МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Анабелла®

Регистрационный номер: ЛП-003767

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

140117

Контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген).

Код АТХ: G03AA12.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Анабелла® – низкодозированный монофазный комбинированный пероральный контрацептивный препарат (КОК), в состав которого входят прогестаген дроспиренон и эстроген этинилэстрадиол.

Контрацептивный эффект КОК основан на взаимодействии различных факторов, наиболее важными из которых являются подавление овуляции, повышение вязкости секрета шейки матки и изменения в эндометрии.

Дроспиренон обладает антиминералкортикоидной активностью и может предупреждать увеличение массы тела и появление других симптомов (например, отеков), связанных с эстрогензависимой задержкой жидкости.

В сочетании с этинилэстрадиолом дроспиренон оказывает благоприятное влияние на липидный профиль женщины, характеризующийся повышением липопротеинов высокой плотности.

Также дроспиренон обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению угрей (акне), жирности кожи и волос (себореи). Это действие дроспиренона следует учитывать при выборе контрацептива женщинам с гормонозависимой задержкой жидкости, а также женщинам с акне и себореей. Дроспиренон не обладает андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью. Все это в сочетании с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием обеспечивает дроспиренону биохимический и фармакологический профиль, сходный с естественным прогестероном.

Этинилэстрадиол является хорошо известным синтетическим эстрогеном. При правильном применении препарата Анабелла® 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 менструальноподобные кровотечения, уменьшается интенсивность и продолжительность кровотечения, в результате чего снижается риск развития железодефицитной анемии.

Фармакокинетика

140117

Дроспиренон

Абсорбция

После приема внутрь дроспиренон быстро и почти полностью всасывается. После однократного приема максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови, равная 38 нг/мл, достигается через 1-2 ч. Прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона, которая колеблется в диапазоне от 76 до 85%.

Распределение

Дроспиренон связывается с альбумином плазмы крови 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 виде свободного гормона, 95-97% вещества неспецифически связываются с альбумином. 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 полностью метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме крови представлены кислотными формами дроспиренона. Дроспиренон также является субстратом для окислительного метаболизма, катализируемого изоферментом CYP3A4. Скорость метаболического клиренса дроспиренона из плазмы крови составляет 1,5±0,2 мл/мин/кг.

Выведение

Концентрация дроспиренона в плазме крови снижается двухфазно. Вторая окончательная фаза имеет период полувыведения ($T_{1/2}$) около 31 часа. В неизмененном виде дроспиренон экскретируется в следовых количествах. Метаболиты дроспиренона выводятся через желудочно-кишечный тракт и почками в соотношении примерно 1,2:1,4. Период полувыведения метаболитов составляет примерно 40 часов.

Равновесная концентрация

Концентрация ГСПГ не оказывает влияния на показатели фармакокинетики дроспиренона. При ежедневном применении препарата внутрь концентрация дроспиренона в плазме крови повышается в 2-3 раза, равновесная концентрация достигается через 8 дней приема препарата.

При нарушении функции почек

Исследования показали, что концентрация дроспиренона в плазме крови женщин с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) - 50-80

140117

мл/мин) при достижении равновесного состояния и у женщин с нормальной функцией почек (КК - более 80 мл/мин) сопоставимы. Тем не менее, у женщин с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК - 30-50 мл/мин) средняя концентрация дроспиренона в плазме крови была на 37% выше, чем у пациенток с нормальной функцией почек. Не отмечено изменения концентрации калия в плазме крови при применении дроспиренона.

Фармакокинетика дроспиренона не изучалась у пациенток с почечной недостаточностью тяжелой степени.

При нарушении функции печени

У женщин с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) сопоставима с соответствующим показателем у здоровых женщин с близкими значениями C_{max} в фазе абсорбции и распределения. $T_{1/2}$ дроспиренона у пациенток с печеночной недостаточностью средней степени тяжести оказался в 1,8 раз выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациенток с печеночной недостаточностью средней степени тяжести отмечено снижение клиренса дроспиренона приблизительно на 50% по сравнению со здоровыми женщинами, 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), повышения концентрации калия в плазме крови не установлено. Таким образом, можно заключить, что переносимость дроспиренона у женщин с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести хорошая (класс В по шкале Чайлд-Пью).

Фармакокинетика дроспиренона не изучалась у пациенток с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

Этническая принадлежность

Не установлено влияния этнической принадлежности (исследование проведено на когортах женщин европеоидной расы и японок) на параметры фармакокинетики дроспиренона и этинилэстрадиола.

