МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003298- 280217
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Лея®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Лея®.

Международное непатентованное или группировочное наименование: дроспиренон + этинилэстрадиол.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

24 таблетки розового цвета, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит: *активные вещества:* дроспиренон – 3,000 мг, этинилэстрадиол – 0,020 мг; *вспомогательные вещества: ядро:* лактозы моногидрат – 68,180 мг, полакрилин калия – 4,000 мг, повидон-К30 – 4,000 мг, магния стеарат – 0,800 мг; *пленочная оболочка:* Опадрай II Розовый 85F34048 (макрогол 3350 – 0,404 мг, титана диоксид – 0,496 мг, поливиниловый спирт – 0,800 мг, тальк – 0,296 мг, краситель железа оксид красный – 0,0036 мг, краситель железа оксид желтый – 0,0004 мг) – 2,000 мг.

4 таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой (плацебо)

Каждая таблетка содержит: *активные вещества:* не содержит; *вспомогательные вещества: ядро:* лактозы моногидрат – 73,400 мг, полакрилин калия – 1,600 мг, повидон-К30 – 4,000 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,200 мг, магния стеарат – 0,800 мг; *пленочная оболочка:* Опадрай II Белый 85F18422 (макрогол 3350 – 0,800 мг, титана диоксид – 0,500 мг, поливиниловый спирт – 0,404 мг, тальк – 0,296 мг) – 2,000 мг.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

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

Фармакотерапевтическая группа

Контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген).

Код АТХ: G03AA12.

101355

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Лея® – монофазный комбинированный пероральный контрацептив (КОК), в состав которого входит этинилэстрадиол и прогестаген дроспиренон. Контрацептивный эффект препарата Лея® основан на взаимодействии различных факторов, из которых наиболее важными являются подавление овуляции и изменение свойств цервикального секрета, в результате чего он становится малопроницаемым для сперматозоидов. В терапевтических дозах дроспиренон обладает также антиандрогенным и умеренным антиминералокортикоидным свойствами, что придает дроспиренону фармакологический профиль, сходный с профилем природного прогестерона. Дроспиренон способствует уменьшению симптомов акне (угревой сыпи), жирности кожи и волос, предупреждает увеличение массы тела и появление отеков, связанных с вызываемой эстрогенами задержкой жидкости. Показано положительное воздействие и клиническая эффективность дроспиренона в облегчении симптомов тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС), таких как выраженные психоэмоциональные нарушения, нагрубание молочных желез, головная боль, боль в мышцах и суставах, увеличение массы тела и другие симптомы, ассоциированные с менструальным циклом. В сочетании с этинилэстрадиолом, дроспиренон демонстрирует благоприятный эффект на липидный профиль, характеризующийся повышением содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови.

У женщин, принимающих КОК, менструальный цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность кровотечения, что снижает риск развития анемии. Кроме того, по данным эпидемиологических исследований, при применении КОК снижается риск развития рака эндометрия и рака яичников.

Фармакокинетика

Дроспиренон

Абсорбция

При приеме внутрь дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. После однократного приема внутрь максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}), 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 и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероид-связывающим глобулином

(КСГ). Только 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 (V_d) составляет 3,7 ± 1,2 л/кг.

Метаболизм

После приема внутрь дроспиренон активно метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме крови представлены кислыми формами дроспиренона, образующимися в результате разрыва лактонного кольца, и 4,5-дигидродроспиренон-3-сульфатом, образующимся в результате восстановления и последующего сульфатирования. Дроспиренон также подвергается окислительному метаболизму, опосредованному изоферментом CYP3A4.

In vitro дроспиренон демонстрирует способность слабо/умеренно ингибировать изоферменты цитохрома P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

Выведение

После приема внутрь концентрация дроспиренона в плазме крови уменьшается двухфазно, с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) во второй фазе – 31 час. 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. $T_{1/2}$ метаболитов составляет примерно 40 ч.

