ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

МИДИАНА®

Регистрационный номер: .....

Торговое название: МИДИАНА®

Международное непатентованное или группировочное название:

дроспиренон + этинилэстрадиол

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Действующие вещества:

дроспиренон 3 мг

этинилэстрадиол 0,03 мг в каждой таблетке покрытой пленочной оболочкой.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, крахмал кукурузный прежелатинизированный, повидон-К25, магния стеарат.

*Пленочная оболочка (Опадрай II белый**)*: поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк, лецитин соевый.

** Код Colorcon 85G18490

Описание:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета; на одной стороне гравировка «G63», другая сторона без гравировки. Вид на поперечном разрезе белый или почти белый.

Фармакотерапевтическая группа: контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген)

Код АТХ: [G03AA12]

50782

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Контрацептивный эффект препарата МИДИАНА® основывается на взаимодействии различных факторов, наиболее важными из которых являются торможение овуляции и изменения эндометрия.

Препарат МИДИАНА® – это комбинированный пероральный контрацептив, содержащий этинилэстрадиол и дроспиренон. В терапевтической дозе дроспиренон также обладает антиандрогенными и слабыми антиминералокортикоидными свойствами. Он лишен какой-либо эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активности. Это обеспечивает дроспиренону фармакологический профиль, сходный с натуральным прогестероном.

Имеются данные о снижении риска развития рака эндометрия и яичников при применении комбинированных пероральных контрацептивов.

Фармакокинетика

Дроспиренон (3 мг)

Всасывание

При пероральном приеме дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. Максимальная концентрация активного вещества в сыворотке, равная 37 нг/мл, достигается через 1-2 часа после однократного приема. Во время одного цикла приема максимальная равновесная концентрация дроспиренона в сыворотке составляет около 60 нг/мл и достигается через 7-14 часов. Биодоступность колеблется от 76 % до 85 %. Прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

Распределение

После перорального приема наблюдается двухфазное снижение концентрации дроспиренона в сыворотке, которое характеризуется периодом полувыведения 1,6±0,7 часа и 27,0±7,5 часа, соответственно. Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) и кортикостероидсвязывающим глобулином (транскортином). Только 3-5 % от общей сывороточной концентрации активного вещества представляет собой свободный гормон. Индуцированное этинилэстрадиолом

50782

повышение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона белками сыворотки. Средний кажущийся объем распределения составляет 3,7±1,2 л/кг.

Биотрансформация

После перорального приема дроспиренон подвергается значительному метаболизму. Большинство метаболитов в плазме представлены кислотными формами дроспиренона, полученными при раскрытии лактонового кольца, и 4,5-дигидро-дроспиренон-3-сульфатом, которые образуются без вовлечения системы цитохрома Р450. По данным исследований *in vitro* дроспиренон метаболизируется при незначительном участии цитохрома Р450.

Элиминация

Скорость метаболического клиренса дроспиренона в сыворотке составляет 1,5±0,2 мл/мин/кг. Дроспиренон экскретируется только в следовых количествах в неизмененном виде. Метаболиты дроспиренона экскретируются почками и через кишечник в соотношении примерно 1,2:1,4. Период полувыведения при экскреции метаболитов почками и через кишечник составляет примерно 40 часов.

Равновесная концентрация

Во время одного цикла лечения максимальная равновесная концентрация дроспиренона в сыворотке (примерно 60 нг/мл) достигается через 7-14 часов. Отмечается 2-3-х кратное увеличение концентрации дроспиренона. Дальнейшее увеличение сывороточной концентрации дроспиренона отмечается через 1 – 6 циклов приёма, после чего увеличения концентрации не наблюдается.

Этинилэстрадиол (30 мкг)

Всасывание

Этинилэстрадиол после перорального приема быстро и полностью абсорбируется. Максимум сывороточной концентрации после однократного приема 30 мкг достигается через 1-2 часа и составляет около 100 пг/мл. Для этинилэстрадиола выражен значительный эффект «первого прохождения» с высокой индивидуальной вариабельностью. Абсолютная биодоступность варьируется и составляет приблизительно 45 %.

