МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002882- 04 10 19
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МОДЭЛЛЬ® ПРО
наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг + 0,03 мг
лекарственная форма, дозировка

Оман Фармасьютикал Продактс Ко. ЛЛС, Султанат Оман
наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 04 10 19 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания • Тромбозы (венозные и артериальные) в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения); • состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, мерцательная аритмия, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; • выявленная приобретенная или наследственная	**Противопоказания** Прием комбинации дроспиренон + этинилэстрадиол противопоказан при наличии следующих заболеваний/состояний или факторов риска: • Венозный тромбоз и 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 и инсульт; или продромальные состояния

Старая редакция	Новая редакция
предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолпину, волчаночный антикоагулянт); • мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; • сахарный диабет с диабетической ангиопатией; • множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза (в т.ч. осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий; неконтролируемая артериальная гипертензия, длительная иммобилизация, объёмное хирургическое вмешательство, оперативные вмешательства на нижних конечностях, обширные травмы, курение в возрасте старше 35 лет, ожирение с индексом массы тела более 30 кг/м^2); • панкреатит с выраженной	(транзиторная ишемическая атака, стенокардия). • Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ или АТЭ, включая резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт). • Наличие выраженного и множественных факторов риска ВТЭ или АТЭ (курение в возрасте старше 35 лет, ожирение с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м^2 и более, любая операция на нижних конечностях, в области таза или нейрохирургическое оперативное вмешательство, осложненные пороки клапанов сердца, фибрилляция предсердий), или одного серьезного фактора риска такого как: – неконтролируемая артериальная гипертензия; – сахарный диабет с диабетической ангиопатией; – тяжелая дислипопротеинемия. • Объемные оперативные вмешательства с длительной

Старая редакция	Новая редакция
гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; • печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени); • опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; • тяжелая и/или острая почечная недостаточность; • выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в т.ч. половых органов или молочной железы) или подозрение на них; • кровотечение из влагалища неясного генеза; • беременность или подозрение на нее; • период грудного вскармливания; • повышенная чувствительность к дроспиренону и/или этинилэстрадиолу, вспомогательным веществам препарата; • наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Если какие-либо из перечисленных выше заболеваний или состояний развиваются впервые на фоне приема препарата, то его следует немедленно отменить.	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 или к какому-либо из вспомогательных веществ в составе препарата. • Беременность, в том числе предполагаемая. • Период грудного вскармливания. • Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-

Старая редакция

Побочное действие

Следующие нежелательные реакции были выявлены при применении препарата.

Система органного класса	**Частота побочных реакций**		
	Часто	*Нечасто*	*Редко*
	≥1/100 - <1/10	≥1/1000 - <1/100	≥1/10000 - <1/1000
Нарушения со стороны иммунной системы			Бронхиальная астма Реакции гиперчувствительности

Новая редакция

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 комбинации дроспиренон + этинилэстрадиол, прием препарата следует прекратить.

Побочное действие

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной деятельности MedDRA 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).

Система органного класса	**Часто ≥1/100 до <1/10**	**Нечасто ≥1/1000 до <1/100**	**Редко ≥1/10000 до <1/1000**
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности Бронхиаль-

Старая редакция				Новая редакция			
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль						ная астма
Нарушения со стороны психики	Депрессивное настроение	Изменение либидо		Нарушения психики	Депрессивное настроение	Повышение либидо, Снижение либидо	
Нарушения со стороны органа слуха			Снижение слуха	Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль		
Нарушения со стороны сосудистой системы	Мигрень	Повышение артериального давления Понижение артериального давления	Тромбоэмболия	Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			Снижение слуха
Нарушения со стороны желу-	Тошнота	Рвота Диарея		Нарушения со стороны сосудов	Мигрень	Повышение артериального давления Снижение артериального	Венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения*

