МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002915- 070218
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД

Регистрационный номер: ЛП-002915

Торговое наименование: МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД

Международное непатентованное или группировочное наименование: дроспиренон + этинилэстрадиол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

В 1 активной таблетке содержится: *активные вещества*: дроспиренон 3,00 мг, этинилэстрадиол 0,02 мг; *вспомогательные вещества (ядро)*: лактозы моногидрат 43,380* мг, крахмал кукурузный 12,80 мг, крахмал прежелатинизированный 15,40 мг, повидон-К25 3,40 мг, кроскармеллоза натрия 1,60 мг, магния стеарат 0,40 мг; *вспомогательные вещества (оболочка)*: Опадрай розовый 03В34091 2,00 мг (гипромеллоза-6сР 62,50%, титана диоксид 31,07%, макрогол-400 6,25%, краситель железа оксид красный 0,18%).

* - количество лактозы моногидрата может варьироваться в зависимости от чистоты субстанции активных веществ.

В 1 таблетке плацебо содержится: *ядро:* лактозы моногидрат 60,00 мг, крахмал прежелатинизированный 19,20 мг, магния стеарат 0,80 мг; *оболочка:* Опадрай белый 03В28796 2,00 мг (гипромеллоза-6сР 62,50%, титана диоксид 31,25%, макрогол-400 6,25%).

Описание

Активные таблетки. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, с маркировкой «D2» на одной стороне таблетки, нанесенной методом тиснения. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

Таблетки плацебо. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с маркировкой «РС» на одной стороне таблетки, нанесенной методом тиснения.

Фармакотерапевтическая группа: контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген)

Код АТХ: G03AA12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД - это низкодозированный комбинированный монофазный пероральный гормональный контрацептивный препарат, содержащий этинилэстрадиол и дроспиренон.

Контрацептивный эффект препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД в основном осуществляется за счет подавления овуляции, повышения вязкости секрета шейки матки и изменения эндометрия.

При правильном применении препарата индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

У женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы (КОК), менструальный цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность менструальноподобного кровотечения, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Кроме того, есть данные о том, что снижается риск развития рака эндометрия и рака яичников.

Дроспиренон, содержащийся в препарате МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД, обладает антиминералокортикоидным действием. Предупреждает увеличение массы тела и периферические отеки, связанные с вызываемой эстрогенами гормонозависимой задержкой жидкости, что обеспечивает хорошую переносимость препарата. Дроспиренон оказывает положительное воздействие на предменструальный синдром (ПМС). Показана клиническая эффективность препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД в облегчении симптомов тяжелой формы 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.

Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению угревой сыпи (акне), жирности кожи и волос. Это действие дроспиренона подобно действию естественного прогестерона, вырабатываемого в женском организме. Это следует учитывать при выборе контрацептивного препарата, особенно женщинам с гормонозависимой задержкой жидкости, а также женщинам с акне и себореей.

Дроспиренон не обладает андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью. Все это в сочетании с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием обеспечивает дроспиренону фармакологический профиль,

сходный с профилем естественного прогестерона.

В сочетании с этинилэстрадиолом дроспиренон благоприятно влияет на липидный профиль, повышая концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Фармакокинетика

Дроспиренон

Всасывание. После приема внутрь дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. После однократного приема препарата максимальная концентрация (C_{max}) дроспиренона в плазме крови достигается через 1-2 часа и составляет 35 нг/мл. Биодоступность дроспиренона составляет 76-85%. Прием пищи не влияет на его биодоступность.

Распределение. После приема внутрь наблюдается двухфазное снижение концентрации дроспиренона в плазме крови.

Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПГ), или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Индуцированное эстрадиолом повышение концентрации ГСПГ в плазме крови не влияет на связывание дроспиренона с белками плазмы крови.

Равновесная концентрация. Во время циклового лечения равновесная концентрация дроспиренона достигается во второй половине цикла.

Дальнейшее увеличение концентрации отмечается приблизительно через 1-6 циклов приема препарата, последующего увеличения концентрации, не наблюдается.

Метаболизм. После приема внутрь дроспиренон полностью метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме представлены кислотными формами дроспиренона, которые образуются без участия изоферментов системы цитохрома Р450.

Выведение. Выводится в виде метаболитов через кишечник и почками в соотношении примерно 1,2:1,4. Период полувыведения ($T_{1/2}$) метаболитов составляет примерно 40 часов.

