогестаген ($<0,05$ мг этинилэстрадиола). Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема препарата Диане-35.

На фоне применения комбинации эстроген-прогестаген наблюдались проявления болезни Крона и неспецифического язвенного колита.

Депрессивное настроение и депрессия являются общеизвестными нежелательными реакциями при применении гормональных контрацептивов (см. раздел 4.8). Депрессия может быть серьезным расстройством и является известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Женщинам следует рекомендовать обратиться к лечащему врачу в случае появления изменений настроения и симптомов депрессии, в том числе вскоре после начала лечения.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины с такой предрасположенностью на фоне приема препарата Диане-35 должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия солнечных или ультрафиолетовых лучей.

Повышение уровня АЛТ

В ходе клинических исследований на пациентах, получавших лечение по поводу инфекционного вирусного гепатита С (HCV), с использованием лекарственных препаратов, содержащих омбитавир/ паритапревир/ ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него, уровень трансаминазы (АЛТ) более чем в 5 раз превышал верхнюю границу нормы значительно чаще у женщин, применяющих препараты, содержащие этинилэстрадиол, такие как комбинированные оральные контрацептивы (КОК) или препарат Диане-35. Аналогичным образом, у пациенток, получавших лечение глекапревиром/пибрентасвиром, наблюдалось повышение уровня АЛТ на фоне приема этинилэстрадиолсодержащих лекарственных средств, такие как КОК (см. разделы 4.3 и 4.5).

Снижение эффективности

Контрацептивная эффективность препарата Диане-35 может быть снижена при пропуске приема таблеток (раздел 4.2), при желудочно-кишечных расстройствах (раздел 4.2) или в результате лекарственного взаимодействия (раздел 4.5).

Влияние на менструальный цикл

На фоне приема комбинаций эстрогена и прогестагена могут отмечаться нерегулярные кровотечения (мажущие кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения.

У некоторых женщин во время 7-дневного перерыва в приеме таблеток может не развиваться кровотечение отмены. Если препарат Диане-35 принимался согласно указаниям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если до этого препарат Диане-35 принимался нерегулярно или, если отсутствуют подряд два кровотечения отмены, до продолжения приема препарата должна быть исключена беременность.

Препарат Диане-35 содержит 31 мг лактозы моногидрата и 19 мг сахарозы на одну таблетку. Пациенткам с редкими наследственными заболеваниями, в основе которых лежит непереносимость галактозы или фруктозы, дефицит лактазы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы или дефицит сахарозы-изомальтазы, не следует принимать препарат Диане-35.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При назначении сопутствующей терапии необходимо ознакомиться с общей характеристикой каждого из назначаемых препаратов для выявления потенциальных взаимодействий.

Влияние других препаратов на препарат Диане-35

Возможно взаимодействие с лекарственными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, что может повышать клиренс половых гормонов и приводить к прорывным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта.

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

Женщинам, которые получают лечение такими препаратами в дополнение к препарату Диане-35, рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов и дополнительно в течение 28 дней после их отмены. Если использование барьерного метода продолжается после завершения упаковки препарата Диане-35, прием таблеток из следующей упаковки препарата Диане-35 следует продолжать без обычного 7-дневного перерыва.

Вещества, повышающие клиренс препарата Диане-35 (ослабляющие эффективность препарата Диане-35 вследствие индукции ферментов печени):

барбитураты, рифампицин и противоэпилептические препараты (такие как барбексаклон, карбамазепин, фенитоин, примидон); и, возможно, так же окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой продырявленный.

Вещества с различным влиянием на клиренс препарата Диане-35

При совместном применении с препаратом Диане-35 многие ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусного гепатита С (HCV) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и снижать концентрации эстрогенов или прогестагенов в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо.

Вещества, снижающие клиренс комбинаций эстроген-прогестаген (ингибиторы ферментов):

Клиническая значимость потенциальных взаимодействий с ингибиторами ферментов неизвестна.

Совместное применение с сильными ингибиторами CYP3A4 может приводить к повышению концентрации эстрогена или прогестагена, или их обоих, в плазме.

Показано, что эторикокиб в дозе от 60 до 120 мг/день повышает концентрацию этинилэстрадиола в плазме в 1,4-1,6 раза, при совместном приеме с КОК, содержащим 0,035 мг этинилэстрадиола.

Влияние комбинаций эстроген-прогестаген на другие препараты

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

Может потребоваться коррекция дозы противодиабетических препаратов, учитывая

влияние на толерантность к глюкозе.