Этинилэстрадиол

Абсорбция

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. C_{max} - 100 пг/мл достигается в течение 1-2 часов. Во время всасывания и «первого прохождения»

140117

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%. Одновременный прием пищи в отдельных случаях сопровождается снижением биодоступности этинилэстрадиола на 25%.

Распределение

Этинилэстрадиол неспецифически, но прочно связывается с альбумином плазмы крови (около 98%) и индуцирует повышение концентрации в плазме крови ГСПГ. Предполагаемый объем распределения составляет 5 л/кг.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается значительному первичному метаболизму в кишечнике и печени. Этинилэстрадиол и его окислительные метаболиты первично конъюгированы с глюкуронидами или сульфатом. Скорость метаболического клиренса этинилэстрадиола составляет около 5 мл/мин/кг.

Выведение

Снижение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови носит двухфазный характер; первая фаза характеризуется периодом полувыведения около 1 часа, вторая - 20 часов. Этинилэстрадиол практически не выводится в неизмененном виде. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и через кишечник в соотношении 4:6. Период полувыведения метаболитов составляет примерно 24 часа.

Равновесная концентрация

Равновесное состояние достигается во второй половине цикла приема препарата, когда концентрация этинилэстрадиола в плазме крови повышается на 40-110% по сравнению с применением разовой дозы.

Показания к применению

Пероральная контрацепция.

Противопоказания

Прием препарата Анабелла®, как и других КОК, противопоказан при наличии следующих заболеваний/состояний или факторов риска:

- Венозный тромбоз или тромбоэмболия (ВТЭ), в том числе, тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), в настоящее время или в анамнезе.
- Артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда

140117

и инсульт; или продромальные состояния (транзиторная ишемическая атака, стенокардия), в настоящее время или в анамнезе.

- 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 нескольких факторов высокого риска ВТЭ или АТЭ (курение в возрасте старше 35 лет; ожирение с индексом массы тела [ИМТ] 30 кг/м^2 и более; любое оперативное вмешательство на нижних конечностях, в области таза или нейрохирургическая операция; осложненные пороки клапанов сердца, фибрилляция предсердий), или одного такого серьезного фактора риска как:

  - неконтролируемая артериальная гипертензия;

  - сахарный диабет с диабетической ангиопатией;

  - тяжелая дислипопротеинемия.
- Объемные оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией.
- Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в настоящее время или в анамнезе.
- Хроническая почечная недостаточность тяжелой степени или острая почечная недостаточность.
- Печеночная недостаточность, острые или хронические заболевания печени тяжелой степени (до нормализации показателей функциональных проб печени).
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.
- Диагностированные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них.
- Кровотечение из половых путей неясной этиологии.
- Гиперчувствительность к дроспиренону, этинилэстрадиолу и/или какому-либо из вспомогательных веществ в составе препарата.
- Беременность, в том числе предполагаемая.

140117

- Период грудного вскармливания.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Совместное применение с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир, паритапревир, ритонавир и дасабувир.

В случае выявления или развития впервые какого-либо из этих заболеваний/состояний или факторов риска на фоне применения препарата Анабелла®, прием контрацептива следует немедленно прекратить.

С осторожностью

Если какие-либо из состояний/заболеваний или факторов риска, перечисленных ниже имеются в настоящее время, следует провести тщательную оценку ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата Анабелла® для каждой женщины индивидуально и обсудить это до начала приема препарата:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, возраст, наличие в семейном анамнезе венозного или артериального тромбоза/тромбоэмболии или предрасположенность к тромбозам у кого-либо из ближайших родственников (родителей, сестер или братьев в возрасте менее 50 лет), ожирение, дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные заболевания клапанов сердца;
- варикозное расширение вен, поверхностный тромбофлебит;
- сахарный диабет без сосудистых нарушений;
- системная красная волчанка;
- гемолитико-уремический синдром;
- хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона или язвенный колит);
- серповидно-клеточная анемия;
- гипертриглицеридемия (в т.ч. в семейном анамнезе);
- острые и хронические заболевания печени, в том числе врожденные гипербилирубинемии (при нормальных показателях функций печени);
- -депрессия, эпилепсия;
- послеродовый период.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

140117

Беременность

Прием препарата Анабелла® во время беременности противопоказан.

