МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003767 - 040816
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Анабелла®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Анабелла®

Группировочное наименование: дроспиренон + этинилэстрадиол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

21 таблетка бледно-желтого цвета, покрытая пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит:

Действующие вещества: дроспиренон – 3 мг, этинилэстрадиол – 0,03 мг.

Вспомогательные вещества

ядро: лактозы моногидрат – 70,17 мг, гипролоза – 1,6 мг, полакрилин калия – 1,6 мг, натрия лаурилсульфат – 3,2 мг, магния стеарат – 0,4 мг;

пленочная оболочка: Опадрай II желтый 85F32771 (макрогол 3350 – 20,2 %, титана диоксид – 23,7 %, поливиниловый спирт – 40,0 %, тальк – 14,8 %, краситель железа оксид желтый – 1,3 %) – 2,0 мг.

7 таблеток белого цвета, покрытых пленочной оболочкой (плацебо)

Каждая таблетка содержит:

Действующие вещества: не содержит.

Вспомогательные вещества

ядро: лактозы моногидрат – 73,4 мг, полакрилин калия – 1,6 мг, повидон-К30 – 4,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,2 мг, магния стеарат – 0,80 мг;

пленочная оболочка: Опадрай II белый 85F18422 (макрогол 3350 – 40,0 %, титана диоксид – 25,0 %, поливиниловый спирт – 20,2 %, тальк – 14,8 %) – 2,0 мг.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-желтого цвета.

Таблетки плацебо: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген).

Код АТХ: G03AA12.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Анабе́лла® – низкодозированный монофазный комбинированный пероральный контрацептив (КОК), в состав которого входят этинилэстрадиол и дроспиренон (прогестаген).

Контрацептивный эффект препарата Анабелла® основан на взаимодействии различных факторов, наиболее важными из которых являются подавление овуляции и повышение вязкости цервикальной слизи, что затрудняет проникновение сперматозоидов в полость матки.

В терапевтических дозах дроспиренон обладает умеренными антиминералкортикоидными свойствами: предупреждает увеличение массы тела и появление отеков, связанных с задержкой жидкости, вызванной эстрогенами. Также дроспиренон обладает антиандрогенной активностью: способствует уменьшению симптомов акне (угревой сыпи), жирности кожи и волос. Данный эффект дроспиренона подобен действию естественного прогестерона, вырабатываемого женским организмом. Это свойство следует учитывать при выборе контрацептива, особенно для женщин с гормонозависимой задержкой жидкости, а также женщин с акне и себореей. При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

У женщин, принимающих КОК, менструальный цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность и продолжительность кровотечения, что снижает риск развития анемии. В сочетании с этинилэстрадиолом дроспиренон оказывает благоприятное действие на липидный профиль, характеризующееся повышением концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови.

Фармакокинетика

Дроспиренон

Всасывание

После приема внутрь дроспиренон быстро и почти полностью всасывается.

После однократного приема внутрь максимальная концентрация в плазме крови, равная около 38 нг/мл, достигается примерно через 1-2 ч. Биодоступность составляет 76-85 %.

Прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

Распределение

Дроспиренон связывается с альбумином плазмы крови (95-97 %) и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Лишь 3-5 % от общей концентрации вещества в плазме крови присутствует в качестве свободного стероида. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона с белками плазмы крови. Средний кажущийся объем распределения составляет 3,7 ± 1,2 л/кг.

Метаболизм

После приема внутрь дроспиренон активно метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме крови представлены кислотными формами дроспиренона, образовавшимися при раскрытии лактонного кольца, и 4,5-дигидро-дроспиренон-3-сульфатом, которые образуются без участия изоферментов системы цитохрома Р450. Дроспиренон в малой степени метаболизируется изоферментом CYP3A4 и способен ингибировать этот изофермент, а также изоферменты CYP1A1, CYP2C9 и CYP2C19 *in vitro*.

Выведение

Скорость метаболического клиренса дроспиренона в плазме крови составляет 1,5 ± 0,2 мл/мин/кг. В неизмененном виде дроспиренон экскретируется только в следовых количествах. Метаболиты дроспиренона выводятся через кишечник и почками в соотношении примерно 1,2:1,4. Период полувыведения ($T_{½}$) при экскреции метаболитов составляет примерно 40 ч.