Равновесная концентрация

Во время цикла приема максимальная равновесная концентрация (C_{ssmax}) дроспиренона в плазме крови достигается через 8 дней приема препарата и составляет приблизительно 70 нг/мл. Отмечалось повышение концентрации дроспиренона в плазме крови примерно в 2-3 раза (за счет кумуляции), что обуславливалось соотношением $T_{1/2}$ в терминальной фазе и интервала дозирования. Дальнейшее увеличение плазменной концентрации дроспиренона 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 (C_{ss}) у женщин с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) = 50-80 мл/мин) были сравнимы 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

101355

на 37 % выше, чем у женщин с нормальной функцией почек. Прием дроспиренона не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию калия в плазме крови. Фармакокинетика при почечной недостаточности тяжелой степени не изучалась.

Пациентки с печеночной недостаточностью

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.

Дроспиренон хорошо переносится пациентками с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью). Фармакокинетика при печеночной недостаточности тяжелой степени не изучалась.

Этинилэстрадиол

Абсорбция

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. Пик плазменной концентрации после однократного приема внутрь достигается через 1-2 ч и составляет около 33 пг/мл. Абсолютная биодоступность в результате пресистемного конъюгирования и метаболизма первого пассажа составляет приблизительно 60 %. Сопутствующий прием пищи снижает биодоступность этинилэстрадиола примерно у 25 % обследованных, тогда как у других пациенток подобных изменений не отмечалось.

Распределение

Концентрация этинилэстрадиола в плазме крови снижается двухфазно. Этинилэстрадиол в значительной степени и не специфически связан с альбумином плазмы крови (примерно 98,5 %) и вызывает возрастание концентрации ГСПГ в плазме крови. Средний кажущийся объем распределения составляет около 5 л/кг.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемному конъюгированию 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 виде свободных метаболитов, так и в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами. Этинилэстрадиол полностью метаболизируется; скорость метаболического клиренса составляет около 5 мл/мин/кг.

101355

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

Выведение

Этинилэстрадиол практически не экскретируется в неизмененном виде. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся через почки и кишечник в соотношении 4 : 6. $T_{1/2}$ составляет примерно 24 часа.

Равновесная концентрация

Состояние равновесной концентрации достигается во время второй половины цикла приема препарата, причем концентрация этинилэстрадиола в плазме крови увеличивается примерно в 1,4-2,1 раза.

Доклинические данные о безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований на предмет выявления токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее следует помнить, что половые гормоны могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

Показания к применению

- Контрацепция.
- Контрацепция и лечение угревой сыпи (acne vulgaris) средней степени тяжести.
- Контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС).

Противопоказания

Прием препарата Лея® противопоказан при наличии любого из состояний, указанных ниже; если какое-либо из этих состояний возникнет впервые на фоне лечения КОК, следует немедленно прекратить их прием:

- тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т. ч. тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), инфаркт миокарда), цереброваскулярные нарушения (в т.ч. в анамнезе);
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. 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,

101355

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, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий, неконтролируемая артериальная гипертензия, тяжелая дислипопротеинемия, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, серьезное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией, курение в возрасте старше 35 лет, ожирение (индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2), авиаперелет длительностью более 4 ч, обширная травма;
- печеночная недостаточность, тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени);
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные), в т.ч. в анамнезе;
- почечная недостаточность тяжелой степени, острая почечная недостаточность;
- надпочечниковая недостаточность;
- панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе;
- 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, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в состав входит лактозы моногидрат).

С осторожностью

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

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте до 50 лет у кого-либо из ближайших родственников), избыточная масса тела (ИМТ не менее 25 и не более 30 кг/м^2),

101355

дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, заболевания клапанов сердца без осложнений, нарушение сердечного ритма;

- 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

Препарат Лея® противопоказан для применения во время беременности. При возникновении беременности на фоне приема препарата Лея®, необходимо немедленно прекратить его прием. Проведенные эпидемиологические исследования не выявили ни увеличения риска возникновения врожденных дефектов у детей, родившихся у матерей, принимавших КОК до беременности, ни тератогенного эффекта, когда КОК принимались по неосторожности на ранних сроках беременности.