50202

Распределение

Кажущийся объем распределения составляет около 5 л/кг, связь с белками плазмы крови - около 98 %. Этинилэстрадиол индуцирует синтез ГСПГ и транскортина в печени. При ежедневном приеме 30 мкг этинилэстрадиола плазменная концентрация ГСПГ повышается с 70 нмоль/л до примерно 350 нмоль/л. Этинилэстрадиол в небольших количествах попадает в грудное молоко (примерно 0,02 % от дозы).

Биотрансформация

Этинилэстрадиол полностью метаболизируется. (Скорость метаболического клиренса составляет 5 мл/мин/кг).

Элиминация

Этинилэстрадиол практически не экскретируется в неизмененном виде. Метаболиты этинилэстрадиола экскретируются почками и через кишечник в соотношении 4:6. Период полувыведения для экскреции метаболитов составляет примерно 1 день. Элиминационный период полувыведения составляет 20 часов.

Равновесная концентрация

Состояние равновесной концентрации достигается в течение второй половины цикла лечения.

Отдельные категории населения

Влияние на функцию почек

Равновесная концентрация дроспиренона в сыворотке у женщин со слабой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) = 50-80 мл/минуту) была сравнима с таковой у женщин с нормальной функцией почек (КК > 80 мл/минуту). Концентрация дроспиренона в сыворотке в среднем была на 37 % выше у женщин со средней степенью почечной недостаточности (КК = 30-50 мл/минуту) по сравнению с таковой у женщин с нормальной функцией почек. Терапия дроспиреноном хорошо переносилась женщинами и со слабой и со средней степенью почечной недостаточности.

Лечение дроспиреноном не оказало клинически значимого влияния на концентрацию калия в сыворотке.

Влияние на функцию печени

У женщин с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью) кривая средней концентрации в плазме не соответствовала таковой у женщин с нормальной функцией печени. Значения максимальной концентрации (Cmax), наблюдаемые в фазе абсорбции и распределения, были одинаковыми. Во время окончания фазы распределения снижение концентрации дроспиренона было примерно в 1,8 раз выше у добровольцев с умеренной печеночной недостаточностью в сравнении с людьми с нормальной функцией печени.

После однократного приема общий клиренс (Cl/F) у добровольцев с умеренной печеночной недостаточностью был примерно на 50 % снижен в сравнении с людьми с нормальной функцией печени.

Отмеченное снижение клиренса дроспиренона у добровольцев с умеренной печеночной недостаточностью не приводит к каким-либо значимым различиям в отношении концентрации калия в сыворотке.

Даже при сахарном диабете и одновременном лечении спиронолактоном (два фактора, которые могут спровоцировать гиперкалиемию у пациента) не отмечалось увеличения концентрации калия в сыворотке выше верхней границы нормы.

Можно заключить, что комбинация дроспиренон/этинилэстрадиол хорошо переносится пациентами с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью).

Показания к применению

Контрацепция.

Противопоказания

Препарат МИДИАНА® не должен назначаться при наличии какого-либо из состояний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний развиваются впервые на фоне приема препарата, требуется его немедленная отмена.

- Наличие тромбозов вен в настоящее время или в анамнезе (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии);
- Наличие тромбозов артерий в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или предшествующих состояний (например, стенокардия и транзиторная ишемическая атака);

- Осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, неконтролируемая артериальная гипертензия;
- Серьезное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией;
- Курение в возрасте старше 35 лет;
- Печеночная недостаточность;
- Цереброваскулярные заболевания в настоящее время или в анамнезе;
- Наличие тяжелых или множественных факторов риска артериального тромбоза:
  - Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
  - Выраженная артериальная гипертензия;
  - Выраженная дислипопротеинемия;
- Наследственная или приобретенная предрасположенность к венозным или артериальным тромбозам, такая как резистентность к АПС (активированному протеину С), недостаточность антитромбина III, недостаточность протеина С, недостаточность протеина S, гипергомоцистеинемия и наличие антифосфолипидных антител (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);
- Панкреатит, в том числе в анамнезе, если отмечалась выраженная гипертриглицеридемия;
- Тяжелые заболевания печени (до нормализации печеночных проб) в настоящее время или в анамнезе;
- Выраженная хроническая почечная недостаточность или острая почечная недостаточность;
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные), в настоящее время или в анамнезе;
- Гормонозависимые злокачественные заболевания половой системы (половых органов, молочных желез) или подозрение на них;
- Кровотечение из влагалища неясного генеза;
- Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в анамнезе;
- Беременность или подозрение на нее;
- Период лактации;
- Гиперчувствительность к препарату или любому его компоненту;

