МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гестарелла®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002337-110119
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛП-002337.

Торговое наименование: Гестарелла®.

Группировочное наименование: гестоден + этинилэстрадиол.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой.

Состав

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит: активные вещества: гестоден – 0,075 мг, этинилэстрадиол – 0,020 мг; *вспомогательные вещества: ядро:* натрия кальция эдетат, лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон 25, магния стеарат; *оболочка:* сахароза, повидон 90 F, макрогол 6000, кальция карбонат, тальк, воск горный гликолевый.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, блестящие.

Фармакотерапевтическая группа: контрацептивное средство комбинированное (эстроген+гестаген).

Код АТХ: G03AA10.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Гестарелла® – низкодозированный монофазный пероральный комбинированный (эстроген + гестаген) контрацептивный препарат (КОК). Контрацептивный эффект комбинации гестоден + этинилэстрадиол осуществляется посредством взаимодополняющих механизмов, к наиболее важным из которых относятся подавление овуляции (воздействуя на центральные и периферические механизмы, угнетает секрецию гонадотропных гормонов гипофиза, тормозит созревание фолликулов, препятствует процессу овуляции), повышение вязкости секрета шейки матки (затруднено проникновение сперматозоидов в полость матки) и изменения в эндометрии, препятствующие имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

У женщин, принимающих КОК, цикл становится более регулярным, уменьшаются болезненность и интенсивность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии.

При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий частоту

наступления беременности у 100 женщин в течение года применения контрацептива) составляет менее 1. При неправильном применении, в том числе при пропуске своевременного приема таблеток, индекс Перля может возрастать.

Фармакокинетика

Гестоден

Абсорбция

После приема внутрь гестоден быстро и полностью абсорбируется, его максимальная концентрация в плазме крови (3,5 нг/мл) достигается примерно через 1 ч. Биодоступность составляет приблизительно 99 %.

Распределение

Гестоден связывается с альбумином плазмы крови и с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). В свободном виде в плазме крови находится только около 1,3 % от общей концентрации вещества; около 69 % – специфически связаны с ГСПГ. Индукция этинилэстрадиолом синтеза ГСПГ влияет на связывание гестодена с белками плазмы крови. Средний кажущийся объем распределения гестодена составляет 0,7 л/кг.

Метаболизм

Гестоден почти полностью метаболизируется. Клиренс из плазмы крови составляет примерно 0,8 мл/мин/кг.

Выведение

Концентрация гестодена в плазме крови снижается двухфазно. Период полувыведения ($T_{½}$) в терминальную фазу составляет около 12 ч.

В неизмененном виде гестоден не выводится, выводится только в виде метаболитов почками и через кишечник в соотношении 6:4 с $T_{½}$около 24 ч.

Равновесная концентрация

На фармакокинетику гестодена влияет концентрация ГСПГ в плазме крови. При ежедневном приеме комбинации гестоден + этинилэстрадиол концентрация в плазме крови увеличивается примерно в 4 раза во второй половине цикла приема препарата.

Этинилэстрадиол

Абсорбция

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

Распределение

Этинилэстрадиол неспецифически, но прочно связывается с альбумином плазмы крови (около 98 %) и индуцирует повышение концентрации в плазме крови ГСПГ. Кажущийся объем распределения этинилэстрадиола составляет около 2,8 - 8,6 л/кг.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации, как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в печени. Основной путь метаболизма – ароматическое гидроксилирование. Скорость клиренса из плазмы крови составляет 2,3 - 7 мл/мин/кг.

Выведение

Снижение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови носит двухфазный характер; первая фаза характеризуется периодом полувыведения около 1 ч, вторая 10-20 ч. В неизмененном виде из организма не выводится. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и через кишечник в соотношении 4:6, с периодом полувыведения ($T_{½}$) около 24 ч.

Равновесная концентрация

Равновесная концентрация достигается приблизительно через одну неделю.

Показания к применению

Пероральная контрацепция.