Равновесная концентрация

Во время цикла приема максимальная равновесная концентрация дроспиренона в плазме крови достигается после 8 дней приема и составляет приблизительно 70 нг/мл. Отмечалось повышение концентрации дроспиренона в плазме крови примерно в 2-3 раза (за счет кумуляции), что было обусловлено соотношением $T_{½}$ в терминальной фазе и интервала дозирования. Дальнейшее увеличение концентрации дроспиренона в плазме крови отмечается между 1 и 6 циклами приема, после чего увеличения концентрации не наблюдается.

Особые группы пациенток

Пациентки с почечной недостаточностью

Равновесная концентрация дроспиренона в плазме крови у женщин с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) = 50-80 мл/мин) была сравнима с соответствующими показателями у женщин с нормальной функцией почек (КК > 80 мл/мин). У женщин с почечной недостаточностью средней степени

тяжести (КК = 30-50 мл/мин) концентрация дроспиренона в плазме крови была в среднем на 37 % выше, чем у женщин с нормальной функцией почек. Прием дроспиренона не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию калия в плазме крови и хорошо переносился во всех группах. Фармакокинетика при почечной недостаточности тяжелой степени не изучалась.

Пациентки с печеночной недостаточностью

У женщин с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) была сопоставима с соответствующим показателем у здоровых женщин с близкими значениями C_{max} в фазах абсорбции и распределения.

У пациенток с нарушением функции печени средней степени тяжести отмечено снижение клиренса дроспиренона на 50 % по сравнению с женщинами с сохранной функцией печени, при этом не отмечено различий в концентрации калия в плазме крови в изучаемых группах. При выявлении сахарного диабета и сопутствующем применении спиронолактона (оба состояния расцениваются как факторы, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии), повышение концентрации калия в плазме крови не установлено. Следует заключить, что переносимость дроспиренона у женщин с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести хорошая.

Этинилэстрадиол

Всасывание

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью всасывается. После однократного приема внутрь 30 мкг этинилэстрадиола пиковая концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1-2 ч и составляет около 100 пг/мл. Абсолютная биодоступность в результате пресистемной конъюгации и пресистемного метаболизма составляет приблизительно 45 %. Сопутствующий прием пищи снижал биодоступность этинилэстрадиола примерно у 25 % обследованных, других изменений не отмечалось.

Распределение

Концентрация этинилэстрадиола в плазме крови снижается двухфазно. Этинилэстрадиол в значительной степени не специфически связан с альбумином плазмы крови (примерно на 98 %). Он повышает синтез ГСПГ и КСГ в печени и вызывает повышение концентрации ГСПГ в плазме крови. Кажущийся объем распределения составляет примерно 5 л/кг.

Небольшое количество этинилэстрадиола проникает в грудное молоко (0,02 % от общей дозы).

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации в слизистой оболочке тонкого

кишечника и в печени. Этинилэстрадиол первично метаболизируется путем ароматического гидроксилирования, при этом образуются разнообразные гидроксилированные и метилированные метаболиты, представленные как в свободной форме, так и в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами. Этинилэстрадиол полностью метаболизируется, скорость метаболического клиренса составляет около 5 мл/мин/кг.

Выведение

Этинилэстрадиол практически не выводится в неизмененном виде. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и через кишечник в соотношении 4:6. $T_{½}$ метаболитов составляет около 24 часов.

Равновесная концентрация

Равновесная концентрация возникает во второй половине цикла приема, причем концентрация этинилэстрадиола в плазме крови увеличивается примерно в 1,4 - 2,1 раза.

Этнические группы

Клинически значимых различий в фармакокинетике дроспиренона и этинилэстрадиола во время применения японскими женщинами и женщинами европеоидной расы отмечено не было.

Показания к применению

Контрацепция (предупреждение нежелательной беременности).

Противопоказания

Препарат Анабелла® противопоказан при наличии любого состояния, указанного ниже. Если какое-либо из этих состояний/заболеваний впервые возникнет на фоне приема препарата, следует немедленно прекратить прием:

- тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения (в т.ч. в анамнезе);
- состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию венозных или артериальных тромбозов, такая как резистентность к активированному протеину С; дефицит антитромбина III; дефицит протеина С; дефицит протеина S; гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);

- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе;
- множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в том числе осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий; ожирение (индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2); заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий; неконтролируемая артериальная гипертензия; тяжелая дислипопротеинемия; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; серьезное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией; обширная травма; авиаперелет длительностью более 4 часов; курение в возрасте старше 35 лет;
- панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе;
- печеночная недостаточность, заболевания печени тяжелой степени (до нормализации результатов печеночных проб);
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные), в т.ч. в анамнезе;
- почечная недостаточность тяжелой степени, острая почечная недостаточность;
- гормонозависимые злокачественные новообразования половых органов или молочной железы в настоящее время и в анамнезе или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясного генеза;
- беременность или подозрение на нее;
- период грудного вскармливания;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Если у пациентки имеются какие-либо из состояний/заболеваний/факторов риска, указанных ниже, следует тщательно взвесить возможный риск и ожидаемую пользу применения препарата Анабелла®:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение; наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников); избыточная масса тела (ИМТ не менее 25 и не более 30 кг/м^2); дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия; мигрень без очаговой неврологической симптоматики; неосложненные пороки клапанов сердца;

- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, а также флебит поверхностных вен;
- наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха, холестаз, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама);
- послеродовый период.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Беременность является противопоказанием к применению препарата Анабелла®. При возникновении беременности на фоне приема препарата Анабелла®, прием необходимо немедленно прекратить. Проведенные эпидемиологические исследования не выявили увеличения риска возникновения врожденных дефектов у детей, родившихся у матерей, принимавших КОК до беременности или тератогенного действия препарата в случаях приема контрацептивов по неосторожности на ранних сроках беременности.

Экспериментальные исследования на животных показали неблагоприятное воздействие препарата во время беременности и лактации у животных. На основании этих данных нельзя исключить возможность неблагоприятного воздействия активных компонентов препарата на плод или новорожденного.

Имеющиеся данные о применении препарата Анабелла® во время беременности весьма ограничены и не позволяют сделать вывод о его отрицательном влиянии на беременность, состояние здоровья плода или новорожденного. В настоящее время какие-либо значимые эпидемиологические данные отсутствуют.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Анабелла® во время грудного вскармливания противопоказано. КОК могут уменьшить количество грудного молока и изменить его состав, поэтому их не рекомендуется использовать до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых стероидов и/или их метаболитов может проникать в грудное молоко и воздействовать на новорожденного.

Способ применения и дозы

Препарат Анабелла® предназначен для приема внутрь ежедневно в течение 28 дней без перерывов приблизительно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды, в порядке, указанном на блистерной упаковке. Прием таблеток из новой упаковки начинают на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки. Кровотечение «отмены» обычно начинается спустя 2-3 дня после начала приема неактивных таблеток (последний ряд блистерной упаковки) и может еще не закончиться до начала приема таблеток из следующей упаковки.

Как принимать препарат Анабелла®

При отсутствии приема любых гормональных контрацептивов в предыдущем месяце

Прием препарата Анабелла® начинается в первый день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения). Допустимо начало приема на 2-5 день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

При переходе с других комбинированных контрацептивных препаратов (КОК, вагинального кольца или контрацептивного пластыря)

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

При переходе с контрацептивов, содержащих только прогестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплантат или внутриматочная терапевтическая система, высвобождающая гестаген)

Женщина может перейти с «мини-пили» на прием препарата Анабелла® в любой день (без перерыва), с имплантата или внутриматочной терапевтической системы, высвобождающей гестаген – в день удаления, с инъекционного контрацептива – в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

После прерывания беременности в первом триместре

Женщина может начать прием препарата Анабелла® с первого дня после прерывания беременности. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительных

мерах контрацепции.

После родов (при отсутствии грудного вскармливания) или прерывания беременности во втором триместре

Рекомендуется начать прием препарата Анабелла® на 21-28 день после родов (при отсутствии грудного вскармливания) или прерывания беременности во втором триместре. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Если половой контакт уже произошел до начала приема препарата Анабелла®, в этом случае следует исключить беременность или дождаться первой менструации.

Прием пропущенных таблеток

Пропуск неактивных таблеток можно игнорировать. Тем не менее их следует выбросить, чтобы случайно не продлить период приема неактивных таблеток. Следующие рекомендации относятся только к пропуску активных таблеток (1-3 ряды блистерной упаковки):

- если опоздание в приеме таблеток составило **менее 12 часов**, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна принять пропущенную таблетку как можно скорее, последующие таблетки нужно принимать в обычное время;
- если опоздание в приеме таблеток составило **более 12 часов**, контрацептивная защита может быть снижена. Чем больше таблеток пропущено, и чем ближе пропуск таблеток к фазе приема неактивных таблеток, тем выше вероятность наступления беременности.