Данные клинических исследований дают основания полагать, что этинилэстрадиол ингибирует клиренс субстратов CYP1A2, что приводит к небольшому (например, теофиллин) или умеренному (например, тизанидин) повышению их концентрации в плазме.

Фармакодинамические взаимодействия

Во время клинических исследований с участием пациентов, принимавших препараты, содержащие омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него для лечения гепатита С, повышение уровня аланинтрансаминазы (АЛТ) более чем в 5 раз выше верхней границы нормы наблюдалось намного чаще у женщин, принимавших препараты, содержащие этинилэстрадиол, например, комбинированные гормональные контрацептивы (КГК). Кроме того, среди пациенток, получавших лечение глекапревиром/пибрентасвиром или софосбувиром/велпатасвиром/воксилапревиром, наблюдалось повышение активности АЛТ при одновременном приеме с этинилэстрадиолсодержащими препаратами, такими как КГК (см. раздел 4.3).

В этой связи женщины, принимающие препарат Диане-35, должны перейти к альтернативному методу контрацепции (например, контрацепция прогестагеном или негормональный метод) до начала терапии с помощью вышеуказанной комбинации препаратов. Прием препарата Диане-35 можно возобновить через 2 недели после завершения лечения с помощью данной комбинированной схемы лечения.

Другие взаимодействия

Результаты лабораторных исследований

Прием препаратов, таких как Диане-35, может влиять на результаты некоторых лабораторных исследований, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, а так же уровни (транспортных) белков в плазме, например, глобулина, связывающего кортикостероиды, и фракций липидов/липопротеидов, показателей углеводного обмена, свертывания крови и фибринолиза. Однако эти изменения обычно не выходят за границы нормальных значений.

Следует предупредить женщину, что препарат Диане-35 нельзя применять одновременно с другими гормональными контрацептивами. Прием этих препаратов следует прекратить до начала лечения препаратом Диане-35 (см. также раздел 4.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат Диане-35 противопоказан во время беременности. Если беременность выявляется во время приема препарата Диане-35, прием препарата должен быть немедленно прекращен.

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

0,02 % от полученной матерью суточной дозы этинилэстрадиола может попадать с молоком ребенку, находящемуся на грудном вскармливании.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не выявлены. Применение препарата не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

4.8.1 Резюме профиля безопасности

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями при приеме препарата Диане-35 являются: тошнота, боль в области живота, увеличение массы тела, головная боль, подавленное настроение, перепады настроения, болезненность молочных желез, нагрубание молочных желез. Они встречались у пациенток с частотой от $\geq 1\%$ до $< 10\%$.

У всех женщин, принимающих препарат Диане-35, повышается риск развития тромбозов (см. раздел 4.4).

4.8.2 Таблица нежелательных реакций

Ниже приведены нежелательные реакции, отмеченные у женщин, принимающих препарат Диане-35, в отношении которых наличие причинно-следственной связи с приемом препарата не подтверждено, но и не опровергнуто:

Системно-органные классы (MedDRA)	Нежелательные явления, отмеченные в ходе клинических испытаний			Нежелательные явления, отмеченные после регистрации
	Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редко ($> 1/10000$ до $< 1/1000$)	
Нарушения со стороны органа зрения			плохая переносимость контактных линз	
Нарушения со стороны сосудистой системы			тромбоз	повышение артериального давления
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота, боли в области живота	рвота, диарея		
Нарушения со стороны иммунной системы			реакции гиперчувствительности	обострение симптомов наследственного и приобретенного ангионевротического отека
Лабораторные отклонения	увеличение массы тела		снижение массы тела	
Нарушения		задержка		

метаболизма и питания		жидкости		
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	мигрень		
Нарушения психики	подавленное настроение, перепады настроения	снижение либидо	повышение либидо	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	болезненность и нагрубание молочных желез, межменструальное кровотечение	гипертрофия молочных желез	выделения из молочных желез, выделения из влагалища	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		сыпь, крапивница, хлоазма	узловатая эритема, мультиформная эритема	

4.8.3 Описание отдельных нежелательных реакций

Наблюдается повышенный риск возникновения артериальных и венозных тромботических и тромбоэмболических нарушений, включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные ишемические атаки, венозный тромбоз и тромбоэмболию легочной артерии у женщин, применяющих комбинации эстроген-прогестаген, которые более детально описаны в разделе 4.4.