Имеющиеся данные о применении препарата Лея® во время беременности слишком ограничены и не позволяют сделать вывод о его отрицательном влиянии на беременность или на состояние здоровья плода или новорожденного.

Грудное вскармливание

Препарат Лея® противопоказан во время грудного вскармливания. КОК могут уменьшить количество грудного молока и изменить его качество. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может проникать в грудное молоко и оказывать влияние на ребенка.

Способ применения и дозы

Препарат Лея® предназначен для приема внутрь ежедневно в течение 28 дней без перерывов, приблизительно в одно и тоже время суток, с небольшим количеством воды, в

101355

порядке, указанном на упаковке блистера. Прием таблеток из новой упаковки начинается на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки. Кровотечение «отмены», как правило, начинается на 2-3 день после начала приема белых неактивных таблеток и может еще не завершиться до начала приема таблеток из следующей упаковки. Прием таблеток из новой упаковки всегда нужно начинать в один и тот же день недели, а кровотечения «отмены» будут наступать примерно в одни и те же дни каждого месяца.

Как принимать препарат Лея®

При отсутствии приема любых гормональных контрацептивов в предыдущем месяце

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

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

Предпочтительно начинать прием препарата Лея® на следующий день после приема последней активной таблетки из предыдущей упаковки, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 активную таблетку) или после приема последней неактивной таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). Прием препарата Лея® 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 гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплантат или внутриматочная терапевтическая система, высвобождающая гестаген)

Женщина может перейти с «мини-пили» на прием препарата Лея® 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 использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

После прерывания беременности в первом триместре

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

101355

мерах контрацепции.

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

Рекомендуется начинать прием препарата Лея® 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 Лея®, 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:

- если опоздание в приеме препарата составило **менее 24 часов**, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна принять пропущенную таблетку как можно скорее, а последующие таблетки нужно принимать в обычное время;
- если опоздание в приеме таблеток составило **более 24 часов**, контрацептивная защита может быть снижена. Чем больше таблеток пропущено, и чем ближе пропуск таблеток к фазе приема неактивных таблеток, тем выше вероятность беременности.

При этом можно руководствоваться следующими основными правилами:

- прием препарата никогда не должен быть прерван более чем на 7 дней (рекомендуемый интервал приема неактивных таблеток составляет 4 дня);
- для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы требуются 7 дней непрерывного приема таблеток.

Таким образом, если опоздание в приеме активных таблеток составило более 24 часов, можно рекомендовать следующее:

С 1-го по 7-ой день

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие 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 учесть возможность наступления беременности.

101355

С 8-го по 14-ый день

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.

С 15-го по 24-ый день

Риск снижения надежности контрацепции неизбежен из-за приближающейся фазы приема неактивных таблеток. Женщина должна строго придерживаться одного из двух следующих вариантов. При этом, если в 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные контрацептивные методы. 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 (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся активные таблетки в упаковке. Четыре неактивные таблетки следует выбросить и незамедлительно начинать прием таблеток из следующей упаковки. Кровотечение «отмены» маловероятно, 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 текущей упаковки. Затем она должна сделать перерыв не более 4 дней, включая дни пропуска таблеток, и затем начинать прием таблеток из новой упаковки. Если женщина пропускала активные таблетки, и во время приема неактивных таблеток кровотечения «отмены» не наступило, необходимо исключить беременность.

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах всасывание препарата может быть неполным, поэтому следует принять дополнительные контрацептивные меры.

Если в течение 4 часов после приема активной таблетки возникнет рвота, следует

101355

ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток. Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема и переносить начало менструации на другой день недели, следует принять дополнительную активную таблетку из другой упаковки.

Изменение дня начала кровотечения «отмены»

Для того чтобы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения, женщине следует продолжить прием таблеток из следующей упаковки, пропустив неактивные таблетки из текущей упаковки. Таким образом, цикл может быть продлен, по желанию, на любой срок, пока не закончатся активные таблетки из второй упаковки. На фоне приема таблеток из второй упаковки у женщины могут отмечаться «мажущие» выделения или «прорывные» маточные кровотечения. Регулярный прием препарата Лея® возобновляется после окончания фазы приема неактивных таблеток.