59382

- Наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

С осторожностью

Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение в возрасте до 35 лет, 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 молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников); заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет, системная красная волчанка (СКВ), гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона, язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен; наследственный ангионевротический отек, гипертриглицеридемия, заболевания печени; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (в т.ч. желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности в анамнезе, малая хорея (болезнь Сиденгама), хлоазма, послеродовый период.

Беременность и период лактации

Во время беременности и лактации применение препарата МИДИАНА® противопоказано. Если беременность наступила на фоне гормональной контрацепции, необходима немедленная отмена препарата. Имеющиеся немногочисленные данные о непреднамеренном, по неосторожности, приеме комбинированных пероральных контрацептивов свидетельствуют об отсутствии тератогенного эффекта и увеличении риска для детей и женщин во время родов. Комбинированные пероральные контрацептивы влияют на лактацию, могут уменьшать количество и изменять состав грудного молока. Небольшие количества гормональных контрацептивов или их метаболитов обнаруживаются в молоке во время гормональной контрацепции и могут оказывать воздействие на ребенка. Применение комбинированных пероральных контрацептивов возможно после полного прекращения грудного вскармливания.

50382

Способ применения и дозы

Таблетки необходимо принимать каждый день примерно в одно и то же время, при необходимости запивая небольшим количеством жидкости, в последовательности, указанной на блистерной упаковке. Необходимо принимать по одной таблетке в день в течение 21 дня подряд. Прием таблеток из каждой последующей упаковки должен начинаться после 7-дневного интервала в приеме таблеток, в течение которого обычно наступает менструальноподобное кровотечение. Оно обычно начинается через 2-3 дня после приема последней таблетки и может не закончиться к моменту начала следующей упаковки.

Как принимать препарат МИДИАНА®

Если ранее гормональные контрацептивы не применялись (в последний месяц):

Прием комбинированных пероральных контрацептивов начинается в первый день естественного менструального цикла женщины (то есть в первый день менструального кровотечения).

В случае замены другого комбинированного перорального контрацептива, *вагинального кольца или трансдермального пластыря:*

Для женщины предпочтительно начать прием препарата МИДИАНА® на следующий день после приема последней активной таблетки предыдущего комбинированного перорального контрацептива; в таких случаях прием лекарственного средства МИДИАНА® не должен начинаться позднее следующего дня после обычного перерыва в приеме таблеток или приема неактивных таблеток ее предыдущего комбинированного перорального контрацептива. При замене вагинального кольца или трансдермального пластыря прием перорального контрацептива МИДИАНА® желательно начинать в день удаления предыдущего средства; в таких случаях прием препарата МИДИАНА® должен начаться не позднее дня намеченной процедуры замены.

В случае замены метода с применением только прогестинов (мини-пили, инъекционные формы, имплантаты) или внутриматочных контрацептивов с высвобождением прогестинов:

Женщина может перейти с мини-пили в любой день (с имплантата или внутриматочного *контрацептива* - в день его удаления, с инъекционной формы - со

59382

дня, когда должна была быть сделана следующая инъекция). Однако во всех этих случаях желательно использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

После прерывания беременности в первом триместре:

Женщина может начать прием немедленно. При соблюдении этого условия нет необходимости в дополнительных мерах контрацепции.

После родов или прерывания беременности во втором триместре:

Женщине желательно начать прием препарата МИДИАНА® на 21-28 день после родов или прерывания беременности во втором триместре. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. В случае наличия полового контакта до начала приема препарата должна быть исключена беременность или необходимо дождаться первой менструации.