Противопоказания

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

- венозный тромбоз или тромбоэмболия (ВТЭ), в том числе, тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), в настоящее время или в анамнезе;
- артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда, инсульт; или продромальные состояния, в том числе транзиторная ишемическая атака, стенокардия;
- выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ или АТЭ, включая резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);
- наличие выраженного фактора или множественных факторов высокого риска ВТЭ или АТЭ (курение в возрасте старше 35 лет, ожирение с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м^2 и более, длительная иммобилизация, обширная травма, любая операция на нижних конечностях, в области таза или нейрохирургическое оперативное вмешательство, осложненные пороки клапанов сердца, фибрилляция предсердий) или одного серьезного фактора риска такого как:

  - неконтролируемая артериальная гипертензия;
  - сахарный диабет с диабетической ангиопатией;
  - тяжелая дислипопротеинемия;
- мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в анамнезе;
- панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе;
- печеночная недостаточность и заболевания печени тяжелой степени (до нормализации показателей функции печени);
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясного генеза;
- беременность (в том числе, предполагаемая);
- период грудного вскармливания;
- гиперчувствительность к гестодену, этинилэстрадиолу и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата;
- совместное применение с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир, паритапревир, ритонавир и дасабувир;
- непереносимость лактозы, фруктозы; дефицит лактазы, сахаразы/изомальтазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Если какие-либо из этих заболеваний/состояний или факторов риска появляются впервые на фоне применения препарата, прием препарата следует немедленно прекратить.

С осторожностью

Если какие-либо из состояний/заболеваний или факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, следует провести тщательную оценку «пользы-риска» применения препарата Гестарелла® для каждой женщины индивидуально и обсудить это до начала приема препарата:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение; тромбозы/тромбоэмболии, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников; ожирение с ИМТ менее 30 кг/м^2; дислипопротеинемия, адекватно контролируемая артериальная гипертензия; мигрень без очаговой неврологической симптоматики; неосложненные пороки клапанов сердца; нарушения сердечного ритма;

- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидно-клеточная анемия; флебит поверхностных вен;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени легкой и средней степени тяжести при нормальных показателях функциональных проб печени;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, заболевания желчного пузыря, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, гестационный герпес, хорея Сиденгама);
- у женщин с наследственным ангионевротическим отеком;
- депрессия;
- эпилепсия;
- послеродовый период.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Беременность

Прием препарата Гестарелла® противопоказан в период беременности. Если беременность выявляется во время применения препарата, прием препарата должен быть немедленно прекращен. Многочисленные эпидемиологические исследования не выявили ни повышения риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны до беременности, ни наличия тератогенного действия, когда половые гормоны принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Гестарелла®, как и других КОК, может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому прием препарата противопоказан до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может проникать в грудное молоко и оказывать влияние на здоровье ребенка.

Способ применения и дозы

Внутрь, запивая небольшим количеством воды. По 1 таблетке ежедневно в течение 21 дня, в определенном порядке, указанном на упаковке, примерно в одно и то же время.

Прием таблеток из следующей упаковки следует начинать на следующий день после 7-дневного перерыва, во время которого возникает менструальноподобное кровотечение. Кровотечение, как правило, начинается на 2-3 день после приема последней таблетки и

может не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки.

Начало приема препарата

- *Если никакое гормональное контрацептивное средство не применялось в предыдущем месяце*

Прием препарата Гестарелла® следует начинать в первый день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения), согласно дню недели, указанному на упаковке препарата. Далее следует применять таблетки по порядку. Допускается начало приема препарата на 2-5 день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение первых 7 дней приема таблеток.

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

Предпочтительно начинать прием препарата на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). Прием препарата Гестарелла® следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

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

Перейти с «мини-пили» на препарат Гестарелла® можно в любой день (без перерыва), с имплантата или внутриматочного контрацептива с гестагеном – в день его удаления, с инъекционной формы – со дня, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях в течение первых 7 дней приема таблеток необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив).

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

Начать прием препарата можно немедленно. При соблюдении этого условия дополнительных мер контрацепции не требуется.

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

Начинать прием препарата рекомендуется на 21-28 день после родов (при отсутствии грудного вскармливания), или сразу после прерывания беременности (в том числе самопроизвольного) во втором триместре. Если прием препарата начат позднее,

необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Если половой контакт имел место до начала приема препарата, необходимо исключить беременность.