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

Особые группы пациенток

Дети и подростки

Применение препарат Лея® показано только после наступления менархе. Имеющиеся данные не предполагают коррекции дозы у данной возрастной группы.

Пациентки пожилого возраста

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

Пациентки с нарушениями функции печени

Препарат Лея® 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 Лея® противопоказан женщинам с почечной недостаточностью тяжелой степени или с острой почечной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакологические свойства»).

Побочное действие

Данные клинических исследований

В данном разделе представлены различные типы побочных реакций согласно

101355

классификации поражения органов и систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Частота побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (≥ 10 %), часто (≥ 1 %, < 10 %), нечасто (≥ 0,1 %, < 1 %), редко (≥ 0,01 %, < 0,1 %), очень редко (< 0,01 %), частота неизвестна (определить частоту встречаемости по имеющимся данным не представляется возможным).

Инфекционные и паразитарные заболевания: редко – кандидоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – аллергические реакции; частота неизвестна – реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – анемия, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: редко – повышение аппетита, анорексия, гиперкалиемия, гипонатриемия.

Нарушения психики: часто – эмоциональная лабильность; нечасто – депрессия, нервозность, сонливость; редко – аноргазмия, бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – парестезии, головокружение; редко – вертиго, тремор.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – конъюнктивит, синдром «сухого глаза», нарушения зрения.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – мигрень, повышение артериального давления (АД), варикозная болезнь вен; редко – артериальная и венозная тромбоэмболии, флебит, обморок, носовое кровотечение.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – фарингит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота; нечасто – рвота, гастрит, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм; редко – кандидоз слизистой оболочки рта, запор, вздутие живота, чувство тяжести в животе, сухость во рту, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – боль в области желчного пузыря, холецистит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожный зуд, кожная сыпь, акне; редко – хлоазма, алопеция, сухость кожных покровов, экзема, фотодерматит, акнеформный дерматоз, гипертрихоз, стрии, узловатая эритема, контактный дерматит, кожный узелок; частота неизвестна – мультиформная эритема.

101355

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – боль в спине, боль в конечностях, мышечные судороги.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – цистит.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто – боль в молочной железе, метроррагия, отсутствие менструальноподобного кровотечения; нечасто – кандидозный вульвовагинит, галакторея, «приливы» крови к коже с чувством жара, бели, сухость слизистой оболочки влагалища, боли в области малого таза, кровотечение из матки/влагалища, изменения результатов теста по Папаниколау, снижение либидо, вагинит, увеличение молочных желез, фиброзно-кистозная мастопатия, болезненное менструальноподобное кровотечение, скудные менструальноподобные кровянистые выделения, обильное менструальноподобное кровотечение; редко – новообразования молочных желез, гиперплазия молочной железы, полип шейки матки, киста яичников, неоплазия шейки матки, атрофия эндометрия, диспареуния, посткоитальное кровотечение, кровотечение «отмены», увеличение размеров матки.

Нарушения со стороны эндокринной системы: очень редко – изменения толерантности к глюкозе или влияние на инсулинорезистентность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – увеличение массы тела, генерализованная отечность, периферические отеки, отек лица, астения, усиленное потоотделение; редко – снижение массы тела, недомогание.

Данные постмаркетингового применения

Сообщалось о следующих тяжелых побочных реакциях с неизвестной частотой у женщин, принимающих КОК: венозные тромбоэмболические осложнения, артериальные тромбоэмболические осложнения, повышение АД, доброкачественные и злокачественные опухоли печени.

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

Острые и хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены приема КОК до тех пор, пока маркеры печеночной функции не вернутся к норме.

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

Частота диагностики рака молочной железы среди женщин, принимающих КОК, незначительно увеличена, хотя причинно-следственная связь с употреблением КОК не установлена.

101355

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, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания.