О следующих серьезных нежелательных реакциях, описанных в разделе 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» сообщалось у женщин, применяющих комбинации эстроген-прогестаген:

- венозные тромбоэмболические нарушения,
- артериальные тромбоэмболические нарушения,
- артериальная гипертензия
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные),
- появление или обострение состояний, ассоциированных с приемом комбинированных эстроген-прогестагенных контрацептивных препаратов, но связь которых с их приемом достоверно не установлена: болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, эпилепсия, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, герпес беременных, хорея Сиденгама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха;
- хлоазма
- острая или хроническая дисфункция печени может потребовать прекращения приема комбинаций эстроген-прогестаген до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся к норме.

Частота, с которой диагностируется рак молочной железы, несколько повышена среди женщин, принимающих комбинации эстроген-прогестаген. Поскольку рак молочной железы редко встречается у женщин моложе 40 лет, повышение частоты рака у женщин,

применяющих КОК, незначительно по отношению к общему риску возникновения рака молочной железы. Причинно-следственная связь с использованием комбинаций эстроген-прогестаген неизвестна. Подробная информация содержится в разделе 4.3 и 4.4.

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

Взаимодействия

Межменструальное кровотечение и/или неэффективность контрацептивных средств могут возникать в результате взаимодействия между комбинациями эстроген-прогестаген и другими лекарственными препаратами (индукторы ферментов) (см. раздел 4.5).

Влияние на нормальные значения биохимических показателей

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

Другие метаболические функции

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

При регулярном приеме препарат Диане-35 оказывает контрацептивное действие благодаря своему составу. Нерегулярный прием препарата Диане-35 может привести к нерегулярности менструального цикла. Регулярность приема препарата Диане-35 очень важна для предупреждения нерегулярности менструального цикла и наступления беременности (вследствие возможного влияния ципротерон ацетата на развивающегося ребенка).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата имеет важное значение. Это способствует непрерывному мониторингу соотношения польза/риск лекарственного препарата.

Обо всех подозреваемых нежелательных реакциях следует сообщать согласно рекомендациям УП «Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства Здравоохранения Республики Беларусь, размещенным на портале ЦЭИЗ по эл. адресу <http://www.rceth.by>.

4.9. Передозировка

Данные о передозировке отсутствуют. *Симптомы, которые могут возникнуть*: тошнота, рвота и кровотечение отмены. Кровотечение отмены может встречаться даже у девочек до наступления менархе, если они случайно приняли лекарственный препарат.

Лечение: специфический антидот отсутствует; следует проводить симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Половые гормоны и модуляторы половой системы. Антиандрогены и эстрогены. Код АТС G03HB01

Волосные фолликулы и сальные железы чувствительны к воздействию андрогенов. Акне и себорея отчасти обусловлены дисфункцией сальных желез, вызываемой повышенной

периферической чувствительностью или высокими уровнями андрогенов в плазме. Оба активных фармацевтических ингредиента, входящих в состав препарата Диане-35, обладают положительным терапевтическим эффектом. Ципротерона ацетат конкурентно вытесняет андрогены в органе-мишене, тем самым сводя к минимуму андрогенный эффект. Концентрация андрогенов в плазме крови снижается также за счет антигонадотропного эффекта. Этинилэстрадиол усиливает данный эффект за счет влияния на уровень глобулина, связывающего половые стероиды. Уровни свободных андрогенов в плазме снижаются.

Терапия с использованием препарата Диане-35 ведет к заживлению акне, которое обычно происходит через 3 - 4 месяца терапии. Жирность кожи и волос исчезает раньше. Также уменьшается андрогенозависимое выпадение волос. Следует отметить, что при лечении женского гирсутизма эффект развивается медленно. Может пройти несколько месяцев, прежде чем результаты станут видимыми.

Ципротерона ацетат также является сильнодействующим прогестагеном, обладающим контрацептивным эффектом при применении в комбинации с этинилэстрадиолом. В основе данного эффекта лежит взаимодействие центрального и периферического механизмов, наиболее важными из которых следует считать подавление овуляции и изменение свойств цервикального секрета. Кроме того, в результате морфологических и ферментативных изменений эндометрия возникают крайне неблагоприятные условия для имплантации.

Контрацептивная защита начинается с первого дня использования.

Менингиома

На основании результатов эпидемиологического когортного исследования, проведенного во Франции, наблюдалась кумулятивная дозозависимая связь между ципротерона ацетатом и менингиомой. Это исследование было основано на данных Французского медицинского страхования (CNAM) и включало 253 777 женщин, принимавших 50-100 мг ципротерона ацетат. Частота возникновения менингиомы, удаляемой путем хирургического вмешательства или лучевой терапии, сравнивалась между женщинами, получавшими высокие дозы ципротерона ацетата (совокупная доза ≥ 3 г), и женщинами, которые подвергались лишь незначительной экспозиции ципротерона ацетата (суммарная доза < 3 г). Была продемонстрирована кумулятивная зависимость доза-ответ.