Прием пропущенных таблеток

Если опоздание в приеме препарата составило **менее 12 ч**, контрацептивная защита не снижается. Нужно принять пропущенную таблетку как можно скорее, следующая таблетка принимается в обычное время.

Если опоздание в приеме препарата составило **более 12 ч**, контрацептивная защита может быть снижена. Чем больше таблеток пропущено, и чем ближе пропуск к 7-дневному перерыву в приеме таблеток, тем выше вероятность наступления беременности.

При этом необходимо помнить:

- прием препарата Гестарелла® никогда не должен быть прерван более чем на 7 дней;
- 7 дней непрерывного приема таблеток требуются для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Соответственно, если опоздание в приеме таблеток составило более 12 ч (интервал с момента приема последней таблетки больше 36 ч), в зависимости от недели, когда была пропущена таблетка, могут быть даны следующие рекомендации:

- *Первая неделя приема препарата*

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Далее таблетки следует принимать в обычное время. В течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив). Если половой контакт имел место в течение недели перед пропуском таблетки, необходимо учитывать возможность беременности.

- *Вторая неделя приема препарата*

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Далее таблетки следует принимать в обычное время. При условии, если женщина правильно принимала таблетки в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, необходимости в использовании дополнительных методов контрацепции нет. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток, необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение последующих 7 дней.

- *Третья неделя приема препарата*

Риск снижения контрацептивной надежности неизбежен из-за предстоящего перерыва в

приеме таблеток. В этом случае необходимо придерживаться следующих рекомендаций:

- если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, необходимости в дополнительных методах контрацепции нет. При приеме пропущенных таблеток руководствуйтесь пунктами 1 или 2;
- если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, таблетки принимались неправильно, то в течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив) и в этом случае следует руководствоваться пунктом 1 для приема пропущенных таблеток.

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

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

Допускается принимать не более двух таблеток в течение 1 суток.

Рекомендации в случае желудочно-кишечных расстройств

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

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

Прекращение приема препарата

Прием препарата Гестарелла® можно прекратить в любое время. Если женщина не планирует беременность, следует позаботиться о других методах контрацепции. Если планируется беременность, следует просто прекратить его прием и дождаться

естественного менструального кровотечения.

Отсрочка начала менструальноподобного кровотечения

Для того, чтобы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения, необходимо продолжить дальнейший прием таблеток из новой упаковки препарата без обычного 7-дневного перерыва. Таблетки из новой упаковки могут приниматься так долго, как это необходимо, в том числе до тех пор, пока таблетки в упаковке не закончатся. На фоне приема препарата из второй упаковки могут отмечаться «мажущие» кровянистые выделения из влагалища и/или «прорывные» маточные кровотечения. Возобновить прием препарата из очередной упаковки следует после обычного 7-дневного перерыва.

Изменение дня начала менструальноподобного кровотечения

Для того чтобы перенести день начала менструальноподобного кровотечения на другой день недели, женщине следует сократить (но не удлинять) ближайший 7-дневный перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько она хочет. Например, если цикл обычно начинается в пятницу, а в будущем женщина хочет, чтобы он начинался во вторник (тремя днями ранее), прием таблеток из следующей упаковки необходимо начать на 3 дня раньше, чем обычно. Чем короче перерыв в приеме таблеток, тем выше вероятность, что менструальноподобное кровотечение не наступит, и во время приема таблеток из второй упаковки будут наблюдаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения.

Применение препарата в особых клинических случаях

У девочек-подростков

Прием препарата Гестарелла® показан только после наступления менархе.

У пожилых

Не применимо. Прием препарата не показан после наступления менопаузы.

При нарушении функции почек

Применение препарата Гестарелла® у пациенток с почечной недостаточностью специально не изучалось. Имеющиеся данные не предполагают коррекции режима дозирования препарата у таких пациенток.

При нарушениях функции печени

Препарат противопоказан женщинам с печеночной недостаточностью и заболеваниями печени тяжелой степени до нормализации показателей функции печени.