Передозировка

До настоящего момента не было ни одного случая передозировки препарата Лея®. Учитывая клинический опыт применения КОК, в случае передозировки препарата могут наблюдаться следующие симптомы: тошнота, рвота, «мажущие» кровянистые выделения или метроррагия. Антидота не существует, лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие пероральных контрацептивов с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, может привести к возрастанию клиренса половых гормонов и снижению их концентрации в плазме крови, что, в свою очередь, может привести к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивной надежности КОК. Женщины, принимающие эти препараты, должны временно использовать барьерные методы контрацепции дополнительно к приему препарата Лея® или выбрать иной негормональный метод контрацепции (в случае необходимости длительного применения препаратов - индукторов). Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов, а также в течение 28 дней после их отмены. Если применение препаратов - индукторов микросомальных ферментов печени продолжается после окончания активных таблеток, следует начать прием таблеток из новой упаковки без перерыва.

Вещества, увеличивающие клиренс КОК (ослабляющие эффективность путем индукции ферментов)

К таким лекарственным средствам относятся: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин; также есть предположения в отношении окскарбазепина, топирамата, фелбамата, гризеофульвина и препаратов, содержащих Зверобой продырявленный.

Вещества с различным воздействием на клиренс КОК

Ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин, эфавиренз) и их комбинации могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогенов или прогестагенов в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо. В случае каких-либо сомнений женщины, получающие терапию ингибиторами ВИЧ-протеазы или ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, должны использовать

101355

дополнительный барьерный метод контрацепции.

Вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы изоферментов)

Клиническая значимость потенциальных взаимодействий с ингибиторами изоферментов остается неизвестной.

Сопутствующее назначение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 может повысить концентрации эстрогена и/или прогестагена в плазме крови.

В исследовании повторных доз комбинации дроспиренона (3 мг)/этинилэстрадиола (0,02 мг) совместное применение мощного ингибитора изофермента CYP3A4 кетоконазола в течение 10 дней повышало $AUC_{(0-24h)}$ дроспиренона и этинилэстрадиола в 2,7 и 1,4 раза соответственно.

Было продемонстрировано, что дозы эторикоксиба от 60 до 120 мг в сутки повышают концентрации этинилэстрадиола в плазме в 1,4-1,6 раза, соответственно, при совместном приеме с КОК, содержащим 0,035 мг этинилэстрадиола.

Влияние на другие лекарственные препараты

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 системы цитохрома Р450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

На основании исследований взаимодействия *in vitro*, а также исследования *in vivo* у женщин-добровольцев, принимающих омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве маркеров, можно заключить, что влияние дроспиренона в дозе 3 мг в сутки на метаболизм других лекарственных препаратов маловероятен.

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 у женщин, получающих препарат Лея® одновременно с другими препаратами, которые могут увеличивать концентрацию калия в плазме крови. К этим препаратам относятся ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, некоторые нестероидные

101355

противовоспалительные препараты, калийсберегающие диуретики и антагонисты альдостерона. Однако в исследованиях, оценивающих взаимодействие дроспиренона с ингибиторами АПФ или индометацином, не было выявлено достоверного различия между плазменной концентрацией калия в сравнении с плацебо. Тем не менее у женщин, принимающих препараты, которые могут увеличивать концентрацию калия в плазме крови, рекомендуется определять концентрацию калия в плазме крови во время первого цикла приема препарата Лея®.

Для определения возможных взаимодействий с лекарственными средствами, принимаемыми одновременно с препаратом Лея®, следует ознакомиться с инструкциями по применению указанных лекарственных средств.

Особые указания

Если какие-либо из заболеваний/состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КОК в каждом индивидуальном случае и обсудить его с пациенткой до начала приема препарата. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих заболеваний/состояний/факторов риска, женщина должна проконсультироваться со своим 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) при приеме КОК. Данные заболевания отмечаются редко.

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск присутствует после первоначального использования КОК 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 (< 0,05 мг этинилэстрадиола) в 2-3 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). ВТЭ, проявляющаяся как ТГВ, или ТЭЛА, может произойти при использовании любых КОК.