Старая редакция				Новая редакция			
дочно-кишеч-ного тракта						давле-ния	
Нару-шения со стороны кожи и подкож-ной клетчат-ки		Акне Экзема Зуд	Узлова-тая эритема Много-формная эритема	Нару-шения со стороны желу-дочно-кишеч-ного тракта	Тошнота	Рвота Диарея	
Нару-шения со стороны репро-дуктив-ной системы и молоч-ной железы	Нару-шения менст-руального цикла Ацикли-ческие кровоте-чения Боль в молоч-ных железах Повы-шенная чувстви-тель-ность молоч-ной	Увели-чение молоч-ной железы Вагинит	Выделе-ния из молоч-ных желез	Нару-шения со стороны кожи и подкож-ной клетчат-ки		Акне Экзема Кожный зуд Алопеци я	Узловат ая эритема Многоф ормная эритема
				Нару-шения со стороны половых органов и молоч-ной железы	Наруше ния менстру ального цикла Боль в молочны х железах Ациклич еские кровяни стые	Увеличе ние молочны х желез Вагинит	Выделен ия из молочны х желез

Старая редакция				Новая редакция			
	железы Бели Канди-дозный вульво-вагинит				выделения/ кровотечения из половых путей Кандидозный вульвовагинит Выделения из влагалища Чувствительность молочных желез		
Общие наруше-ния		Задерж-ка жидкос-ти Измене-ние массы тела		Общие расстройства и наруше-ния в месте введения		Задержка жидкости Повышение массы тела Снижение массы тела	

Следующие серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у женщин, использующих КОК:

- венозные тромбоэмболии;
- артериальные тромбоэмболии;
- повышение артериального давления;
- опухоли печени;
- появление или ухудшение состояний, связь которых с приемом КОК окончательно не установлена: болезнь Крона, язвенный колит, эпилепсия, мигрень, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, герпес во время предшествующей беременности, хорея Сиденгама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха;
- хлоазма.

*Венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения

Старая редакция	Новая редакция
У женщин с наследственным ангионевротическим отеком прием эстрогенов может вызывать или усугублять его симптомы.	объединяют следующие нозологические формы: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и тромбоэмболия/окклюзия легочных сосудов, тромбоз, эмболия и инфаркт/ инфаркт миокарда/ церебральный инфаркт и инсульт, не классифицированный как геморрагический. Ниже перечислены нежелательные реакции с очень низкой частотой возникновения или с отсроченным развитием симптомов, которые считаются связанными с применением КОК: *Опухоли* • У женщин, применяющих КОК, очень незначительно повышена частота выявления рака молочной железы (РМЖ). Поскольку РМЖ редко встречается у женщин моложе 40 лет, повышение частоты рака у женщин, применяющих КОК, незначительно по отношению к общему риску возникновения РМЖ. Причинно-следственная связь с применением КОК не выявлена. • Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные). *Прочие состояния* • Наступление или ухудшение состояний, при которых связь с применением КОК не является неоспоримой: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом;

Старая редакция	Новая редакция
	образование камней желчного пузыря; порфирия; эпилепсия; миома матки; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона, язвенный колит; хорея Сиденгама; гестационный герпес; потеря слуха, связанная с отосклерозом. • У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека. • Нарушения функции печени. • Нарушения толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность. • Хлоазма.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами *Влияние других лекарственных средств на препарат МОДЭЛЛЬ® ПРО* Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта. Женщинам, которые получают лечение такими препаратами в дополнение к	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** ***Влияние других лекарственных средств на комбинацию дроспиренон+этинилэстрадиол*** Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта. Индукция микросомальных ферментов

Старая редакция	Новая редакция
препарату МОДЭЛЛЬ® ПРО, рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции или выбрать иной негормональный метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов, а также в течение 28 дней после их отмены. Если применение препарата-индуктора продолжается после окончания приема таблеток из текущей упаковки препарата МОДЭЛЛЬ® ПРО, следует начинать прием таблеток из новой упаковки препарата без обычного 7-дневного перерыва. • Вещества, увеличивающие клиренс препарата МОДЭЛЛЬ® ПРО (ослабляющие эффективность путем индукции ферментов): фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой продырявленный. • Вещества с различным влиянием на клиренс препарата МОДЭЛЛЬ® ПРО: При совместном применении с препаратом МОДЭЛЛЬ® ПРО многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогенов или прогестинов в плазме крови. В некоторых	печени может наблюдаться уже через несколько дней совместного применения и сохраняться в течение 4 недель после отмены препарата-индуктора. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель. Женщинам, которые получают терапию препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени одновременно с 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 печени и еще в течение 28 дней после его отмены. Если применение препарата-индуктора продолжается после приема последней таблетки препарата дроспиренон+этинилэстрадиол из текущей упаковки, следует начинать прием таблеток из новой упаковки препарата без обычного перерыва в приеме таблеток контрацептива. Для женщин, которым требуется длительная терапия препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени, целесообразно рассмотреть другой надежный негормональный метод контрацепции. ***Вещества, увеличивающие клиренс комбинации***

