МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Фемисс® Анжета®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005915-181119
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:
Торговое наименование: Фемисс® Анжета®
Группировочное наименование: дроспиренон + этинилэстрадиол
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Состав ядра таблетки:

Действующие вещества: дроспиренон – 3,00 мг, этинилэстрадиол – 0,03 мг.

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

Состав оболочки таблетки: опадрай желтый (03В38204) (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол 400, краситель железа оксид желтый).

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с тиснением «D3» на одной стороне и гладкие на другой.

Фармакотерапевтическая группа: контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген).

Код АТХ: G03AA12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Фемисс® Анжета® – комбинированный низкодозированный монофазный пероральный контрацептивный препарат (КОК). Контрацептивный эффект препарата осуществляется посредством взаимодополняющих механизмов, наиболее важными из которых является подавление овуляции и изменения в эндометрии, препятствующие имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

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

На фоне приема КОК цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструальноподобные кровотечения, уменьшается интенсивность и продолжительность кровотечения, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Прогестагенный компонент препарата дроспиренон обладает слабым антиандрогенным действием (способствует уменьшению акне и себореи) и мягкими антиминералокортикоидными свойствами (способен предупреждать увеличение массы тела и появление других симптомов, например, отеков, связанных с эстрогензависимой задержкой жидкости). Клинические исследования показывают, что

112257

антиминералокортикоидные свойства дроспиренона приводят к незначительному антиминералокортикоидному эффекту. Не обладает эстрогенным, глюкокортикоидным или антиглюкокортикоидным действием, что обеспечивает сходство фармакологического профиля дроспиренона с натуральным прогестероном. Это следует учитывать при выборе контрацептива, особенно для женщин с гормонзависимой задержкой жидкости, а также женщин с акне и себореей.

Фармакокинетика

Дроспиренон

Абсорбция

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

Распределение

Дроспиренон связывается с альбумином плазмы крови и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Лишь 3-5 % от общей концентрации вещества в плазме крови присутствует в виде свободного гормона, 95-97 % вещества неспецифически связывается с альбумином. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПС не влияет на связывание дроспиренона белками плазмы. Средний кажущийся объем распределения составляет 3,7±1,2 л/кг.

Метаболизм

После перорального приема дроспиренон полностью метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме крови представлены кислотными формами дроспиренона. Дроспиренон также является субстратом для окислительного метаболизма, катализируемого изоферментом CYP3A4. Скорость метаболического клиренса дроспиренона из плазмы крови составляет 1,5±0,2 мл/мин/кг.

Выведение

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

Равновесная концентрация

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

При нарушении функции почек

Исследования показали, что концентрация дроспиренона в плазме крови женщин с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) – 50-80 мл/мин) при достижении равновесного состояния и у женщин с нормальной функцией почек (КК более 80 мл/мин) сопоставимы. Тем не менее, у женщин с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК – 30-50 мл/мин) средняя концентрация дроспиринона в плазме крови была на 37% выше, чем у пациенток с нормальной

112257

функцией почек. Не отмечено изменения концентрации калия в плазме крови при применении дроспиренона.

Фармакокинетика дроспиренона не изучалась у пациенток с почечной недостаточностью.

При нарушении функции печени

У женщин с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) сопоставима с соответствующим показателем у здоровых женщин с близкими значениями C_{max} в фазе абсорбции и распределения. $T_{1/2}$ дроспиринона у пациенток с печеночной недостаточностью средней степени тяжести в 1,8 раз выше, чем у здоровых добровольцев. У пациенток с печеночной недостаточностью средней степени тяжести отмечено снижение клиренса дроспиринона на 50 % по сравнению со здоровыми женщинами, при этом не отмечено различий в концентрации калия в плазме крови в изучаемых группах. При выявлении сахарного диабета и сопутствующем применении спиронолактона (оба состояния расцениваются как факторы, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии), повышения концентрации калия в плазме крови не установлено. Таким образом, можно заключить, что переносимость дроспиренона у женщин с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) хорошая.