Прием пропущенных таблеток

Если опоздание в приеме таблетки составило **менее 12 часов**, контрацептивная защита не снижается. Женщине необходимо принять таблетку как можно скорее, следующие таблетки принимаются в обычное время.

Если опоздание в приеме таблеток составило **более 12 часов**, контрацептивная защита может быть снижена. Тактика при пропуске приема препарата основывается на следующих двух простых правилах:

1. Прием таблеток нельзя прекращать более чем на 7 дней;
2. Чтобы достичь адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, необходимо 7 дней непрерывного приема таблеток.

Соответственно в ежедневной практике можно давать следующие советы:

Неделя 1

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции в течение следующих 7 дней. Если половое сношение имело место в течение 7 дней перед пропуском таблетки, необходимо учитывать вероятность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем

50782

ближе этот пропуск к 7-дневному перерыву в приеме препарата, тем выше риск наступления беременности.

Неделя 2

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующую таблетку принимают в обычное время. Если женщина в течение предшествующих 7 дней принимала таблетки правильно, нет необходимости использовать дополнительные средства контрацепции. Однако, если она пропустила более чем 1 таблетку, необходимо использовать дополнительные меры контрацепции в следующие 7 дней.

Неделя 3

Вероятность снижения контрацептивного эффекта значительна из-за предстоящего 7-дневного перерыва в приеме таблеток. Однако, корректируя расписание приема таблеток, можно предотвратить снижение контрацептивной защиты.

Если следовать любому из двух следующих советов, дополнительных способов контрацепции не понадобится, если в течение предшествующих 7 дней перед пропуском таблетки женщина принимала все таблетки правильно. Если это не так, она должна следовать первому из двух способов и также использовать дополнительные меры контрацепции в течение следующих 7 дней.

1. Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующую таблетку принимают в обычное время. Прием таблеток из новой упаковки должен быть начат, как только закончится текущая упаковка, то есть без перерыва между приемом двух упаковок. Вероятнее всего, кровотечения «отмены» не будет до конца второй упаковки, но могут наблюдаться мажущие кровянистые выделения или прорывное маточное кровотечение в дни приема таблеток.

2. Женщине можно рекомендовать прекратить прием таблеток из данной упаковки. Затем необходимо прекратить прием таблеток на 7 дней, включая дни, когда она забывала принимать таблетки, и потом начать прием таблеток из новой упаковки.

В случае пропуска в приеме таблеток и отсутствия в первый свободный от приема препарата интервал кровотечения «отмены» необходимо исключить беременность.

Советы в случае расстройств желудочно-кишечного тракта

В случае тяжелых реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (таких как рвота или диарея), всасывание может быть неполным, и необходимо применять дополнительные меры контрацепции.

В случае рвоты в течение 3-4 часов после приема таблетки, необходимо как можно скорее принять новую, заменяющую таблетку. Новую таблетку при возможности необходимо принять в течение 12 часов после обычного времени приема. Если пропущено больше 12 часов, по возможности необходимо соблюдать правила приема препарата,

Прием пропущенных таблеток. Если пациентка не хочет изменять нормальный режим приема препарата, она должна принять дополнительную таблетку (или несколько таблеток) из другой упаковки.

Как отсрочить кровотечение «отмены»

Для отсрочки дня начала кровотечения «отмены» необходимо продолжить прием препарата МИДИАНА® из новой упаковки без перерыва в приеме. Отсрочка возможна до окончания таблеток во второй упаковке.

Во время удлинения цикла могут отмечаться мажущие кровянистые выделения из влагалища или прорывные маточные кровотечения. Возобновить прием препарата МИДИАНА® из новой пачки следует после обычного 7-дневного перерыва.

Для переноса дня начала кровотечения «отмены» на другой день недели обычного расписания следует укоротить ближайший перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько это необходимо. Чем короче интервал, тем выше риск того, что кровотечения «отмены» не будет, а во время приема таблеток из второй упаковки будут отмечаться мажущие кровянистые выделения и прорывные маточные кровотечения (так же как в случае отсрочки начала кровотечения «отмены»).