Старая редакция	Новая редакция
случаях такое влияние может быть клинически значимо. • Вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов): Сильные и умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как: азольные антимикотики (например, итраконазол, вориконазол, флюконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок, - могут повышать плазменные концентрации эстрогена или прогестина, или их обоих. Было показано, что эторикоксиб в дозах 60 и 120 мг/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 препарата* МОДЭЛЛЬ® ПРО *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 ферменты цитохрома Р450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. На основании исследований взаимодействия *in vivo* у женщин-добровольцев, принимавших омепразол, симвастатин или мидазолам в качестве	***дроспиренон+этинилэстрадиол (ослабляющие эффективность путем индукции ферментов):*** фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, ритонамир, невирапин и лекарственные средства, используемые для лечения ВИЧ-инфекции (эфавиренз), и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, felбамат, гризеофульвин, а также растительные лекарственные препараты, содержащие зверобой продырявленный. ***Вещества с различным влиянием на клиренс комбинации дроспиренон+этинилэстрадиол*** При совместном применении с препаратом дроспиренон+этинилэстрадиол многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогена или гестагена 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 CYP3A4, такие как азольные антимикотики (например, итраконазол,

Старая редакция	Новая редакция
маркерных субстратов, можно заключить, что клинически значимое влияние 3 мг дроспиренона на метаболизм лекарственных препаратов, опосредованный ферментами цитохрома Р450, маловероятно. *In vitro* этинилэстрадиол является обратимым ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также необратимым ингибитором 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 CYP3A4 в плазме крови (например, мидазолама), в то время как плазменные концентрации субстратов CYP1A2 могут возрастать слабо (например, теофиллин) или умеренно (например, мелатонин и тизанидин). *Другие формы взаимодействия* У пациенток с ненарушенной функцией почек сочетанное применение дроспиренона и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или нестероидных противовоспалительных препаратов не оказывает значимого эффекта на концентрацию калия в плазме крови. Тем не менее, сочетанное применение препарата МОДЭЛЛЬ® ПРО с антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками не	вориконазол, флюконазол), 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 (например, ламотриджина) в плазме крови и тканях. *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 или мидазолам в качестве маркерных субстратов, можно заключить, что клинически значимое влияние 3 мг дроспиренона на метаболизм лекарственных препаратов, опосредованный ферментами цитохрома Р450, маловероятно.

Старая редакция	Новая редакция
изучено. При совместном приеме с данными препаратами концентрацию калия в плазме крови необходимо контролировать в течение первого цикла приема (см. раздел «Особые указания»).	*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). ***Фармакодинамические взаимодействия*** В клинических исследованиях было показано, что совместное применение этинилэстрадиолсодержащих препаратов с противовирусными препаратами прямого действия для терапии вирусного гепатита С, содержащими омбитасвир, паритапревир, дасабувир или их комбинацию, ассоциируется с повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сравнении с верхней границей нормы у здоровых и инфицированных вирусом гепатита С женщин. У пациенток с нормальной функцией почек сочетанное применение дроспиренона и ингибиторов ангиотензинпревращающего

Старая редакция	Новая редакция
	фермента или нестероидных противовоспалительных препаратов 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 необходимо контролировать в течение первого цикла приема контрацептива.
Особые указания Перед началом или возобновлением применения препарата МОДЭЛЛЬ® ПРО необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное общемедицинское (включая измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, определение индекса массы тела) и гинекологическое обследование, включая обследование молочных желез и цитологическое исследование соскоба с шейки матки (тест по Папаниколау), исключить беременность. Объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяются индивидуально. Обычно контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в 6 месяцев. Женщина должна быть информирована о	**Особые указания** Если какое-либо из состояний, заболеваний или факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвесить потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КОК, в том числе комбинации дроспиренон + этинилэстрадиол в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до начала приема препарата. В случае усугубления, усиления или первого проявления любого из этих состояний, заболеваний или факторов риска, женщина должна проконсультироваться со своим врачом для решения вопроса о прекращении приема препарата. ***Риск развития ВТЭ и АТЭ*** Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КОК и