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

Этническая принадлежность

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

Этинилэстрадиол

Абсорбция

После приёма внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. C_{max} – 100 пг/мл достигается в течение 1-2 часов. Во время всасывания и «первого прохождения» через печень этинилэстрадиол метаболизируется, в результате чего его биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 45 % при высокой межиндивидуальной вариабельности – от 20 до 65 %. Одновременный прием пищи в отдельных случаях сопровождается снижением биодоступности этинилэстрадиола на 25 %.

Распределение

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

Метаболизм

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

Выведение

Снижение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови носит двухфазный характер: первая фаза характеризуется $T_{1/2}$ около 1 часа, вторая – 20 часов. Этинилэстрадиол практически не выводится в неизмененном виде. Метаболиты этинилэстрадиола

112257

выводятся почками и через кишечник в соотношении 4:6. $T_{1/2}$ метаболитов составляет примерно 24 часа.

Равновесная концентрация

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

Показания к применению

Пероральная контрацепция.

Противопоказания

Прием препарата противопоказан при наличии следующих заболеваний/состояний или факторов риска:

– венозный тромбоз или тромбоэмболия (ВТЭ), в том числе тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), в настоящее время или в анамнезе;

– артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда или инсульт, или продромальные состояния (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 выраженных или 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 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 и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;

– диагностированные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов и молочной железы) или подозрение на них;

– кровотечение из половых путей неясной этиологии;

– гиперчувствительность к дроспиренону, этинилэстрадиолу или какому-либо из вспомогательных веществ в составе препарата;

– беременность, в том числе предполагаемая;

– период грудного вскармливания;

– непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;

112257

– совместное применение с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир, паритапревир, ритонавир и дасабувир.

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

С осторожностью

Следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КОК в каждом индивидуальном случае при наличии следующих заболеваний/состояний или факторов риска:

– факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, ожирение, дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия; мигрень без очаговой неврологической симптоматики, пороки клапанов сердца; наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников);

– другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен;

– наследственный ангионевротический отек;

– гипертриглицеридемия;

– заболевания печени легкой и средней степени тяжести в анамнезе при нормальных показателях функциональных проб печени;

– 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);

– послеродовой период;

– эпилепсия;

– депрессия.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Беременность

Прием комбинации дроспиренон + этинилэстрадиол в период беременности противопоказан. В случае диагностирования беременности на фоне применения препарата Фемисс® Анжета®, следует немедленно прекратить его прием.

Многочисленные эпидемиологические исследования не выявили ни увеличения риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны до беременности, ни наличия тератогенного действия, когда половые гормоны принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Фемисс® Анжета®, как и других КОК, может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому прием препарата противопоказан до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может проникать в грудное молоко и оказывать влияние на здоровье ребенка.

112257

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать внутрь каждый день примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды. Принимают по одной таблетке в сутки непрерывно в течение 21 дня. Прием таблеток из следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва, во время которого обычно развивается менструальноподобное кровотечение (кровотечение «отмены»). Как правило, оно начинается на 2-3 день после приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки. Прием таблеток из новой упаковки следует начинать в один и тот же день недели, соответственно кровотечение «отмены» будет каждый месяц примерно в одно и то же время.

Начало приема препарата (при отсутствии применения какого-либо гормонального контрацептива в течение предыдущего месяца)

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

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

Предпочтительнее начинать прием препарата Фемисс® Анжета® на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней не содержащей гормонов таблетки (для препаратов, в упаковке которых 28 таблеток). Прием препарата следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

При переходе с контрацептивов, содержащих только гестаген («мини-пили», инъекционные формы, имплантат), или с внутриматочной терапевтической системы с высвобождением гестагена

Перейти с «мини-пили» на препарат Фемисс® Анжета® можно в любой день (без перерыва), с имплантата или внутриматочного контрацептива с гестагеном – в день его удаления, с инъекционной формы контрацептива – в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях в течение первых 7 дней приема таблеток препарата Фемисс® Анжета® необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив).

После аборта (в том числе и самопроизвольного), в первом триместре беременности

Начинать прием препарата можно немедленно – в день аборта. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительной контрацепции.

После родов или прерывания беременности (в том числе самопроизвольного) во втором триместре

Начинать прием препарата Фемисс® Анжета® следует не ранее 21-28 дня после родов (при отсутствии грудного вскармливания) или сразу после прерывания беременности (в том числе самопроизвольного) во втором триместре. Если прием начат позднее, необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение первых 7 дней приема таблеток препарата Фемисс® Анжета®. Однако, если

112257

половой контакт имел место до начала приема препарата, должна быть исключена беременность.