Побочное действие

Во время одновременного применения дроспиренона и этинилэстрадиола сообщалось о следующих побочных реакциях:

Класс систем органов	Частота		
	Часто ≥1/100 до <1/10	**Нечасто** ≥1/1 000 до <1/100	**Редко** ≥1/10 000 до
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, эмоциональная лабильность, депрессия	снижение либидо	усиление либидо
Нарушения со стороны эндокринной системы	нарушения менструального цикла, межменструальные кровотечения, боли в области молочных желез		выделения из молочных желез
Нарушения со стороны органов чувств			снижение слуха, плохая переносимость контактных линз
Нарушения со стороны пищеварительной системы	тошнота, боль в животе	рвота, диарея	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		акне, экзема, кожная сыпь, крапивница, узловатая эритема, мультиформная эритема, зуд; хлоазма, особенно при наличии в анамнезе хлоазмы беременных;	
Нарушения со стороны сосудистой системы	мигрень	повышение или снижение артериального давления	тромбозы (венозные и артериальные), тромбоэмболия
Системные нарушения и	увеличение массы тела	задержка	снижение массы

59382

осложнения в месте введения		жидкости	тела
Нарушения со стороны иммунной системы			бронхоспазм
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	ациклические вагинальные кровотечения (мажущие кровянистые выделения или прорывные маточные кровотечения), нагрубание, болезненность, увеличение молочных желез, кандидоз влагалища	вагинит	выделения из молочных желез, увеличение выделений из влагалища

Передозировка

Сведений о передозировке дроспиренон и этинилэстрадиол-содержащих препаратов не имеется. Однако возможно возникновение тошноты, рвоты и кровянистых выделений/кровотечений из влагалища. Специфического антидота нет. Следует проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие между пероральными контрацептивами и другими лекарственными препаратами может приводить к прорывному маточному кровотечению и/или снижению контрацептивной надежности. В литературе описаны следующие виды взаимодействий:

Влияние на метаболизм в печени

Некоторые препараты вследствие индукции микросомальных ферментов способны увеличивать клиренс половых гормонов (фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин и рифампицин; возможно такое же влияние окскарбазепина, топирамата, фелбамата, ритонавира, гризеофульвина и растительного средства на основе зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum).

Сообщалось о возможном действии ингибиторов ВИЧ-протеазы (например, ритонавира) и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (например, невирапина) и их сочетаний на метаболизм в печени.

Влияние на кишечно-печеночную рециркуляцию

Клинические наблюдения показывают, что одновременное применение с некоторыми антибиотиками, такими как пенициллины и тетрациклины, снижает кишечно-печеночную рециркуляцию эстрогенов, что может приводить к снижению концентрации этинилэстрадиола.

Женщины, принимающие любые из вышеупомянутых классов лекарственных препаратов, должны использовать барьерный метод контрацепции в дополнение к препарату МИДИАНА® или перейти на любой другой метод контрацепции. Женщины, получающие постоянное лечение препаратами, содержащими активные вещества, влияющие на микросомальные ферменты печени, в течение 28 дней после их отмены дополнительно должны использовать негормональный метод контрацепции. Женщины, принимающие антибиотики (кроме рифампицина или гризеофульвина), должны временно использовать барьерный метод контрацепции в дополнение к комбинированному пероральному контрацептиву, как во время приема препарата, так и в течение 7 дней после его отмены. Если сопутствующее применение препарата начато в конце приема упаковки препарата МИДИАНА®, следующая упаковка должна быть начата без обычного перерыва в приеме.

Основной метаболизм дроспиренона в плазме человека осуществляется без вовлечения системы цитохрома Р450. Ингибиторы этой ферментной системы, таким образом, не влияют на метаболизм дроспиренона.

Влияние препарата МИДИАНА® на другие лекарственные препараты

Пероральные контрацептивы могут влиять на метаболизм других лекарственных средств. Кроме того, могут изменяться их концентрации в плазме и тканях – как повышаться (например, циклоспорин), так и снижаться (например, ламотриджин).