При этом можно руководствоваться следующими основными правилами:

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

Таким образом, если опоздание в приеме активных таблеток составило более 12 часов (интервал с момента приема последней таблетки составляет более 36 часов), можно рекомендовать следующее:

Первая неделя приема препарата

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Последующие таблетки она продолжает принимать в обычное время. Кроме того, в течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив). Если половой контакт имел место в течение 7 дней перед пропуском таблетки, следует учитывать возможность наступления

беременности. Чем больше таблеток было пропущено, и чем ближе этот пропуск к фазе приема неактивных таблеток, тем выше риск наступления беременности.

Вторая неделя приема препарата

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие таблетки следует принимать в обычное время. При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных мер контрацепции. 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 надежности контрацепции неизбежен из-за приближающейся фазы приема неактивных таблеток. Если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, женщина принимала препарат правильно, нет необходимости использовать дополнительные методы контрацепции. В противном случае ей необходимо использовать первую из следующих схем и дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

1 вариант:

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие таблетки принимаются в обычное время, пока не закончатся активные таблетки в упаковке. Семь неактивных таблеток следует выбросить и незамедлительно начать прием таблеток из следующей упаковки. Вероятнее всего кровотечения «отмены» не будет, пока не закончатся активные таблетки во второй упаковке, но могут отмечаться «мажущие» выделения и «прорывные» кровотечения во время приема таблеток.

2 вариант:

Женщина может также прервать прием таблеток из начатой упаковки. Затем она должна сделать перерыв не более 7 дней (или принять неактивные таблетки из нижнего ряда блистерной упаковки), включая дни пропуска таблеток, и начать прием препарата из новой упаковки. Если женщина пропускала активные таблетки, и впоследствии во время перерыва в приеме или при приеме неактивных таблеток кровотечения «отмены» не наступило, необходимо исключить беременность.

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах (например, рвота, диарея) всасывание препарата может быть неполным, поэтому следует принять дополнительные меры

контрацепции.

Если в течение 3-4 часов после приема активной таблетки возникнет рвота, необходимо как можно быстрее принять новую активную (замещающую) таблетку. По возможности следующую таблетку нужно принять не позднее 12 часов с момента обычного приема таблеток. Если прошло более 12 часов, рекомендуется действовать в соответствии с рекомендациями по приему пропущенных таблеток. Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема и переносить начало менструальноподобного кровотечения на другой день недели, дополнительную активную таблетку следует принять из другой упаковки.

Отсрочка дня начала кровотечения «отмены»

Для того чтобы отложить начало менструальноподобного кровотечения, необходимо продолжить дальнейший прием таблеток из новой упаковки препарата Анабелла® без приема неактивных таблеток. Задержку можно продлевать до тех пор, пока не закончатся таблетки из второй упаковки. На фоне приема препарата из второй упаковки возможны «мажущие» кровянистые выделения из влагалища или «прорывные» кровотечения. Возобновить прием препарата Анабелла® из очередной упаковки следует после обычного приема неактивных таблеток.

Для того чтобы перенести день начала менструальноподобного кровотечения на другой день недели, женщине следует сократить прием неактивных таблеток на столько дней, на сколько она хочет. Чем короче интервал, тем выше риск, что у нее не будет кровотечения «отмены», и в дальнейшем будут наблюдаться «мажущие» выделения и «прорывные» кровотечения во время приема последующей упаковки (так же как в случае, когда она хотела бы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения).

Особые категории пациенток

Дети и подростки

Применение препарата Анабелла® показано только после наступления менархе. Имеющиеся данные не предполагают коррекции дозы для данной возрастной группы.

Пациентки пожилого возраста

Препарат Анабелла® не показан после наступления менопаузы.

Пациентки с нарушением функции печени

Препарат Анабелла® противопоказан женщинам с заболеваниями печени тяжелой степени до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакологические свойства»).

Пациентки с нарушением функции почек

Препарат Анабелла® противопоказан женщинам с почечной недостаточностью тяжелой

степени или острой почечной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакологические свойства»).

Побочное действие

В данном разделе представлены различные типы побочных реакций согласно классификации поражения органов и систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Частота побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100), редко (≥ 1/10000 и < 1/1000) и очень редко (< 1/10000), включая отдельные сообщения. В рамках каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания их степени выраженности.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: реакции гиперчувствительности, бронхиальная астма.