Особые популяции пациенток

Почечная недостаточность. Равновесная концентрация дроспиренона в плазме крови у женщин с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) сопоставима с таковой у женщин с нормальной функцией почек. У женщин с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) концентрация дроспиренона в плазме крови в среднем на 37% выше, чем у женщин с нормальной функцией почек.

Нарушение функции печени. У женщин с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) сопоставима с соответствующим показателем у здоровых женщин с близкими значениями

C_{max} в фазах абсорбции и распределения. $T_{1/2}$ дроспиренона у женщин с нарушением функции печени средней степени тяжести в 1,8 раз выше, чем у здоровых добровольцев с нормальной функцией печени.

У женщин с нарушением функции печени средней степени тяжести отмечено снижение клиренса дроспиренона примерно на 50% по сравнению с женщинами с нормальной функцией печени, при этом не отмечено различий в концентрации калия в плазме крови в изучаемых группах. Не отмечено изменения концентрации калия даже в случае сочетания факторов, предрасполагающих к ее повышению (сопутствующий сахарный диабет или лечение спиронолактоном).

Этинилэстрадиол

Всасывание. После приема препарата внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

C_{max} в плазме крови достигается через 1-2 часа и составляет 88-100 пг/мл. Этинилэстрадиол подвергается эффекту "первого прохождения" через печень, в результате чего его биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем 60%.

Распределение. Связь с белками плазмы крови (с альбумином) - около 98%. Этинилэстрадиол индуцирует повышение концентрации ГСПГ в плазме крови.

Снижение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови носит двухфазный характер.

Метаболизм. Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации в слизистой оболочке тонкой кишки и в печени. Основной путь метаболизма - ароматическое гидроксилирование.

Выведение. Этинилэстрадиол выводится в виде метаболитов почками и через кишечник в соотношении примерно 4:6. $T_{1/2}$ метаболитов около 24 часа.

Равновесная концентрация

Равновесная концентрация устанавливается в течение второй половины первого цикла приема препарата, при этом концентрация этинилэстрадиола увеличивается примерно в 1,4-2,1 раза.

Показания к применению

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

Противопоказания к применению

- 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 нарушения мозгового кровообращения, ишемические атаки, мерцательная аритмия, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемию, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, 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, хирургические операции на нижних конечностях, обширные травмы, курение в возрасте старше 35 лет, ожирение с индексом массы тела более 30 кг/м^2);
- панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе;
- печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации функциональных проб печени и в течение трех месяцев после возвращения этих показателей в норму);
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- тяжелая и/или острая почечная недостаточность;
- надпочечниковая недостаточность;
- выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в т.ч. половых органов или молочных желез) или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясного генеза;
- беременность или подозрение на нее;
- период грудного вскармливания;
- повышенная чувствительность к дроспиренону и/или этинилэстрадиолу, или любому из вспомогательных веществ 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 прием препарата следует немедленно прекратить.

С осторожностью

Следует оценивать отношение потенциального риска и ожидаемой пользы применения препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД в каждом индивидуальном случае при наличии следующих заболеваний/состояний и факторов риска:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, ожирение, дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у родственников 1-й линии родства), возраст старше 35 лет у некурящих женщин;
- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без диабетической ангиопатии, системная красная волчанка (СКВ), гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона или язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен;
- наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени, не относящиеся к противопоказаниям (см. раздел «Противопоказания к применению»);
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама);
- послеродовый период.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность. Применение препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД противопоказано во время беременности. Если беременность выявляется во время приема препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД, то прием препарата следует немедленно прекратить. Обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавших половые гормоны до беременности, или тератогенного действия в случаях, когда половые гормоны принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

Данные о результатах приема препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД при беременности ограничены, что не позволяет сделать какие-либо выводы о негативном влиянии препарата на беременность, здоровье плода и новорожденного. В настоящее время какие-либо значимые эпидемиологические данные отсутствуют.

Период грудного вскармливания. Применение препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД противопоказано в период грудного вскармливания. КОК могут уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому их применение не рекомендуется до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может проникать в грудное молоко.

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды. Следует принимать по 1 таблетке непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки следует начинать на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки.

Кровотечение «отмены», как правило, начинается на 2-3-й день после начала приема неактивных таблеток и может еще не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки.