В случае диагностирования беременности на фоне применения препарата Анабелла®, следует немедленно прекратить его прием. Многочисленные эпидемиологические исследования не выявили ни увеличения 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

Прием препарата Анабелла®, как и других КОК, может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому применение препарата противопоказано 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

Препарат Анабелла® следует принимать внутрь по 1 таблетке в сутки, ежедневно, без перерыва в течение 28 дней, примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды, в порядке, указанном на упаковке блистера. Прием таблеток из следующей упаковки начинается на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки. Кровотечение «отмены» (менструальноподобное кровотечение) начинается, как правило, на 2-3 день после начала приема не содержащих гормонов таблеток плацебо (белых) и может не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки контрацептива. Прием таблеток из новой упаковки следует начинать в один и тот же день недели, соответственно кровотечение «отмены» будет каждый месяц примерно в одни и те же дни каждого месяца.

Как принимать препарат Анабелла®

Если гормональные контрацептивы не применялись в течение предыдущего месяца

Прием таблеток следует начинать в 1-й день менструального цикла (т.е. в 1-й день менструального кровотечения). Допускается начало приема препарата на 2-5 день цикла, но в таком случае, следует использовать дополнительный (барьерный) метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток в первом цикле.

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

140117

Предпочтительно начинать прием препарата Анабелла® на следующий день после приема последней таблетки, содержащей гормоны из предыдущей упаковки контрацептива, 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 таблетки плацебо (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 аборта, в том числе самопроизвольного, в I триместре беременности

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 или прерывания беременности (в том числе самопроизвольного) во II триместре беременности

Рекомендуется начать прием препарата Анабелла® на 21-28 день после родов (при отсутствии грудного вскармливания) или прерывания беременности во II 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 таблеток плацебо (белых) можно игнорировать. Тем не менее их следует выбросить, чтобы случайно не продлить период приема таблеток плацебо (белых). Следующие рекомендации относятся только к пропуску таблеток, содержащих гормоны (бледно-желтые):

140117

- 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 таблеток плацебо (белых), 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 таблеток, содержащих гормоны (бледно-желтые).

Таким образом, если опоздание в приеме таблеток, содержащих гормоны (бледно-желтые), 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 2 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 таблеток плацебо (белых), 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 2 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 2 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

140117

таблеток плацебо (белых). 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 2 таблеток одновременно. Следующие таблетки принимаются в обычное время, пока не закончатся таблетки, содержащие гормоны (бледно-желтые), в упаковке. Семь таблеток плацебо (белых) следует выбросить и незамедлительно начать прием таблеток из следующей упаковки. Вероятнее всего кровотечения «отмены» не будет, пока не закончатся таблетки, содержащие гормоны (бледно-желтые), 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 таблетки плацебо (белые)), включая дни пропуска таблеток, и начать прием препарата из новой упаковки. Если женщина пропускала таблетки, содержащие гормоны (бледно-желтые), и впоследствии во время перерыва в приеме или при приеме таблеток плацебо (белых) кровотечения «отмены» не наступило, необходимо исключить беременность.

Допускается прием не более 2 таблеток препарата в течение 1 суток!

Рекомендации в случае возникновения желудочно-кишечных расстройствах

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

Если в течение 3-4 часов после приема таблетки бледно-желтого цвета (содержащей гормоны) возникает рвота или диарея, необходимо принять как можно быстрее новую таблетку с гормонами. По возможности следующую таблетку нужно принять не позднее 12 часов с момента обычного времени приема таблеток. Если прошло более 12 часов, следует придерживаться рекомендаций, касающихся пропуска приема препарата, указанных выше.

Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема, то она должна принять дополнительно таблетку с гормонами (или таблетки) из другой упаковки контрацептива.

140117

Отсрочка дня начала кровотечения «отмены»

Для того чтобы отложить начало менструальноподобного кровотечения, необходимо продолжить дальнейший прием таблеток из новой упаковки препарата Анабелла® без приема таблеток плацебо (белых). 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 таблеток плацебо (белых).

Для того чтобы перенести день начала менструальноподобного кровотечения на другой день недели, женщине следует сократить прием таблеток плацебо (белых) 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).

Прекращение приема препарата

Прием препарата Анабелла® можно прекратить в любое время. Если женщина не планирует беременность, следует использовать другие методы контрацепции. Если планируется беременность, следует просто прекратить прием препарата и подождать естественного менструального кровотечения.