Старая редакция	Новая редакция
том, что МОДЭЛЛЬ® ПРО не предохраняет от ВИЧ-инфекции (синдром приобретенного иммунодефицита - СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем. Если какие-либо из состояний, заболеваний и 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 женщиной до того, как она решит начинать прием препарата. При утяжелении, усилении или при первом проявлении факторов риска может потребоваться отмена препарата. ***Заболевания сердечно-сосудистой системы.*** Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КОК и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболии, таких как: тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные заболевания. Данные заболевания отмечаются редко. Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск присутствует после первоначального применения КОК или возобновления применения одного и того же или разных	повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как ТГВ, ТЭЛА, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения). Данные заболевания регистрируются 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 2 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 КОК (преимущественно в течение первых 3 месяцев). Повышенный риск отмечается и при возобновлении применения КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). ВТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу (в 1-2% случаев). ВТЭ, проявляющаяся в виде ТГВ и/или ТЭЛА, может произойти при

Старая редакция	Новая редакция
КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). Данные крупного проспективного исследования с участием 3 групп пациентов показывают, что этот повышенный риск присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев. Общий риск ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные КОК (содержащие < 50 мкг 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 привести к летальному исходу (в 1-2% случаев). ВТЭ, проявляющаяся в виде тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии, может развиться при применении любых КОК. Крайне редко при применении КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки глаза. *Симптомы тромбоза глубоких вен* (ТГВ) включают: односторонний отек нижней конечности или вдоль вены на нижней конечности, боль или дискомфорт в нижней конечности только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной нижней конечности, покраснение или	применении любых КОК. Крайне редко при применении КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки глаза. Симптомы ТГВ: односторонний отек нижней конечности или по ходу вены, боль или дискомфорт только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры, покраснение или изменение окраски кожных покровов в пораженной нижней конечности. Симптомы ТЭЛА: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в том числе с 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 (например, инфекция дыхательных путей). АТЭ может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, сильная или продолжительная головная

Старая редакция	Новая редакция
изменение окраски кожных покровов на нижней конечности. *Симптомы тромбоэмболии легочной артерии* (ТЭЛА) следующие: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в т.ч. с кровохарканьем; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как симптомы других менее тяжелых заболеваний/состояний (например, инфекция дыхательных путей). Артериальная тромбоэмболия 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, 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 судорожным приступом или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и слабое	боль без видимой причины, одно- или двухсторонняя потеря зрения; проблемы с речью и пониманием; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная потеря сознания или обморок с судорожным приступом или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и незначительная синюшность конечностей, «острый» живот. Симптомы инфаркта миокарда: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди или за грудиной, с иррадиацией в спину, челюсть, верхнюю конечность, область эпигастрия; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение. АТЭ может оказаться жизнеугрожающей и привести к летальному исходу. У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из факторов следует рассматривать возможность их взаимоусиления. В подобных случаях степень повышения риска может оказаться более высокой, чем при простом суммировании факторов. В этом случае прием комбинации дроспиренон+ этинилэстрадиол противопоказан. Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии или

Старая редакция	Новая редакция
посинение конечностей, «острый» живот. *Симптомы инфаркта миокарда* включают: боль; дискомфорт; чувство давления, тяжести, чувство сжатия или распирания в груди, в руке или за грудиной; дискомфорт в левой половине грудной клетки с иррадиацией в спину, скулу, гортань, руку, эпигастральную область; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, чувство тревоги или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Артериальная тромбоэмболия может привести к летальному исходу. У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из них, следует рассматривать возможность их взаимоусиления. В подобных случаях степень повышения риска может оказаться более высокой, чем при простом суммировании факторов. В этом случае прием препарата противопоказан (см. раздел «Противопоказания») Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии повышается: • с возрастом; • у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск возрастает, особенно у женщин старше 35 лет); • при ожирении (индекс массы тела	цереброваскулярных нарушений повышается: • с возрастом; • у курящих (с увеличением количества выкуриваемых сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно в возрасте старше 35 лет); • при наличии семейного анамнеза (например, ВТЭ или АТЭ у близких родственников или родителей в возрасте менее 50 лет); в случае наследственной или приобретенной предрасположенности, женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КОК; • при ожирении (с ИМТ более 30 кг/м^2); • при дислипопротеинемии; • при артериальной гипертензии; • при мигрени; • при заболеваниях клапанов сердца; • при фибрилляции предсердий; • в случае длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях, в области таза или обширной травмы: в этих случаях следует прекратить применение КОК (в случае планируемой операции, по