Побочное действие

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (НР) на фоне приема препарата Гестарелла® были: головная боль, включая мигрень, «мажущие» кровянистые выделения/кровотечения (более чем у 10% женщин). При приеме КОК наблюдался повышенный риск развития артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболий. На

фоне приема КОК наблюдались и другие НР.

НР распределены по системно-органным классам в соответствии с MedDRA с указанием их частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 и < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100); редко (≥ 1/10000 и < 1/1000); очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота	Возможные НР
Инфекционные и паразитарные заболевания	часто	вагнит, включая кандидозный вульвовагинит
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	очень редко	гепатоцеллюлярная карцинома, доброкачественные опухоли печени (например, очаговая узловая гиперплазия, аденома печени)
Нарушения со стороны иммунной системы	редко	анафилактические реакции (в очень редких случаях с крапивницей, отеком Квинке, тяжелыми нарушениями дыхания и кровообращения)
	очень редко	обострение системной красной волчанки
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	очень часто	задержка жидкости, отеки, снижение/увеличение массы тела
	часто	снижение/повышение аппетита
	редко	снижение толерантности к глюкозе
	очень редко	обострение порфирии
Нарушения психики	очень часто	снижение/перепады настроения (включая депрессию), нервозность, изменение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	головокружение
	часто	головная боль
	нечасто	мигрень
	очень редко	обострение хореи
Нарушения со стороны органа зрения	редко	непереносимость контактных линз (неприятные ощущения при их ношении)
	очень редко	неврит зрительного нерва
Нарушения со стороны сосудов	часто	повышение артериального давления (АД)
	редко	венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения**
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень часто	тошнота, рвота, боль в животе
	часто	боли спастического характера в животе, вздутие живота
	нечасто	диарея
	очень редко	панкреатит
	частота неизвестна	ишемический колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	редко	холестатическая желтуха
	очень редко	образование камней в желчном пузыре, холестаз

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	очень редко	гемолитико-уремический синдром
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	очень часто	акне
	часто	сыпь, хлоазма с риском резистентности, алопеция, гирсутизм
	редко	узловатая эритема
	очень редко	многоформная эритема
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*	очень часто	боль в молочных железах, нагрубание молочных желез, дисменорея, изменение выделений из влагалища
Лабораторные и инструментальные данные	часто	изменение концентрации липидов в плазме крови (включая гипертриглицеридемию)

*В ходе пострегистрационных исследований сообщалось о следующих НР, частоту которых оценить не удалось: отсутствие менструальноподобного кровотечения, ациклические кровотечения, «мажущие» кровянистые выделения, снижение объема менструальноподобного кровотечения, аменорея после окончания приема комбинации гестоден+этинилэстрадиол.

**Венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения объединяют следующие нозологические формы: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и тромбоэмболия (окклюзия легочных сосудов; тромбоз, эмболия и инфаркт миокарда, церебральный инфаркт и инсульт не классифицированный как геморрагический).

Ниже перечислены НР с очень низкой частотой или отсроченным развитием симптомов, которые предположительно связаны с приемом КОК:

Опухоли

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

Прочие состояния

- наступление или ухудшение состояний, при которых связь с применением КОК не является неоспоримой: гестационный герпес; потеря слуха, связанная с отосклерозом, болезнь Крона, язвенный колит, эпилепсия;
- у женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека;
- нарушение функции печени.

Передозировка

О случаях передозировки комбинации гестоден+этинилэстрадиол не сообщалось.

Симптомы: тошнота, рвота и незначительное кровотечение из половых путей у молодых девушек.

Лечение: специфического антидота нет. Следует проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на комбинацию гестоден+этинилэстрадиол

Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты системы цитохрома Р450, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к ациклическим «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта.

Если препараты-индукторы микросомальных ферментов применяются коротким курсом

Женщинам, которые получают лечение препаратами-индукторами микросомальных ферментов в дополнение к комбинации гестоден+этинилэстрадиол, рекомендуется временно использовать барьерный метод контрацепции или выбрать иной негормональный метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции (презервативы) следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов и еще в течение 28 дней после их отмены.

Если препараты-индукторы микросомальных ферментов применяются длительно

Женщинам, которые получают длительное лечение препаратами-индукторами микросомальных ферментов, рекомендуется рассмотреть использование негормональных методов для обеспечения более надежного контрацептивного эффекта.