Основываясь на результатах исследований ингибирования *in vitro* и исследований взаимодействия *in vivo* у женщин-добровольцев, принимающих омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве индикаторов-субстратов, влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм других активных веществ маловероятно.

Другие взаимодействия

Имеется теоретическая возможность повышения концентрации сывороточного калия у женщин, получающих пероральные контрацептивы одновременно с

другими лекарственными средствами, увеличивающими концентрацию калия в сыворотке крови: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, некоторые нестероидные противовоспалительные препараты (например, индометацин), калийсберегающие диуретики и антагонисты альдостерона. Однако в исследовании, оценивающем взаимодействие ингибитора АПФ с комбинацией дроспиренон+этинилэстрадиол у женщин с умеренной артериальной гипертензией, не было выявлено достоверного различия между сывороточными концентрациями калия у женщин, получавших эналаприл и плацебо.

Лабораторные исследования

Прием гормональных контрацептивов может влиять на результаты отдельных лабораторных тестов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, а также концентрацию транспортных белков плазмы, таких как кортикостероидсвязывающий глобулин и липидно/липопротеиновые фракции, показатели углеводного обмена, свертывания крови и фибринолиза. Изменения обычно происходят в пределах лабораторных норм.

Вследствие своей небольшой антиминералокортикоидной активности дроспиренон повышает активность ренина и концентрации альдостерона плазмы крови.

Особые указания

Меры предосторожности

Если какие-либо из состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения комбинированного перорального контрацептива в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих состояний или факторов риска, женщина должна проконсультироваться со своим врачом, который может принять решение о необходимости отмены комбинированного перорального контрацептива.

Нарушения системы кровообращения

Частота венозной тромбоэмболии (ВТЭ) при использовании комбинированного перорального контрацептива с низкой дозой эстрогенов (< 50 мкг этинилэстрадиола, такие как, препарат МИДИАНА®) составляет примерно от 20 до 40 случаев на 100 000 женщин в год, что несколько выше, чем у женщин, не применяющих гормональные контрацептивы (от 5 до 10 случаев на 100 000 женщин), но ниже, чем у женщин во время беременности (60 случаев на 100 000 беременностей).

Дополнительный риск ВТЭ отмечается в течение первого года применения комбинированного перорального контрацептива. ВТЭ приводит к летальному исходу в 1-2 % случаев.

Эпидемиологические исследования также выявили связь между применением комбинированного перорального контрацептива и увеличением риска тромбоэмболии артерий. Описаны крайне редкие случаи тромбоза других кровеносных сосудов, например, печеночных, мезентериальных, почечных, сосудов головного мозга и сетчатки, как артерий, так и вен, у принимавших пероральные гормональные контрацептивы. Причинно-следственная связь возникновения данных побочных эффектов с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана.

Симптомы венозного или артериального тромбоза/тромбоэмболии или цереброваскулярного заболевания могут включать:

- Необычную одностороннюю боль и/или отек конечности;
- Внезапную сильную боль в груди, с или без иррадиации в левую руку;
- Внезапную одышку;
- Внезапный приступ кашля;
- Любую необычную, сильную, длительную головную боль;
- Внезапную частичную или полную потерю зрения;
- Диплопию;
- Нечленораздельную речь или афазию;
- Головокружение;
- Потерю сознания с или без судорожного припадка;

50302

- Слабость или очень значительную потерю чувствительности, внезапно появившуюся с одной половины или в одной части тела;
- Двигательные нарушения;
- Симптом «острого живота».