Суммарная доза ципротерона ацетата	Частота случаев (пациенто-лет)	HR _{adj} (95% ДИ) ^a
Незначительная экспозиция (<3 г)	4,5/100,000	Реф.
Экспозиция ≥ 3 г	23,8/100,000	6,6 [4,0-11,1]
12 - 36 г	26/100,000	6,4 [3,6-11,5]
36 - 60 г	54,4/100,000	11,3 [5,8-22,2]
более 60 г	129,1/100,000	21,7 [10,8-43,5]

^a Скорректировано на основе возраста как переменной, зависящей от времени, и эстрогена на момент включения

Суммарная доза в 12 г, например, может соответствовать одному году лечения при приеме 50 мг/ день в течение 20 дней в месяц.

5.2. Фармакокинетические свойства

Ципротерона ацетат

Абсорбция

Принятый перорально ципротерона ацетат быстро и полностью всасывается.

Максимальная концентрация в сыворотке крови, равная 15 нг/мл, достигается примерно через 1,6 часа. Абсолютная биодоступность составляет около 88%. Относительная биодоступность ципротерона ацетата для препарата Диане-35 составила 109% по сравнению с водной микрокристаллической суспензией.

Распределение

Ципротерона ацетат почти полностью связывается с сывороточным альбумином. Только 3,5-4,0% общего сывороточного уровня ципротерона ацетата находится в свободной форме. Так как связывание ципротерона ацетата с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), неспецифично, индуцированное этинилэстрадиолом повышение уровня ГСПГ не влияет на фармакокинетику ципротерона ацетата.

Метаболизм

Ципротерона ацетат метаболизируется различными путями, включающими этапы гидроксилирования и конъюгации. Главным метаболитом в плазме человека является 15β-гидроксильное производное.

Выведение

Содержание ципротерона ацетата в сыворотке крови подвергается двухфазному снижению, которое характеризуется периодом полувыведения около 0,8 ч и 2,3 дня. Скорость клиренса из плазмы крови составляет примерно 3,6 мл/мин/кг.

Ципротерона ацетат частично выводится в неизменной форме с желчью. Большая часть дозы ципротерона ацетата выводится в виде метаболитов с мочой и желчью в соотношении 3:7 с периодом полувыведения 1,9 дня. Метаболиты выводятся из плазмы со сходной скоростью (период полувыведения 1,7 дня).

Равновесная концентрация

Ципротерона ацетат накапливается в течение одного цикла лечения за счет продолжительного периода полувыведения из плазмы крови в терминальную фазу и ежедневного приема. Средние максимальные уровни препарата в плазме крови повышаются с 15 нг/мл (1 день) до 21 нг/мл и 24 нг/мл к концу 1 и 3 циклов лечения, соответственно. Равновесная концентрация достигается приблизительно через 10 дней. При длительном лечении уровень содержания ципротерона ацетата увеличивается примерно в 2-2,5 раза.

Курение не влияет на фармакокинетику ципротерона ацетата.

Этинилэстрадиол

Абсорбция

После приёма внутрь этинилэстрадиол всасывается быстро и полностью. После однократного приема препарата Диане-35 максимальная концентрация этинилэстрадиола в плазме крови, равная 80 нг/мл, достигается через 1,7 часа. Относительная биодоступность этинилэстрадиола из препарата Диане-35, по сравнению таковой из водной микрокристаллической суспензии, почти полная.

Распределение

Кажущийся объем распределения этинилэстрадиола равен 5 л/кг.

Этинилэстрадиол в высокой степени, хотя неспецифично, связывается с сывороточным альбумином. 2% уровня этинилэстрадиола находятся в несвязанной форме. Биодоступность этинилэстрадиола может меняться в обоих направлениях другими активными веществами. Однако, отсутствует взаимодействие с высокими дозами витамина С. При продолжительном использовании этинилэстрадиол индуцирует синтез печенью ГСПГ и глобулина, связывающего кортикостероиды (ГСКС). Однако степень

индукции ГСПГ зависит от химической структуры и дозы одновременно принятого прогестагена. Во время лечения препаратом Диане-35 наблюдалось повышение сывороточного уровня ГСПГ с приблизительно 100 нмоль/л до 300 нмоль/л, а сывороточного уровня ГСКС с примерно 50 мкг/мл до 95 пг/мл.

Метаболизм

Этинилэстрадиол метаболизируется при всасывании и первом прохождении через печень, что приводит к снижению абсолютной биодоступности и вариабельной биодоступности после перорального приема. Скорость метаболического клиренса этинилэстрадиола из плазмы составляет около 5 мл/мин/кг.