Вещества, увеличивающие клиренс комбинации гестоден+этинилэстрадиол

Вещества, ослабляющие эффективность путем индукции ферментов: барбитураты, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин, препараты для лечения ВИЧ – ритонавир, невирапин, эфавиренз и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum).

Вещества с различным влиянием на клиренс комбинации

При совместном применении с комбинацией гестоден+этинилэстрадиол многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогена или прогестагена в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо. Поэтому перед применением данных лекарственных средств, следует предварительно изучить характер их возможного взаимодействия с комбинацией

гестоден+этинилэстрадиол, и в случае каких-либо сомнений рекомендовать женщине дополнительно использовать барьерные средства контрацепции.

При совместном применении комбинации гестоден+этинилэстрадиол с перампанелом, вемурофенибом, дабрафенибом, модафинилом или руфинамидом следует учитывать вероятность снижения эффективности контрацепции вследствие ускорения метаболизма половых гормонов. Рекомендуется использовать дополнительные методы контрацепции (презервативы) на протяжении всего курса совместного приема препаратов и в течение 2-6 месяцев после его прекращения.

Вещества, снижающие клиренс комбинации гестоден+этинилэстрадиол (ингибиторы ферментов)

Мощные и средней мощности ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как азольные антимикотики (например, итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повышать плазменные концентрации эстрогена или прогестина, или их обоих.

Применение эторикоксиба в дозах 60 и 120 мг в сутки при совместном приеме с КОК, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола, повышает концентрацию этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4 и 1,6 раза, соответственно. Это увеличение концентрации этинилэстрадиола следует принимать во внимание при выборе соответствующего КОК для совместного применения с эторикоксибом. Подобный факт может приводить к увеличению частоты тромбоэмболии, за счет увеличения экспозиции этинилэстрадиола.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) снижают эффективность препарата.

Влияние КОК на другие лекарственные препараты

КОК могут оказывать влияние на метаболизм других лекарственных средств, поэтому их концентрации в плазме крови и тканях могут повышаться (например, циклоспорин) или снижаться (например, ламотриджин).

Взаимодействие с препаратами – субстратами изофермента CYP1A2

In vitro этинилэстрадиол является обратимым ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также необратимым ингибитором CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2. В клинических исследованиях применение гормонального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол, не приводило к какому-либо повышению или приводило лишь к слабому повышению концентраций субстратов CYP3A4 в плазме крови (например, мидазолама); в то время как концентрации субстратов CYP1A2 в плазме крови могут возрастать незначительно (например, теофиллин) или умеренно (например, мелатонин и тизанидин).

При совместном применении комбинации гестоден+этинилэстрадиол и ингибиторов

протеазы ВИЧ и гепатита С возможно увеличение частоты проявлений гепатотоксичности (повышение активности «печеночных» трансаминаз).

Фармакодинамическое взаимодействие

Одновременное применение препаратов, содержащих комбинацию омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир в сочетании с рибавирином или без, может повысить риск увеличения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). В случае необходимости прохождения курса лечения данной комбинацией препаратов пациентки, применяющие комбинацию гестоден+этинилэстрадиол должны быть переведены на альтернативные методы контрацепции (негормональные методы или контрацептивы, содержащие только гестагены) до начала курса лечения. Возобновить применение комбинации гестоден+этинилэстрадиол можно не раньше, чем через 2 недели после окончания курса терапии, данной комбинацией препаратов.

Особые указания

Если какие-либо из состояний, заболеваний или факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвесить потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КОК, в том числе комбинации гестоден+этинилэстрадиол в каждом индивидуальному случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. В случае усугубления, усиления или первого проявления любого из этих состояний, заболеваний или факторов риска, женщина должна проконсультироваться со своим врачом для решения вопроса о прекращении приема препарата.