Применение препарата в особых клинических группах

У девочек-подростков до 18 лет

Применение препарата Анабелла® показано только после наступления менархе.

Пожилой возраст

Не применимо. Применение препарата Анабелла® не показано после наступления менопаузы.

При нарушениях функции почек

Применение препарата Анабелла® у пациенток с острой почечной недостаточностью или почечной недостаточностью тяжелой степени противопоказано.

При нарушениях функции печени

Препарат противопоказан у пациенток с острыми и тяжелыми заболеваниями печени до нормализации показателей функциональных проб печени.

140117

Побочное действие

Нежелательные реакции, возможные при применении комбинации дроспиренон+этинилэстрадиол, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100), редко (≥ 1/10000 и < 1/1000), частота неизвестна (частоту возникновения на основании имеющихся данных установить невозможно);.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: реакции гиперчувствительности, бронхиальная астма.

Нарушения психики

Часто: подавленное 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 АД.

Редко: венозная тромбоэмболия, артериальная тромбоэмболия.

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, многоформная эритема.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

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

Нечасто: увеличение молочных желез, вагинальная инфекция.

Редко: выделения из молочных желез.

Общие расстройства

Нечасто: задержка жидкости, увеличение массы тела, снижение массы тела.

140117

Описание отдельных нежелательных реакций

У пациенток, принимающих КОК, имеется повышенный риск развития артериальных и венозных тромботических и тромбоэмболических нарушений, включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные ишемические атаки, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии, более подробно описанные в разделе «Особыеуказания».

Сообщалось о следующих серьезных нежелательных реакциях у женщин, применяющих КОК. Данные нежелательные реакции описаны в разделе «Особые указания»:

- Венозные тромбоэмболические нарушения.
- Артериальные тромбоэмболические нарушения.
- Повышение АД.
- Опухоли печени.
- Развитие или ухудшение состояний, для которых связь с применением КОК не является неоспоримой: болезнь Крона, язвенный колит, эпилепсия, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, гестационный герпес, хорея Сиденгама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха.
- Хлоазма.
- Острые или хронические нарушения функции печени, при которых может потребоваться отмена КОК до нормализации функциональных проб печени.
- У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека.

Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, применяющих пероральные контрацептивные препараты, повышена весьма незначительно. Рак молочной железы редко наблюдается у женщин до 40 лет, превышение частоты незначительно по отношению к общему риску возникновения рака молочной железы. Причинная связь возникновения рака молочной железы с применением КОК не установлена. Дополнительную информацию смотрите в разделах «Противопоказания» и «Особые указания».

Взаимодействие

Взаимодействия других препаратов (индукторов ферментов) с пероральными контрацептивами могут приводить к «прорывным» кровотечениям и/или снижению

140117

контрацептивного эффекта (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Передозировка

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось. На основании суммарного опыта применения КОК симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота и кровотечение «отмены». Последнее может возникать у девочек, не достигших возраста менархе, при приеме препарата по неосторожности.

Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на комбинацию дроспиренон+этинилэстрадиол

При одновременном применении КОК с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, возможно их взаимодействие, в результате которого может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта КОК.

Индукция микросомальных ферментов печени может наблюдаться уже через несколько дней совместного применения. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель и может сохраняться в течение 4 недель после отмены препарата-индуктора.

Краткосрочная терапия

Женщинам, получающим терапию препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени одновременно с контрацептивным препаратом дроспиренон+этинилэстрадиол, следует временно использовать барьерный метод контрацепции или выбрать другой негормональный метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода терапии препаратом-индуктором микросомальных ферментов и еще в течение 28 дней после его отмены.

Если применение препарата-индуктора микросомальных ферментов печени продолжается после приема последней таблетки с гормонами контрацептива (бледно-желтого цвета) из текущей упаковки, следует начинать прием таблеток из новой упаковки контрацептива, исключив прием таблеток плацебо (белые таблетки нужно выбросить).

140117

Длительная терапия

Для женщин, которым требуется длительная терапия препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени, целесообразно рассмотреть другой надежный негормональный метод контрацепции.

Вещества, увеличивающие клиренс комбинации дроспиренон+этинилэстрадиол (ослабляющие эффективность путем индукции ферментов):

фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, ритонавир, невирапин и лекарственные средства, применяемые для лечения ВИЧ-инфекции (эфавиренз), и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой продырявленный.