Старая редакция	Новая редакция
более чем 30 кг/м^2); • при наличии семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в возрасте менее 50 лет). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КОК; • при длительной иммобилизации, серьезном хирургическом вмешательстве, любой операции на нижних конечностях или обширной травме. В этих случаях следует прекратить прием препарата (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации; • при дислипопротеинемии; • при артериальной гипертензии; • при мигрени; • при заболеваниях клапанов сердца; • при фибрилляции предсердий. Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии венозной тромбоэмболии остается спорным. Следует	крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после полного восстановления мобильности женщины. Временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 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 ТВЭ 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) во время применения КОК является основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов. К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к

Старая редакция	Новая редакция
учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде. Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, СКВ, 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 немедленного прекращения приема препарата. К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, относятся: резистентность к активированному белку С, гипергомоцистеинемия, недостаточность антитромбина III, дефицит белка С, дефицит белка S, наличие антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт). При оценке соотношения риска и пользы следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Лекарственные препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтиндрон, имеют низкий риск развития	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 адекватная терапия соответствующего состояния/заболевания может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. ***Опухоли*** Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки (РМШ) является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития РМШ при длительном применении КОК, однако связь с приемом КОК не доказана. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти данные связаны со скринингом на предмет патологии шейки матки или с особенностями полового поведения 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

Старая редакция	Новая редакция
венозной тромбоэмболии. У препаратов, в состав которых входит дроспиренон, риск развития тромбоэмболических осложнений в 2 раза выше, в связи с этим, прежде чем женщине будет рекомендован препарат МОДЭЛЛЬ® ПРО, она должна быть предупреждена об этом повышенном риске. ***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. Однако связь с приемом КОК не доказана. Сохраняются противоречивые данные относительно того, в какой степени эти данные связаны со скринингом на предмет выявления патологии шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции). 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, 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 как следствием более ранней диагностики РМЖ у женщин, принимающих КОК (у них диагностируются более ранние клинические формы 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 - злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза. ***Другие состояния*** Дроспиренон является антагонистом

Старая редакция	Новая редакция
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. Взаимосвязь между развитием рака молочной железы (РМЖ) и приемом КОК не доказана. Повышение риска РМЖ обусловлено не только следствием ранней диагностики, но и биологическим действием половых гормонов или сочетанием обоих факторов. У женщин, когда-либо применявших 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. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения, это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза. ***Другие состояния.*** Клинические исследования показали отсутствие влияния дроспиренона на концентрацию калия в сыворотке крови у больных с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Теоретически существует	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 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 отмечалось редко. Тем не менее, если на фоне применения КОК развивается стойкое клинически значимое повышение АД, прием КОК следует прекратить и начинать лечение артериальной гипертензии. Если с

Старая редакция	Новая редакция
риск развития гиперкалиемии у больных с нарушением функции почек и изначальным содержанием калия на уровне верхней границы нормы или на фоне приема лекарственных средств, приводящих к задержке калия в организме. У женщин с гипертриглицеридемией (или при наличии этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КОК. Несмотря на то, что небольшое повышение артериального давления было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимая артериальная гипертензия отмечалась редко. Тем не менее, если во время приема КОК развивается стойкое, клинически значимое повышение артериального давления, следует отменить эти препараты и начать лечение артериальной гипертензии. Прием КОК может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения артериального давления. Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как при беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; СКВ; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес	помощью антигипертензивной терапии достигнуты нормальные значения АД, прием КОК может быть продолжен. 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 или 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 (содержащие менее 50 мкг