Риск осложнений, связанных с ВТЭ при приеме комбинированного перорального контрацептива, увеличивается:

- С возрастом;
- При наличии семейного анамнеза (венозной или артериальной тромбоэмболии у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте); если предполагается наследственная предрасположенность, женщине необходима консультация специалиста перед назначением комбинированного перорального контрацептива;
- После длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на ногах или обширной травмы. В этих ситуациях рекомендуется прекратить прием препарата (в случае плановой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации. Дополнительно возможно назначение антитромботической терапии, если прием пероральных гормональных контрацептивов не был прекращен в рекомендуемые сроки;
- При ожирении (индекс массы тела более 30 мг/м^2);

Риск артериального тромбоза и тромбоэмболии при приеме комбинированного перорального контрацептива увеличивается:

- С возрастом;
- У курящих (женщинам старше 35 лет строго не рекомендуется курить, если они хотят применять комбинированные пероральные контрацептивы);
- При дислипопротеинемии;
- При артериальной гипертензии;
- При мигрени;
- При заболеваниях клапанов сердца;
- При фибрилляции предсердий.

59382

Наличие одного из серьезных факторов риска или множественных факторов риска заболевания артерий или вен, соответственно, может быть противопоказанием. Женщины, применяющие комбинированные пероральные контрацептивы, должны немедленно обращаться к врачу при возникновении симптомов возможного тромбоза. В случаях подозрения на тромбоз или подтвержденного тромбоза прием комбинированного перорального контрацептива необходимо прекратить. Необходимо подобрать адекватный метод контрацепции вследствие тератогенности антикоагулянтной терапии (кумарины).

Следует учитывать повышенный риск тромбоэмболий в послеродовом периоде.

Другие заболевания, которые связаны с тяжелой сосудистой патологией, включают сахарный диабет, системную красную волчанку, гемолитико-уремический синдром, хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточную анемию.

Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения комбинированных пероральных контрацептивов (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

Опухоли

Самым значительным фактором риска развития рака шейки матки является инфицирование вирусом папилломы человека. В некоторых эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития рака шейки матки при длительном применении комбинированных пероральных контрацептивов, однако сохраняются противоречивые мнения относительно того, в какой степени эти находки относятся к сопутствующим факторам, например, исследованию на наличие рака шейки матки или использованию барьерных методов контрацепции.

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований продемонстрировал, что имеется несколько повышенный относительный риск (ОР = 1,24) развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, которые на момент исследования применяли комбинированные пероральные контрацептивы. Избыточный риск постепенно снижается в течение 10 лет после прекращения приема комбинированных пероральных контрацептивов. Поскольку рак молочной железы

редко встречается у женщин моложе 40 лет, увеличение количества диагностированного в последние годы у женщин, принимавших или принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, рака молочной железы является небольшим по отношению к общему риску развития рака молочной железы. Эти исследования не подтверждают причинно-следственной связи между приемом комбинированных пероральных контрацептивов и раком молочной железы. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих комбинированные пероральные контрацептивы, биологическим эффектом комбинированных пероральных контрацептивов или комбинацией обоих вариантов. Раковые опухоли молочных желез у женщин, когда-либо принимавших комбинированные пероральные контрацептивы, были клинически менее выражены, чем у женщин, никогда их не принимавших.

В редких случаях на фоне применения комбинированных пероральных контрацептивов наблюдалось развитие доброкачественных опухолей печени, а в еще более редких – злокачественных. В отдельных случаях эти опухоли вызывали опасное для жизни внутрибрюшное кровотечение. При дифференциальной диагностике опухоли печени, нужно учитывать при появлении у женщины, принимающей комбинированные пероральные контрацептивы, сильной боли в верхних отделах живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения.

Другие состояния

Прогестероновый компонент в препарате МИДИАНА® является антагонистом альдостерона, со свойством задерживать калий. В большинстве случаев не отмечается увеличения концентрации калия. Однако в клиническом исследовании у некоторых пациентов со слабой или умеренной почечной недостаточностью и одновременным назначением задерживающих калий лекарственных препаратов, при приеме дроспиренона концентрация калия в сыворотке незначительно, но увеличивалась. Таким образом, рекомендуется проверять концентрацию калия в сыворотке крови в первом цикле приема препарата у пациентов с почечной недостаточностью и значениями концентрации калия до лечения на верхней границе

нормы, а также при одновременном применении лекарственных препаратов, задерживающих калий в организме.