Вещества с различным влиянием на клиренс комбинации дроспиренон+этинилэстрадиол

При совместном применении с контрацептивом дроспиренон+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 это влияние может быть клинически значимо. В период терапии такими препаратами женщина должна дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов)

Сильные и средней степени активности 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 прогестагена, или их обоих.

Эторикоксиб в дозах 60 и 120 мг/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 комбинации дроспиренон+этинилэстрадиол на другие лекарственные препараты

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

140117

In vitro дроспиренон является слабым или средней степени активности ингибитором изоферментов системы цитохрома Р450 – CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

На основании исследований взаимодействия *in vivo* у женщин-добровольцев, принимавших омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве маркерных субстратов, можно заключить, что клинически значимое влияние приема 3 мг дроспиренона на метаболизм лекарственных препаратов, опосредованный изоферментами системы цитохрома Р450, 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 применение гормонального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол, не приводило к какому-либо повышению или приводило лишь к небольшому повышению концентраций субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови (например, мидазолама). Концентрации субстратов изофермента CYP1A2 в плазме крови могут возрастать незначительно (например, теофиллина) или умеренно (например, мелатонина и тизанидина).

Фармакодинамическое взаимодействие

В клинических исследованиях было показано, что совместное применение препаратов, содержащих этинилэстрадиол с противовирусными препаратами прямого действия (омбитасвир, паритапревир, дасабувир или их комбинацию), ассоциируется с повышением активности АЛТ (аланинаминотрансферазы) в сравнении с верхней границей нормы у здоровых и инфицированных вирусом гепатита С женщинами.

У пациенток с нормальной функцией почек сочетанное применение дроспиренона и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) не оказывает значимого эффекта на концентрацию калия в плазме крови.

Одновременное применение комбинации дроспиренон+этинилэстрадиол с антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками не изучено. При совместном приеме с данными препаратами концентрацию калия в плазме крови женщины необходимо контролировать в течение 1-го цикла приема контрацептива.

Особые указания

При наличии каких-либо заболеваний/состояний/факторов риска, указанных ниже, следует тщательно оценить соотношение ожидаемой пользы к возможному риску

140117

применения комбинации дроспиренона и этинилэстрадиола в каждом индивидуальном случае и обсудить это с женщиной до начала приема препарата Анабелла®. В случае усугубления или возникновения впервые любого из этих заболеваний/состояний/факторов риска, женщина должна проконсультироваться с врачом для решения вопроса о прекращении применения препарата.

Риск развития ВТЭ или 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, связываемый с применением КОК, обусловлен наличием в его составе эстрогена. Лекарственные препараты, содержащие в качестве прогестагенного компонента левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, связаны с самым низким риском ВТЭ. При применении других КОК, таких как комбинация дроспиренон+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 использовании любых КОК.

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

Симптомы ТГВ: односторонний отек нижней конечности или отек 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

140117

с кровохарканием, 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/заболеваний (например, инфекции 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, обморок с судорожным приступом или без судорог.

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, одышка, учащенное или нерегулярное сердцебиение.

АТЭ может оказаться жизнеугрожающей и привести к летальному исходу.

У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой степенью выраженности одного из факторов следует рассматривать возможность их взаимного усиления. В подобных случаях степень повышения риска может оказаться более высокой, чем при простом суммировании факторов. В этом случае прием препарата Анабелла® 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;:

140117

- при ожирении (ИМТ более 30 кг/м^2);
- при дислипопротеинемии;
- при артериальной гипертензии;
- при мигрени;
- при заболеваниях клапанов сердца;
- при фибрилляции предсердий;
- в случаев длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях или в области таза, или обширной травмы; в этих случаях следует прекратить прием КОК (в случае планируемой операции, по крайней мере, за 4 недели до нее) и возобновлять прием не ранее чем через 2 недели после полного восстановления мобильности женщины.

Временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 часов) 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 тромбоэмболии 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) на фоне приема 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 и заболевания может уменьшить связанный с ним риск тромбоза.

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки (РШМ) является

140117

персистирующая папилломовирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК. Однако связь РШМ 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 женщины (более редкое применение барьерных методов контрацепции, большее количество половых партнеров).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития 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, применяющих КОК (у них диагностируются более ранние стадии РМЖ, 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.