Нарушения со стороны психики

Часто: пониженное настроение.

Нечасто: повышение либидо, снижение либидо.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Редко: гипоакузия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: мигрень.

Нечасто: повышение артериального давления (АД), снижение артериального давления.

Редко: венозная тромбоэмболия (ВТЭ), артериальная тромбоэмболия (АТЭ).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота.

Нечасто: рвота, диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: акне, экзема, кожный зуд, алопеция.

Редко: узловатая эритема, мультиформная эритема.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Часто: нарушение менструального цикла, ациклические кровотечения, боль в молочных железах, нагрубание молочных желез, выделения из влагалища, кандидозный вульвовагинит.

Нечасто: увеличение молочных желез, вагинит.

Редко: выделения из молочных желез.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечасто: задержка жидкости, изменение массы тела.

Данные пострегистрационного применения

У женщин, принимающих КОК, были отмечены следующие серьезные нежелательные явления: ВТЭ, АТЭ, повышение АД, новообразования печени, хлоазма.

Связь с приемом КОК не доказана при появлении или ухудшении следующих заболеваний: болезнь Крона, язвенный колит, эпилепсия, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, герпес беременных, хорея Сиденгама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха.

Острые и хронические нарушения функции печени могут стать причиной отмены препарата Анабелла® до тех пор, пока показатели печеночной функции не вернутся к норме.

КОК могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе.

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать проявление заболевания или его обострение.

Частота диагностики рака молочной железы среди женщин, принимающих КОК, несколько выше, в сравнении с женщинами, не принимающими эти препараты. Поскольку у женщин моложе 40 лет рак молочной железы встречается редко, это увеличение незначительно мало по отношению к общему риску возникновения рака молочной железы в популяции. В настоящее время причинно-следственная связь рака молочной железы с приемом КОК не доказана.

Передозировка

Учитывая клинический опыт применения КОК, в случае передозировки могут наблюдаться: тошнота, рвота, «мажущие» кровянистые выделения или метроррагия. Антидота не существует, лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие КОК с другими лекарственными средствами может привести к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению надежности контрацепции. Женщины, принимающие эти препараты, должны дополнительно использовать барьерные методы контрацепции или выбрать другой метод контрацепции на время лечения другими лекарственными средствами.

В литературе описаны следующие виды взаимодействия.

Влияние на печеночный метаболизм

Прием препаратов, индуцирующих активность изоферментов системы цитохрома Р450, может привести к снижению концентрации половых гормонов в плазме крови, что в свою очередь, может привести к «прорывным» кровотечениям или снижению надежности контрацепции. К таким лекарственным средствам относятся: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, бозентан и препараты для лечения ВИЧ (например, ритонавир, невирапин), возможно также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие Зверобой продырявленный. Как правило, максимальная стимуляция активности изоферментов наблюдается в течение первых 10 дней с момента начала приема препарата, однако она может сохраняться как минимум 4 недели после прекращения лекарственной терапии.

При совместном применении с препаратом Анабелла® многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклиозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогенов или прогестинов в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо. Сильные и умеренные 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.

Было показано, что эторикоксиб 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.

Влияние на кишечно-печеночную регуляцию

По данным отдельных исследований, некоторые антибиотики (например, пенициллины и тетрациклины) могут снижать кишечно-печеночную циркуляцию эстрогенов, тем самым понижая концентрацию этинилэстрадиола в плазме крови.

Во время приема препаратов, влияющих на микросомальные изоферменты системы цитохрома Р450, и в течение 28 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Во время приема антибиотиков (таких как пенициллины и тетрациклины) и в течение 7 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции. Если в течение этих 7 дней барьерного метода контрацепции заканчиваются активные таблетки в текущей упаковке, то следует начать прием таблеток из следующей упаковки препарата Анабелла® без приема неактивных таблеток.

Основные метаболиты дроспиренона образуются в плазме крови без участия

изоферментов системы цитохрома Р450. Поэтому маловероятно влияние ингибиторов изоферментов системы цитохрома Р450 на метаболизм дроспиренона.

КОК могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме крови и тканях.

In vitro дроспиренон способен слабо или умеренно ингибировать изоферменты цитохрома Р450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

На основании исследований лекарственного взаимодействия *in vitro*, а также исследовании *in vivo* на женщинах-добровольцах, принимающих омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве маркеров, можно заключить, что влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм других лекарственных субстанций маловероятно.