Риск развития ВТЭ и АТЭ

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КОК и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как ТГВ, ТЭЛА, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения). Данные заболевания отмечаются редко. Повышенный риск развития ВТЭ, связанный с применением КОК, обусловлен наличием в его составе эстрогена. КОК, содержащие в качестве прогестагенного компонента левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, связаны с самым низким риском ВТЭ. При применении других КОК, таких как комбинация гестоден+этинилэстрадиол, риск развития ВТЭ в два раза выше. Выбор в пользу КОК с более высоким риском развития ВТЭ может быть сделан только после консультации с женщиной, позволяющей убедиться, что она полностью понимает риск ВТЭ, связанный с приемом данного контрацептива, влияние препарата на существующие у нее факторы риска и то, что риск развития ВТЭ максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск отмечается и при возобновлении применения КОК (после

перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). Повышенный риск развития ВТЭ присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев.

ВТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу (в 1-2% случаев). ВТЭ, проявляющаяся в виде ТГВ и/или ТЭЛА, может произойти при применении любых КОК.

Крайне редко при применении КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки глаза.

Симптомы ТГВ: односторонний отек нижней конечности или по ходу вены, боль или дискомфорт только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры, покраснение или изменение окраски кожных покровов в пораженной нижней конечности.

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

АТЭ может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда.

Симптомы инсульта: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, сильная или продолжительная головная боль без видимой причины, одно- или двухсторонняя потеря зрения; проблемы с речью и пониманием; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная потеря сознания или обморок с судорожным приступом или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и незначительная синюшность конечностей, «острый» живот.

Симптомы инфаркта миокарда: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди или за грудиной, с иррадиацией в спину, челюсть, верхнюю конечность, область эпигастрия; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение. АТЭ может оказаться жизнеугрожающей и привести к летальному исходу.

У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из факторов следует рассматривать возможность их взаимоусиления. В подобных случаях степень повышения риска может оказаться более высокой, чем при простом

суммировании факторов. В этом случае прием комбинации гестоден+этинилэстрадиол противопоказан.

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

- с возрастом;
- у курящих женщин (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно в возрасте старше 35 лет);
- при наличии семейного анамнеза (например, ВТЭ или АТЭ у близких родственников или родителей в возрасте менее 50 лет). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности, женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КОК;
- при ожирении (с ИМТ более 30 кг/м^2);
- при дислипопротеинемии;
- при артериальной гипертензии;
- при мигрени;
- при заболеваниях клапанов сердца;
- при фибрилляции предсердий;
- в случае длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях, в области таза или обширной травмы. В этих случаях следует прекратить применение КОК (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после полного восстановления мобильности женщины.

  Временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 ч) также может являться фактором риска развития ВТЭ, особенно при наличии других факторов риска.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии ВТЭ остается спорным.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболий в послеродовом периоде.

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

Увеличение частоты и тяжести мигрени (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) во время применения КОК является основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к развитию венозного или артериального тромбоза относятся: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

При оценке соотношения риска и пользы, следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния/заболевания может уменьшить связанный с ним риск тромбоза.

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки (РШМ), является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития РШМ при длительном применении КОК. Однако связь с приемом КОК не доказана. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти данные связаны со скринингом на предмет патологии шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции, большее количество половых партнеров).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы (РМЖ), диагностированного у женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что РМЖ отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение количества случаев РМЖ у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших его недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием более ранней диагностики РМЖ у женщин, принимающих КОК (у них диагностируются более ранние клинические формы рака молочной железы, чем у женщин, не принимавших КОК), биологическим действием КОК или сочетанием обоих этих факторов.

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

Другие состояния

У женщин с гипертриглицеридемией (или при наличии этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема комбинации гестоден+этинилэстрадиол.

Хотя незначительное повышение АД было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение показателей АД отмечалось редко. Тем не менее, если во время приема препарата развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, следует отменить препарат и начать лечение артериальной гипертензии. Прием препарата комбинации гестоден+этинилэстрадиол может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Такие состояния, как желтуха и/или зуд, связанный с холестазом, формирование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама, герпес во время беременности, потеря слуха, связанная с отосклерозом, могут развиваться или ухудшаться как во время беременности, так и во время приема КОК, но причинная связь с их применением доказана не была.