In vitro, этинилэстрадиол является обратимым ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также необратимым ингибитором CYP3A4 / 5, CYP2C8 и CYP2J2.

Выведение

Содержание этинилэстрадиола в плазме крови подвергается двухфазному снижению, характеризующемуся периодами полувыведения 1-2 часа и 20 часов, соответственно. С целью анализа, данные параметры можно рассчитать только при высоких дозах. В неизмененном виде этинилэстрадиол из организма не выводится. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся с мочой и желчью в соотношении 4:6, с периодом полувыведения около 24 часов.

Равновесная концентрация

Вследствие продолжительного периода полувыведения из сыворотки в терминальную фазу и ежедневного приема, средние равновесные концентрации этинилэстрадиола достигаются через 3-4 дня, при этом они на 30-40% выше, чем на фоне однократного приема.

5.3. Данные доклинической безопасности

Этинилэстрадиол

Профиль токсичности этинилэстрадиола хорошо изучен. Нет доклинических данных, дополняющих информацию относительно безопасности этинилэстрадиола, указанных в других разделах общей характеристики лекарственного препарата.

Ципротерона ацетат

Системная токсичность

Данные стандартных доклинических исследований токсичности при многократном применении ципротерона ацетата не указывают на существование специфического риска для людей.

Эмбриотоксичность/тератогенность

Исследования эмбриотоксичности при комбинации обоих активных веществ препарата не указывают на присутствие тератогенных эффектов на стадии органогенеза перед развитием наружных половых органов.

Прием ципротерона ацетата в высоких дозах в гормоночувствительной фазе дифференцирования половых органов приводит к появлению женских половых признаков у плодов мужского пола. Наблюдение за новорожденными мальчиками, которые внутриутробно испытали действие ципротерона ацетата, не выявили у них развития каких-либо женских половых признаков. Тем не менее, прием препарата Диане-35 противопоказан во время беременности. Исследования эмбриотоксичности при комбинации обоих активных веществ препарата не указывают на присутствие тератогенных эффектов на стадии органогенеза (лечение завершалось раньше наступления полной дифференциации наружных половых органов), нежели уже известное влияние на

дифференциацию мужской половой системы.

Генотоксичность и канцерогенность

Признанные тесты на генотоксичность ципротерона ацетата вначале были отрицательными. Однако результаты дальнейших испытаний указывают, что ципротерона ацетат имеет способность к образованию аддуктов с ДНК, что приводит к повышению репарации ДНК в клетках печени крыс и обезьян, гепатоцитов человека.

Такое образование ДНК аддуктов отмечалось в условиях экспозиции, ожидаемой на фоне рекомендованных доз ципротерон ацетата. При введении ципротерон ацетата *in vivo* наблюдалось повышение частоты очаговых, возможно, паранеопластических изменений в печени, сопровождавшихся изменениями клеточных ферментов у самок крыс. Клиническая значимость этих данных не известна. Клинический опыт, имеющийся к настоящему времени, не свидетельствует о каком-либо повышении частоты опухолей печени у людей.

В исследованиях у грызунов не выявлено канцерогенных свойств ципротерона ацетата, которые отличались бы от данных, полученных для других стероидных гормонов. Однако следует учитывать, что половые гормоны способны стимулировать рост ряда гормонозависимых тканей и опухолей.

В целом по существующим данным нет противопоказаний относительно применения препарата Диане-35 у людей при соблюдении инструкций по его применению и рекомендованных доз.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

лактозы моногидрат

крахмал кукурузный

повидон K25

тальк

магния стеарат

Оболочка таблетки:

сахароза

повидон K90

макрогол 6000

кальция карбонат

тальк

глицерин 85%

титана диоксид (E 171)

железа оксид желтый (E 172)

воск монтагликолевый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

5 лет.

Нельзя применять по истечению срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 21 таблетке, покрытой оболочкой помещают в блистер (ПВХ/Ал-ПВХ/ПВДХ), по 1 блистеру с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Байер АГ, Германия/ Bayer AG, Germany

Произведено:

Байер Веймар ГмбХ и Ко.КГ,

Доберайнер штрассе 20, D-99427, Веймар, Германия

Bayer Weimar GmbH & Co.KG,

Dobereiner Str. 20, D-99427 Weimar, Germany

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

220089 Минск, пр-т Дзержинского, 57, пом.54, 14 этаж.

Тел: + 375 (17) 239-54-20, факс: + 375 (17) 336-12-36

Условия отпуска из аптек

По рецепту