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

Имеется теоретическая возможность повышения концентрации калия в плазме крови женщин, получающих препарат Анабелла® одновременно с другими препаратами, которые могут увеличивать плазменную концентрацию калия. К этим препаратам относятся антагонисты рецепторов ангиотензина II, некоторые нестероидные противовоспалительные препараты, калийсберегающие диуретики и антагонисты альдостерона. В этом случае в ходе первого цикла приема необходимо контролировать концентрацию калия в плазме крови. В исследованиях по изучению взаимодействия дроспиренона с ингибиторами АПФ или индометацином не было выявлено достоверного различия между плазменной концентрацией калия в сравнении с плацебо.

Особые указания

При наличии каких-либо заболеваний/состояний/факторов риска, указанных ниже, следует тщательно взвесить возможный риск и ожидаемую пользу применения КОК в каждом индивидуальном случае и обсудить это с пациенткой до начала приема препарата Анабелла®. В случае усугубления или возникновения впервые любого из этих заболеваний/состояний/факторов риска, женщина должна проконсультироваться с врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

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.

Риск ВТЭ максимален в первый год приема КОК. Повышенный риск присутствует после первоначального использования препаратов или возобновления использования одного и того же или разных КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более), преимущественно в течение первых 3 месяцев.

Общий риск ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные КОК (< 50 мкг этинилэстрадиола) в два-три раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают КОК, тем не менее этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах. ВТЭ может угрожать жизни или привести к летальному исходу (в 1-2 % случаев).

По некоторым данным препараты, содержащие дроспиренон имеют более высокий риск развития тромбоэмболических осложнений, по сравнению с препаратами, содержащими левоноргестрел, норгестимат или норэтиндрон.

ВТЭ, проявляющаяся как ТГВ или ТЭЛА, может произойти при использовании любых КОК.

Крайне редко при использовании КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки. Единое мнение относительно связи между возникновением этих событий и применением КОК отсутствует.

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

Симптомы ТЭЛА включают затрудненное или учащенное дыхание, внезапный кашель, в том числе с кровохарканием, острую 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 или менее тяжелых состояний (например, инфекции дыхательных путей).

АТЭ может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта включают внезапную слабость или потерю чувствительности лица, верхних и

нижних конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапную спутанность сознания, нарушения речи или афазию; внезапную одно- или двухстороннюю потерю зрения, диплопию; внезапное нарушение походки, головокружение, потерю равновесия или координации движений; внезапную, тяжелую или продолжительную головную боль без видимой причины; потерю сознания или обморок с эпилептическим припадком или без него.

Другие признаки окклюзии сосудов включают внезапную боль, отечность и слабое посинение конечностей, симптоматику «острого живота».

Симптомы инфаркта миокарда включают боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди или за грудиной; боль с иррадиацией в спину, челюсть, гортань, руку, желудок; холодный пот, тошноту, рвоту или головокружение, сильную слабость, тревогу или одышку; учащенное или нерегулярное сердцебиение.

АТЭ может угрожать жизни или привести к летальному исходу.

У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из них следует рассматривать возможность их взаимного усиления. В подобных случаях суммарное значение имеющихся факторов риска повышается. В этом случае прием препарата Анабелла® противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

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

- с увеличением возраста;
- у курящих женщин (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно у женщин старше 35 лет).

Он возрастает при наличии:

- ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м^2);
- дислипопротеинемии;
- артериальной гипертензии;
- мигрени;
- поражения клапанов сердца;
- фибрилляции предсердий;
- семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности, женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности применения КОК;
- длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях или обширной травмы. В этих случаях прием КОК прекращается

(в случае планируемой операции, по крайней мере, за 4 недели до нее) и не возобновляется еще в течение 2 недель после восстановления полной подвижности женщины. В случае необходимости рекомендуется использовать барьерные методы контрацепции. Временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 часов) может также 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.

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 приступов мигрени во время применения КОК (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу относятся следующие: резистентность к активированному С-протеину, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит С-протеина, дефицит S-протеина, антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт). При оценке соотношения риска и пользы, следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск развития тромбозов и тромбоэмболий при беременности выше, чем при приеме низкодозированных КОК (< 50 мкг этинилэстрадиола).

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки, является персистирующая папилломовирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК. Связь с приемом КОК не доказана. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти находки связаны со скринингом патологии шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Также имеются данные о снижении риска рака эндометрия и яичников при приеме КОК.