Снижение настроения и депрессия

Снижение настроения и депрессия являются общеизвестными нежелательными реакциями при применении гормональных контрацептивов. Депрессия может быть серьезной и является известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Женщинам следует рекомендовать обратиться к врачу в случае изменения настроения и появления симптомов депрессии, в том числе вскоре после начала приема препарата.

Другие состояния

Дроспиренон является антагонистом альдостерона, обладающим калийсберегающими свойствами. В большинстве случаев не должно наблюдаться повышения концентрации калия в плазме крови. В клинических исследованиях у некоторых пациенток с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и сопутствующем приеме

140117

калийсберегающих препаратов концентрация калия в плазме крови во время приема дроспиренона незначительно повышалась. Поэтому необходимо контролировать концентрацию калия в плазме крови в течение первого цикла приема препарата у пациенток с почечной недостаточностью и при изначальной концентрации калия на верхней границе нормы, особенно при сопутствующем приеме калийсберегающих препаратов.

У женщин с гипертриглицеридемией (или наличием этого состояния в семейном анамнезе) во время приема КОК возможно повышение риска развития панкреатита.

Несмотря на то, что незначительное повышение артериального давления (АД) было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение АД отмечались редко. Тем не менее, если на фоне приема КОК развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, прием КОК следует отменить и начать лечение артериальной гипертензии. Прием КОК может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии будут достигнуты нормальные значения АД.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: холестатическая желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; гестационный герпес; 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 КОК до нормализации показателей функции печени. Рецидив холестатической желтухи, развившейся впервые во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КОК.

Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, у пациенток с сахарным диабетом, применяющих низкодозированные КОК, как правило, коррекции дозы гипогликемических препаратов не требуется. Тем не менее, пациентки с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема КОК.

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

Влияние на показатели функции печени

140117

При проведении клинических исследований с участием пациенток, получающих курс терапии вирусного гепатита С (комбинацию лекарственных препаратов, содержащих омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир в сочетании с рибавирином или без рибавирина), повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы было зарегистрировано чаще у пациенток, применяющих этинилэстрадиолсодержащие КОК.

В случае необходимости проведения курса терапии данной комбинацией препаратов пациентка, применяющая комбинацию дроспиренон+этинилэстрадиол, должна быть переведена на альтернативные методы контрацепции (негормональные или контрацептивы, содержащие только гестаген) до начала лечения. Возобновить прием комбинации дроспиренон+ этинилэстрадиол можно не ранее, чем через 2 недели после окончания курса терапии противовирусными препаратами.

Лабораторные тесты

Применение таких препаратов как дроспиренон+этинилэстрадиол, может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, почек, надпочечников, концентрацию транспортных протеинов в плазме (например, транскортина, фракции липидов/липопротеинов, параметры углеводного метаболизма, коагуляции и фибринолиза). Эти изменения, как правило, остаются в пределах нормальных физиологических значений.

Дроспиренон увеличивает активность ренина плазмы и концентрацию альдостерона, что связано с его антиминералокортикоидным действием.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может быть снижена в следующих случаях: в случае пропуска таблеток, содержащих гормоны, желудочно-кишечных расстройств или в результате лекарственного взаимодействия.

Влияние на характер кровотечений

На фоне приема КОК могут появляться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения и/или «прорывные» кровотечения), особенно в первые месяцы приема. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, составляющего приблизительно 3 цикла приема препарата.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток, содержащих гормоны,

140117

может не развиться кровотечение «отмены». Если препарат принимался согласно рекомендациям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если режим приема препарата нарушался, или если отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», до продолжения его приема должна быть исключена беременность.

Медицинский осмотр

Перед началом или возобновлением применения препарата Анабелла® необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное общемедицинское (включая измерение АД, определение ИМТ) и гинекологическое обследование с обязательным обследованием молочных желез и цитологическим исследованием эпителия шейки матки; исключить беременность. Объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяются индивидуально. Обычно контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в 6 месяцев.

Необходимо помнить, что КОК не предохраняют от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

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, механизмами

Не изучалось. Случаев неблагоприятного влияния на способность к управлению транспортными средствами и механизмами при приеме препарата 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 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.

140117

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Санофи Россия», Россия.

Производитель

Синдеа Фарма С.Л., Испания.

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

Организация, принимающая претензии от потребителей:

АО «Санофи Россия», Россия.

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

Тел.: +7 (495) 721-14-00.

Факс: +7 (495) 721-14-11.

Менеджер по регистрации Ключников П.В.

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 5

140117