Начало приема препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД. При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивов в предыдущем месяце прием препарата начинают в 1-й день менструального цикла (т.е. в 1-й день менструального кровотечения). Допускается начало приема на 2-5-й день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.

Переход с других комбинированных гормональных контрацептивных препаратов (КОК, вагинального кольца или контрацептивного пластыря). Предпочтительно начинать прием препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД на следующий день после приема последней активной таблетки из предыдущей упаковки, но ни в коем случае не позднее следующего дня после приема последней неактивной таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). Прием препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

Переход с контрацептивов, содержащих только гестагены ("мини-пили", инъекционные формы, имплантат или внутриматочные системы (ВМС) с контролируемым

высвобождением гестагена). Можно перейти с приема "мини-пили" на препарат МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД в любой день (без перерыва), с имплантата или ВМС с гестагеном - в день его 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 аборта в I триместре беременности. Можно начинать прием препарата немедленно - в день аборта. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительных методах контрацепции.

После родов или прерывания беременности во II триместре. Рекомендуется начинать прием препарата на 21-28-й день после родов (при отсутствии грудного вскармливания) или аборта во II триместре беременности. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если женщина уже жила половой жизнью, до начала приема препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД должна быть исключена беременность или необходимо 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 часа, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна принять пропущенную таблетку как можно скорее, а следующие принимать в обычное время.

Если опоздание в приеме таблеток составило более 24 часа, контрацептивная защита может быть снижена. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе пропуск таблеток к фазе приема неактивных таблеток, тем больше вероятность наступления беременности.

При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

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

Соответственно, если опоздание в приеме активных таблеток составило более 24 часа, можно рекомендовать следующее ниже:

Первая неделя приема препарата. Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции

(например, презерватив) в течение следующих 7 дней. Если половой контакт имел место в течение 7 дней перед пропуском таблетки, необходимо учитывать вероятность наступления беременности.

Вторая неделя приема препарата. Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время. При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток, необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

Третья неделя приема препарата. Риск беременности повышается из-за предстоящего приема неактивных таблеток. Женщина должна строго придерживаться одного из двух следующих вариантов. При этом если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные контрацептивные методы. В противном случае необходимо использовать первую из следующих схем и дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

1. 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. Можно также прервать прием таблеток из текущей упаковки. Затем женщина должна сделать перерыв не более 4 дней, включая дни пропуска таблеток, и затем начинать прием препарата из новой упаковки.

Если женщина пропускала активные таблетки и во время приема неактивных таблеток кровотечения «отмены» не наступило, необходимо исключить беременность.

Рекомендации в случае возникновения расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В случае возникновения тяжелых желудочно-кишечных расстройств (рвота, диарея) всасывание может быть неполным, поэтому следует применять дополнительные методы контрацепции. Если в течение 3-4 часов после приема активной светло-розовой таблетки была рвота или диарея, следует ориентироваться на рекомендации

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

Изменение дня начала менструальноподобного кровотечения. Для того, чтобы отсрочить наступление менструальноподобного кровотечения, женщине следует продолжить прием таблеток из следующей упаковки препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД, 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 препарата из второй упаковки у женщины могут отмечаться «мажущие» выделения или «прорывные» маточные кровотечения. Регулярный прием препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД возобновляется после окончания фазы приема неактивных таблеток.

Чтобы перенести начало 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» выделения и «прорывные» кровотечения во время приема второй упаковки (так же, как в случае, когда она хотела бы отсрочить начало менструации).

Дополнительная информация для особых категорий пациентов

Применение у девочек-подростков. Эффективность и безопасность препарата в качестве контрацептивного средства изучены у женщин репродуктивного возраста. Применение препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД показано только после наступления менархе.

Применение в пожилом возрасте. После наступления менопаузы препарат МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД не показан.

Применение при нарушении функции печени. Противопоказано применение препарата при наличии в настоящее время или в анамнезе тяжелых заболеваний печени (до нормализации функциональных проб печени и в течение трех месяцев после возвращения этих показателей в норму).

Применение при нарушении функции почек. Препарат МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД противопоказан при острой почечной недостаточности и почечной недостаточности тяжелой степени.