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

Также были описаны случаи развития болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

Острые заболевания или обострение хронических заболеваний печени могут потребовать прекращения применения препарата до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся в норму. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая отмечалась впервые во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема комбинации гестоден+этинилэстрадиол.

Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения режима дозирования гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, принимающих КОК с содержанием этинилэстрадиола в таблетке менее 0,05 мг. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема препарата.

На фоне приема комбинации гестоден+этинилэстрадиол может отмечаться ухудшение течения эндогенной депрессии и эпилепсии.

Женщины со склонностью к хлоазме во время приема препарата должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Снижение эффективности контрацепции

Эффективность КОК может снижаться, например, при пропуске приема таблеток, в случае желудочно-кишечных расстройств (рвота или диарея) или при одновременном

применении других лекарственных средств. В этом случае, не прекращая приема препарата, следует одновременно использовать дополнительные негормональные (барьерные) методы контрацепции.

Лабораторные тесты

Прием комбинации гестоден+этинилэстрадиол может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, концентрацию транспортных белков в плазме крови, показатели углеводного обмена, параметры системы свертывания крови. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений.

Повышение активности АЛТ

В ходе проведения клинических исследований с участием пациентов, проходящих курс терапии вирусного гепатита С и принимающих комбинацию лекарственных препаратов, содержащих омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир в сочетании с рибавирином или без, повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы было зарегистрировано значительно чаще у пациенток, применяющих этинилэстрадиол-содержащие КОК.

Влияние на менструальный цикл

При применении комбинации гестоден+этинилэстрадиол могут возникать нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения), в особенности во время первого месяца применения. По этой причине целесообразно выяснять причину нерегулярных кровотечений только после адаптации организма, т.е. приблизительно после трех циклов применения препарата.

Если нерегулярные кровотечения продолжаются или возникают после предшествующих регулярных циклов, необходимо провести соответствующие диагностические процедуры, чтобы исключить злокачественную опухоль или беременность.

У некоторых женщин кровотечение «отмены» не возникает во время перерыва в приеме таблеток. Если препарат принимался в соответствии с инструкцией, возникновение беременности маловероятно. Однако, если таблетки принимались нерегулярно, или кровотечение «отмены» не возникло два раза подряд, то до продолжения применения препарата необходимо исключить беременность.

При применении комбинации гестоден+этинилэстрадиол следует учитывать, что на фоне приема гормональных контрацептивов могут изменяться периодичность и продолжительность менструальноподобных кровотечений, ректальная температура и свойства цервикальной слизи.

Медицинские осмотры

Перед началом применения или перед возобновлением приема препарата женщине следует пройти тщательное общее медицинское и гинекологическое обследование, включая подробный сбор медицинского анамнеза (в том числе семейный анамнез), измерение АД, частоты сердечных сокращений, определение индекса массы тела, ультразвуковое обследование органов брюшной полости и малого таза, обследование молочных желез, цитологическое исследование эпителия шейки матки. Необходимо исключить беременность и нарушения со стороны системы свертывания крови. Очень важно обратить внимание женщины на информацию о венозных и артериальных тромбозах, о симптомах ВТЭ и АТЭ, об известных факторах риска, а также о том, что делать в случае подозрения на тромбоз.

Женщину также следует инструктировать о необходимости внимательно прочитать листок-вкладыш и следовать приведенным в нем рекомендациям.

Женщину следует предупредить о том, что гормональные контрацептивы не защищают от ВИЧ инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Частота и характер таких обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики с учетом индивидуальных особенностей каждой пациентки, но не реже 1 раза в 6 месяцев.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияния приема препарата Гестарелла® на управление транспортными средствами и механизмами не выявлено.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 75 мкг+20 мкг. По 21 таблетке в блистере из ПВХ/Al. По 1 или 3 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Санофи Россия»,

125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы: Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ, Германия.

Шлеебрюггенкамп 15, 48159 Мюнстер, Германия.

Выпускающий контроль качества: Зентива к.с., Чешская Республика.

У кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

Претензии по качеству препарата направлять по адресу

АО «Санофи Россия»,

125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

тел.: +7 (495) 721-14-00; факс: +7 (495) 721-14-11.

Старший менеджер по регистрации Айриян И.К.