У женщин с гипертриглицеридемией или семейным анамнезом по гипертриглицеридемии нельзя исключить повышение риска развития панкреатита во время приема комбинированных пероральных контрацептивов.

Хотя небольшое повышение артериального давления было описано у многих женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, клинически значимые повышения отмечались редко. Только в редких случаях необходимо немедленное прекращение приема комбинированных пероральных контрацептивов. Если во время приема комбинированных пероральных контрацептивов у пациенток с артериальной гипертензией, значения артериального давления постоянно повышены или не снижаются при приеме гипотензивных препаратов, прием комбинированных пероральных контрацептивов необходимо прекратить. При необходимости, прием комбинированных пероральных контрацептивов может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения артериального давления.

Следующие состояния развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме комбинированных пероральных контрацептивов, но их связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности в анамнезе; потеря слуха, связанная с отосклерозом.

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека.

При острых или хронических нарушения функции печени может потребоваться прекращение применения комбинированных пероральных контрацептивов до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся в норму. Рецидивирующая холестатическая желтуха и/или вызванный холестазом зуд, которые развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема комбинированных пероральных контрацептивов.

Хотя комбинированные пероральные контрацептивы могут оказывать влияние на периферическую резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, применяющих низкодозированные комбинированные пероральные контрацептивы (содержащие < 0,05 мг этинилэстрадиола). Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться врачом, особенно в начале приема комбинированных пероральных контрацептивов.

Также сообщалось об усилении эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита при применении комбинированных пероральных контрацептивов.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой во время беременности в анамнезе. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема комбинированных пероральных контрацептивов должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Лекарственный препарат МИДИАНА® содержит 48,17 мг лактозы в одной таблетке. Пациенты с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или нарушениями всасывания глюкозы/галактозы, находящиеся на безлактозной диете, не должны принимать препарат.

Медицинское обследование/консультация

Перед началом применения гормональных контрацептивов необходимо проконсультироваться с лечащим гинекологом и пройти соответствующее медицинское обследование. Дальнейшее наблюдение и частота медицинских осмотров проводятся в индивидуальном порядке, но не реже 1 раза в 6 месяцев.

Препарат МИДИАНА®, как и другие комбинированные пероральные контрацептивы, не предохраняет от ВИЧ-инфекции и других заболеваний, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность комбинированных пероральных контрацептивов может снижаться в случае пропуска таблеток, расстройств желудочно-кишечного тракта или при одновременном приеме других медицинских препаратов.

59382

Контроль уменьшенного цикла

На фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов могут отмечаться нерегулярные кровотечения (мажущие кровянистые выделения или прорывные маточные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений является значимой только после периода адаптации, составляющего, приблизительно, три цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, то должны быть рассмотрены негормональные причины и осуществлены адекватные диагностические мероприятия для исключения злокачественных новообразований или беременности. Они могут включать диагностическое выскабливание.

У некоторых женщин кровотечение «отмены» может не развиваться во время перерыва в приеме комбинированных пероральных контрацептивов. Если комбинированные пероральные контрацептивы принимались согласно указанным в инструкции правилам приема препарата, то наступление беременности маловероятно. Тем не менее, если до этого комбинированные пероральные контрацептивы принимались нерегулярно или, если отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», до продолжения приема комбинированных пероральных контрацептивов должна быть исключена беременность.

Влияние на способность управления транспортными средствами и работу с техникой

Исследований, изучающих влияние препарата на способность вождения автомобиля, не проводилось.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 3 мг + 0,03 мг. По 21 таблетке в блистере из ПВХ/ПВДХ – алюминиевой фольги. По 1 или 3 блистера в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

59382

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Претензии потребителей направлять по адресу:

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

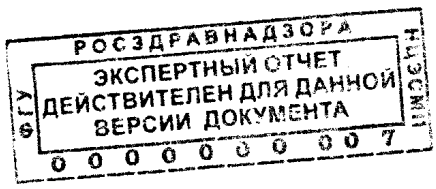
119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8,

Тел.:(495) 363-3950; Факс:(495) 363-3949

Представитель фирмы



Белякова Н.Б.



59382