101355

Крайне редко при использовании КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки. Симптомы ТГВ включают следующее: односторонний отек нижней конечности или вдоль вены на нижней конечности, боль или дискомфорт только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры, покраснение или изменение окраски кожных покровов на нижней конечности.

Симптомы ТЭЛА заключаются в следующем: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в том числе 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 или менее тяжелых состояний (например, инфекция дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия (АТЭ) может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда.

Симптомы инсульта состоят в следующем: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела; внезапная спутанность сознания, проблемы с речью и пониманием; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная, тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с эпилептическим припадком или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и слабое посинение конечностей, симптоматика «острого живота».

Симптомы инфаркта миокарда включают: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди или за грудиной; дискомфорт с иррадиацией в спину, челюсть, левую верхнюю конечность, область эпигастрия; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость; тревога или одышка; 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.

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).

101355

А также при наличии:

- ожирения (ИМТ более 30 кг/м^2);
- дислипопротеинемии;
- артериальной гипертензии;
- мигрени;
- заболеваний клапанов сердца;
- фибрилляции предсердий;
- семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в возрасте до 50 лет), в случае наследственной или приобретенной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КОК;
- длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любого оперативного вмешательства на нижних конечностях, области таза, нейрохирургических операциях 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, особенно при наличии других факторов риска.

Стоит учитывать, что временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 часов) также является фактором риска ВТЭ.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии ВТЭ остается спорным. Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболий в послеродовом периоде.

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

Увеличение частоты и тяжести приступов мигрени во время применения КОК (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) является основанием для немедленной отмены этих препаратов.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу относятся следующие: резистентность к активированному белку С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит белка С, дефицит белка S, антифосфолипидные антитела

101355

(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 тромбозов и тромбоэмболий при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов (< 0,05 мг этинилэстрадиола).

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

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки, является персистирующая папилломавирусная 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 на предмет 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 КОК, биологическим действием пероральных контрацептивов 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 – 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

101355

кровотечения. Опухоли могут угрожать жизни или привести к летальному исходу.

Другие состояния

Клинические исследования 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 Лея®.

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

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

Следующие состояния, как было сообщено, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК 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 КОК до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся к норме. Рецидив холестатической желтухи, развившейся впервые во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КОК.

Хотя КОК могут оказывать влияние на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, необходимости в коррекции дозы гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, использующих низкодозированные КОК (< 0,05 мг этинилэстрадиола), как правило, не возникает. Тем не менее женщины с сахарным диабетом должны находиться под тщательным наблюдением эндокринолога во

101355

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.

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, показатели углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений. Дроспиренон увеличивает активность ренина плазмы крови и альдостерона, что связано с его антиминералокортикоидным эффектом.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения препарата Лея® 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 цервикальной слизи), исключить беременность. Частоту и характер контрольных обследований следует определять индивидуально для каждой женщины, но не реже, чем 1 раз 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 Лея®.

Снижение эффективности

Эффективность препарата Лея® может быть снижена в следующих случаях: при пропуске активных таблеток (розовых), при рвоте, диарее или в результате лекарственного взаимодействия.

Недостаточный контроль менструального цикла

На фоне приема препарата Лея® могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла приема.

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

101355

злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин во время перерыва в приеме активных таблеток (розовых) может не развиться кровотечение «отмены». Если препарат Лея® принимался согласно указаниям, маловероятно, что женщина беременна. Если препарат Лея® принимался нерегулярно или, если отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», то перед продолжением приема препарата следует исключить беременность.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияния препарата Лея® на возможность управлять транспортными средствами и механизмами не установлено.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг + 0,02 мг.

По 24 активных таблетки вместе с 4 таблетками плацебо в блистере из ПВХ/ПВДХ/Алю. По 1, 2, 3 или 6 блистеров 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 препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

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 Санс, Авенида де Агреда, 31, Ольвега 42110, Сория.

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

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

101355

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

Старший менеджер по регистрации Айриян И.К.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003298- 280217
СОГЛАСОВАНО

ФГБУ НЦЭСМП
МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 4

101355