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, 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 рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих эти препараты, их биологическим действием или комбинацией обоих факторов. У женщин, использовавших КОК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

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. Это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза в случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения. Опухоли могут угрожать жизни или привести к летальному исходу.

Другие состояния

Результаты клинических исследований показали отсутствие влияния дроспиренона на концентрацию калия в плазме крови у пациенток с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Существует теоретический риск развития гиперкалиемии у пациенток с нарушением почечной функции при изначальной концентрации калия в плазме крови на верхней границе нормы, одновременно принимающих лекарственные средства, приводящие к задержке калия в организме. Тем не менее у женщин с повышенным риском развития гиперкалиемии рекомендуется определять концентрацию калия в плазме крови во время первого цикла приема препарата Анабелла®.

У женщин с гипертриглицеридемией (или наличия этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема препарата Анабелла®.

Хотя небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимые повышения АД отмечались редко. Тем не менее, если во время приема препарата Анабелла® развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, следует отменить эти препараты и начать лечение артериальной гипертензии. Прием препарата Анабелла® может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии будут достигнуты нормальные значения АД.

Следующие состояния возникают или усугубляются при беременности и при приеме КОК, но их связь с приемом этих препаратов не доказана: желтуха и/или кожный 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. Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

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

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены препарата Анабелла® до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся в норму. Рецидив холестатической желтухи, развившейся впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения применения препарата Анабелла®.

Хотя КОК могут оказывать влияние на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, коррекции дозы и режима дозирования гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, использующих низкодозированные КОК (менее 50 мкг этинилэстрадиола), как правило, не требуется. Тем не менее во время приема препарата Анабелла® женщины с сахарным диабетом должны находиться под пристальным наблюдением эндокринолога.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины, предрасположенные к хлоазме, во время приема препарата Анабелла® должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Медицинский осмотр

Перед началом или возобновлением применения препарата Анабелла® необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное медицинское (включая измерение АД, частоты сердечных сокращений, определение ИМТ) и гинекологическое обследование (включая обследование молочных желез и цитологическое исследование эпителия шейки матки), исключить беременность. Объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется индивидуально. Обычно контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в 6 месяцев.

Следует предупредить женщину, что КОК не предохраняют от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем. Также следует рассказать женщине о противопоказаниях и мерах предосторожности при использовании препарата Анабелла®.

Лабораторные тесты

Прием КОК может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, концентрацию транспортных белков в плазме крови (например, глобулина, связывающего

кортикостероиды, и фракций липид/липопротеин), показатели углеводного обмена, показатели свертываемости крови и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений. Дроспиренон увеличивает активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови, что связано с его антиминералокортикоидным эффектом.

Снижение эффективности

Эффективность препарата Анабелла® может быть снижена в следующих случаях: при пропуске приема таблеток, рвоте, диарее или в результате лекарственного взаимодействия.

Недостаточный контроль менструального цикла

Как и на фоне других КОК, при приеме препарата Анабелла® могут появляться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения), особенно в первые месяцы приема. Поэтому, оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует рассмотреть вопрос о негормональных причинах, а также провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности. Обследование может включать в себя диагностическое выскабливание.

Во время перерыва в приеме активных таблеток у некоторых женщин может не наступить кровотечение «отмены». Если женщина принимала препарат Анабелла® согласно указаниям, маловероятно, что она беременна. Если женщина принимала препарат Анабелла® нерегулярно или, подряд отсутствовали два кровотечения «отмены», перед продолжением приема препарата следует исключить беременность.

Лактоза

Таблетки препарата Анабелла® содержат лактозу. Пациентки с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать этот препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности

Отрицательное влияние препарата Анабелла® на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности не выявлено.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг + 0,03 мг.

По 21 таблетке бледно-желтого цвета, покрытых пленочной оболочкой вместе с 7 таблетками белого цвета (плацебо) в блистере из ПВХ/ПВДХ/Алю. По 1, 2 или 3 блистера вместе с кармашком для ношения блистера и инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить в сухом месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Держатель регистрационного удостоверения: Зентива к.с., Чешская Республика.

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

Произведено: Синдеа Фарма С.Л., Испания.

Полигоно Индастриал Эмилиано Ревилья, Авенида де Агреда 31, Ольвега 42110, Сория

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

Россия, 125009, 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.