Побочное действие

Сообщалось о следующих, наиболее часто встречающихся, побочных реакциях у женщин, применяющих дроспиренон+этинилэстрадиол по показаниям «контрацепция» и «контрацепция и лечение угревой сыпи средней тяжести (*acne vulgaris*)»: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения, кровотечения из влагалища

неуточненного генеза. Данные побочные реакции встречались более чем у 3% женщин. У женщин, применяющих дроспиренон+этинилэстрадиол по показанию «контрацепция и лечение тяжелой формы ПМС», сообщалось о следующих наиболее распространенных побочных реакциях (более чем у 10% женщин): тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения. Серьезными побочными реакциями являются артериальная и венозная тромбоэмболия. Ниже в таблице приведена частота нежелательных реакций, выявленных в ходе клинических исследований дроспиренона+этинилэстрадиола. Для нежелательных реакций, выявленных только в процессе постмаркетингового наблюдения, частоту которых оценить невозможно, указано «частота неизвестна».

Система органного класса	**Частота побочных реакций**			
	Часто	**Нечасто**	**Редко**	**Частота неизвестна**
	≥1/100 - <1/10	≥1/1000 - <1/100	≥1/10000 - <1/1000	
Инфекционные и паразитарные заболевания			Кандидоз слизистой оболочки полости рта Кандидозный вульвовагинит	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Анемия Тромбоцитопения	
Нарушения со стороны иммунной системы			Аллергические реакции	Реакции гиперчувствительности
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			Повышенный аппетит Анорексия Гиперкалиемия Гипонатриемия	
Нарушения со стороны психики	Эмоциональная лабильность, депрессия/ подавленное настроение	Снижение/потеря либидо Сонливость	Аноргазмия Бессонница	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение Парестезия	Вестибулярное головокружение Тремор	

Нарушения со стороны органа зрения			Конъюнктивит Сухость глаз	
Нарушения со стороны сердца			Тахикардия	
Нарушения со стороны сосудов	Мигрень	Варикозное расширение вен Повышение артериального давления	Флебит Заболевание сосудов Носовое кровотечение Обморок Венозная или артериальная тромбоэмболия*	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Боль в животе Рвота Диспепсия Метеоризм Гастрит Диарея	Вздутие живота Чувство распирания в животе Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы Запор Сухость слизистой оболочки полости рта	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Дискинезия желчных путей Холецистит	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Угревая сыпь Зуд Сыпь	Хлоазма Экзема Алопеция Угреподобный дерматит Сухость кожи Узловая эритема Гипертрихоз Заболевание кожи Стрии Контактный дерматит Фотодерматит Узел кожи	Многоформная эритема

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Боль в спине Боль в конечности Мышечные спазмы		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	Боль в молочной железе Ациклические кровотечения** Отсутствие менструальноподобного кровотечения	Боль в области малого таза Увеличение молочной железы Фиброкистоз молочной железы Выделения из половых органов «Приливы» Вагинит Менструальные расстройства Болезненные менструальноподобные кровотечения Скудные менструальноподобные кровотечения Сухость слизистой оболочки влагалища Патологические изменения в мазке по Папаниколау (ПАП-тест)	Диспареуния Вульвовагинит Посткоитальное кровотечение Киста молочной железы Гиперплазия молочной железы Новообразование молочной железы Полип цервикального канала Атрофия эндометрия Киста яичника Увеличение матки	
Лабораторные и инструментальные данные		Увеличение массы тела	Снижение массы тела	
Общие расстройства		Астения Повышенное потоотделение Отёк (генерализованный отёк, периферический отёк, отёк лица)	Недомогание	

* Венозная или артериальная тромбоэмболия включает в себя: окклюзию периферических

глубоких вен; тромбоз и тромбоэмболию/окклюзию легочных сосудов; инфаркт миокарда, церебральный инфаркт и геморрагический инсульт.

** В процессе непрерывного лечения нерегулярность кровотечений обычно уменьшается. Следующие побочные реакции были зарегистрированы у женщин, применяющих КОК, с очень редкой частотой возникновения или с отсроченными симптомами, которые, как полагают, могут быть связаны с приемом КОК:

- рак молочной железы (см. раздел «Особые указания»);
- опухоли печени (доброкачественные и злокачественные);
- узловатая эритема;
- повышение артериального давления;
- панкреатит у женщин с гипертриглицеридемией;
- появление или ухудшение состояний, связь которых с приемом КОК окончательно не установлена: порфирия, СКВ, герпес во время беременности, хорея Сиденгама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; холелитиаз; отосклероз с ухудшением слуха;
- нарушение функции печени;
- изменение толерантности к глюкозе и развитие инсулинорезистентности;
- хлоазма;
- болезнь Крона, язвенный колит;
- реакции гиперчувствительности (включая кожную сыпь, крапивницу).