Старая редакция	Новая редакция
беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона или язвенного колита на фоне применения КОК. У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека. При острых или хронических нарушениях функции печени может потребоваться отмена препарата до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся к норме. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые при беременности или предыдущем приеме половых гормонов, требует прекращения приема КОК. Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, коррекции режима дозирования у пациенток с сахарным диабетом, применяющих низкодозированные КОК (содержащие менее 50 мкг этинилэстрадиола), как правило, не требуется. Тем не менее, женщинам с сахарным диабетом необходим тщательный контроль концентрации глюкозы в крови во время применения препарата. При применении препарата возможно развитие хлоазмы, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема КОК должны избегать	этинилэстрадиола), как правило, коррекции дозы гипогликемических препаратов не требуется. Тем не менее, женщины 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 ультрафиолетового облучения. Подавленное настроение и депрессия являются известными нежелательными реакциями при использовании 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 контрацептивного препарата. ***Влияние на показатели функции печени*** В ходе клинических исследований терапии вирусного гепатита С лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир (с рибавирином или без него), повышение активности АЛТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы значительно чаще наблюдалось у пациенток,

Старая редакция	Новая редакция
длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения. Эффективность КОК может быть снижена при пропуске таблеток, рвоте и диарее или в результате лекарственного взаимодействия. ***Влияние на менструальный цикл.*** На фоне применения КОК могут отмечаться нерегулярные (ациклические) кровотечения («мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценку любых нерегулярных кровотечений следует проводить только после периода адаптации, составляющего приблизительно 3 цикла. 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 может не развиться кровотечение «отмены». Если прием КОК проводился в соответствии с указаниями, то беременность маловероятна. Тем не менее, если до этого прием КОК проводился нерегулярно или если отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», то до продолжения приема препарата необходимо исключить беременность. ***Влияние на показатели лабораторных***	применяющих этинилэстрадиолсодержащие препараты, такие как КОК. Женщины, принимающие препарат МОДЭЛЛЬ® ПРО, должны перейти на альтернативный метод контрацепции (только прогестагенами или негормональными методами контрацепции). Прием препарата МОДЭЛЛЬ® ПРО должен быть прекращен до начала противовирусной терапии и может быть возобновлен не ранее чем через 2 недели после завершения терапии комбинацией противовирусных препаратов. ***Лабораторные тесты*** Применение таких препаратов как дроспиренон+этинилэстрадиол может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, почек и надпочечников, концентрацию транспортных протеинов в плазме (например, транскортина, фракции липидов/липопротеидов, 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

Старая редакция	Новая редакция
тестов. Прием КОК может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, содержание транспортных белков в плазме, показатели углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений. Дроспиренон увеличивает активность ренина плазмы и альдостерона, что связано с его антиминералокортикоидным эффектом.	таблеток, желудочно-кишечных расстройств или в результате лекарственного взаимодействия. ***Влияние на характер кровотечения*** На фоне приема КОК могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения и/или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должны проводиться после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла приема препарата. Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование женщины для исключения злокачественных новообразований или беременности. У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток контрацептива 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. ***Медицинские осмотры*** Перед началом или возобновлением приема препарата дроспиренон+этинилэстрадиол необходимо ознакомиться с анамнезом

Старая редакция	Новая редакция
	жизни и семейным анамнезом женщины, провести тщательное общемедицинское (включая изменение АД, определение ИМТ) и гинекологическое обследование (с обязательным обследованием молочных желез и цитологическим исследованием эпителия шейки матки), исключить беременность. Объем дополнительных исследований и частоты контрольных осмотров определяются индивидуально. Обычно контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в 6 месяцев. Необходимо помнить, что препарат не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем! Следует прекратить прием таблеток и немедленно проконсультироваться с врачом, если имеются возможные признаки тромбоза, инфаркта миокарда или инсульта: необычный кашель; необычно сильная боль за грудиной, отдающая в левую руку; неожиданно возникшая одышка, необычная, сильная и длительная головная боль или приступ мигрени; частичная или полная потеря зрения или двоение в глазах; нечленораздельная речь; внезапные изменения слуха, обоняния или вкуса; головокружение или обморок; слабость или потеря чувствительности в любой части тела; сильная боль в животе; сильная боль в нижней конечности или внезапно возникший отек любой из нижних

Старая редакция	Новая редакция
	конечностей.

Менеджер по регистрации



И.Д. Давыдова