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком прием эстрогенов может вызывать или усугублять его симптомы.

Передозировка

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось. На основании обобщенного опыта применения КОК *симптомы, которые могут отмечаться при передозировке:* тошнота, рвота, «мажущие» кровянистые выделения из влагалища или метроррагия.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Специфического антидота нет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на препарат **МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД**

Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты, 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 препарату

МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД, 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 период применения барьерного метода контрацепции заканчивается позже, чем активные таблетки в упаковке препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД, следует начать прием таблеток препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД из новой упаковки без перерыва в приеме активных (содержащих гормоны) таблеток.

- *Вещества, увеличивающие клиренс препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД (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® ТРЕНД*

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

- *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 прогестагена, или их обоих.

Было показано, что эторикоксиб в дозах 60 и 120 мг/сут 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® ТРЕНД 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 P450 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.

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, мидазолам), в то время как плазменные концентрации субстратов CYP1A2 могут увеличиваться незначительно (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® ТРЕНД с антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками не изучено. В таких случаях концентрацию калия в плазме крови необходимо контролировать в течение первого цикла приема препарата (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД 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 том, что препарат МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД не предохраняет от ВИЧ-инфекции (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 начать 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 тромбоэмболий, 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 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 женщин, принимающих низкодозированные КОК (содержащие менее 50 мкг этинилэстрадиола), в 2-3 раза выше, чем у небеременных женщин, 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 (ТЭЛА), 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. Единое мнение относительно связи между возникновением этих событий и применением КОК отсутствует. 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 изменение окраски кожных покровов на нижней конечности.

Симптомы 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 более часто встречающихся и менее тяжелых состояний/заболеваний (например, инфекции 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 приступом судорог или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и незначительная синюшность 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; ощущение учащенного или нерегулярного сердцебиения.

Артериальная тромбоэмболия 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 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 наличии:

- ожирения (индекс массы тела более чем 30 кг/м^2);
- семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо в возрасте менее 50 лет у родственников 1-й линии родства). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КОК;
- длительной иммобилизации, серьезном хирургическом вмешательстве, любой операции на нижних конечностях или обширной травмы. В этих ситуациях необходимо прекратить применение КОК (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации;

- дислипопротеинемии;
- артериальной гипертензии;
- мигрени;
- заболеваний клапанов сердца;
- фибрилляции предсердий.

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

Следует 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) должно быть основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

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. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболии при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов (содержащих менее 50 мкг этинилэстрадиола).

Лекарственные препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтиндрон, имеют низкий риск развития 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® ТРЕНД, 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 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 и приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КОК, их биологическим действием или комбинацией обоих факторов. У женщин, 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. Опухоли могут угрожать жизни или приводить к летальному исходу.

Другие состояния

Клинические исследования показали отсутствие влияния дроспиренона на концентрацию калия в плазме крови у женщин с почечной недостаточностью легкой и средней тяжести. Теоретически существует риск развития гиперкалиемии у женщин с нарушением функции почек и изначальной концентрацией калия в плазме крови на уровне верхней границы нормы или на фоне приема лекарственных средств, приводящих к задержке калия в организме. У женщин с повышенным риском развития гиперкалиемии рекомендуется определять концентрацию калия плазмы крови во время первого цикла приема препарата МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД.

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 беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи ухудшения течения эндогенной депрессии, эпилепсии, 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 функциональных проб печени не вернутся к норме. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые при беременности или во время предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КОК.

Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у женщин с сахарным диабетом, применяющих низкодозированные КОК (содержащие менее 50 мкг этинилэстрадиола). 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 длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может быть снижена при пропуске активных 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 активных 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 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 концентрацию ренина и альдостерона в плазме крови, что связано с его антиминералокортикоидным эффектом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не выявлено влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 3 мг + 0,02 мг [набор].

По 28 таблеток (24 активных таблетки и 4 таблетки плацебо) в блистер из ПВХ/Алюминиевой фольги. 1, 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель:

Оман Фармасьютикал Продактс Ко. ЛЛС,

Плот № 101, Райсут Индастриал Эстейт Салала, Султанат Оман

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35/36

Менеджер по регистрации  И.Е. Гальперина