Прием пропущенных таблеток

Если опоздание в приеме препарата составило менее 12 часов, контрацептивная защита не снижается. Следует принять пропущенную таблетку как можно скорее, следующая таблетка принимается в обычное время. Если опоздание в приеме таблеток составило более 12 часов, контрацептивная защита снижается. В случае пропуска таблетки необходимо помнить:

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

Соответственно, если опоздание в приеме таблеток превышает 12 часов (т.е. интервал с момента приема последней таблетки – более 36 часов), в зависимости от недели, когда пропущена таблетка, необходимо:

Первая неделя приема препарата

Принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующая таблетка принимается в обычное время. В течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив). Если половой контакт имел место в течение недели перед пропуском таблетки, необходимо учитывать возможность беременности.

Вторая неделя приема препарата

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Очередную таблетку препарата следует принять на следующий день в обычное время. При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, необходимости в использовании дополнительных методов контрацепции нет. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток, необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение последующих 7 дней.

Третья неделя приема препарата

Риск снижения контрацептивной надежности неизбежен из-за предстоящего перерыва в приеме таблеток. В этом случае необходимо придерживаться следующих рекомендаций:

– если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные методы контрацепции. При приеме пропущенных таблеток руководствуйтесь пунктами 1 или 2;

– если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, режим приема препарата нарушался, то в течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив) и в этом случае следует руководствоваться пунктом 1 для приема пропущенных таблеток.

1) Необходимо принять пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнить об этом (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся таблетки из текущей упаковки. Прием таблеток из следующей упаковки следует начинать сразу же без обычного 7-дневного перерыва. Кровотечение «отмены» маловероятно, пока не

112257

закончатся таблетки из второй упаковки, но могут отмечаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения в дни приема препарата.

2) Можно также прервать прием таблеток из текущей упаковки, сделать перерыв на 7 или менее дней (включая дни пропуска таблеток), после чего начинать прием таблеток из новой упаковки.

Если женщина пропустила прием таблеток, и затем во время перерыва в приеме у нее нет кровотечения «отмены», необходимо исключить беременность.

Допускается прием не более двух таблеток в один день.

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах всасывание препарата может быть неполным, поэтому следует использовать дополнительные методы контрацепции.

Если в течение 3-4 часов после приема таблеток отмечается рвота или диарея, в зависимости от недели приема препарата следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток, указанные выше. Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема и переносить начало менструации на другой день недели, дополнительную таблетку следует принять из другой упаковки.

Прекращение приема препарата

Прием препарата Фемисс® Анжета® можно прекратить в любое время. Если женщина не планирует беременность, следует позаботиться о других методах контрацепции. Если планируется беременность, следует просто прекратить прием препарата и подождать естественного менструального кровотечения.

Отсрочка начала менструальноподобного кровотечения

Для того чтобы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения, необходимо продолжить дальнейший прием таблеток из новой упаковки препарата без 7-дневного перерыва. Таблетки из новой упаковки могут приниматься так долго, как это необходимо, в том числе до тех пор, пока таблетки из упаковки не закончатся. На фоне приема препарата из второй упаковки могут отмечаться «мажущие» кровянистые выделения из влагалища и/или «прорывные» маточные кровотечения. Возобновить прием препарата из очередной упаковки следует после обычного 7-дневного перерыва.

Изменение дня начала менструальноподобного кровотечения

Для того чтобы перенести день начала менструльноподобного кровотечения на другой день недели, женщине следует сократить ближайший 7-дневный перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько женщина хочет. Чем короче перерыв в приеме таблеток, тем выше вероятность, что менструальноподобное кровотечение не наступит, и во время приема таблеток из второй упаковки будут наблюдаться «мажущие»выделения и/или «прорывные» кровотечения.

Применение препарата в особых клинических группах

У девочек-подростков

Прием препарата Фемисс® Анжета® показан только после наступления менархе. Имеющиеся данные не предполагают коррекции дозы у данной возрастной группы.

Пожилой возраст

Не применимо. Прием препарата не показан после наступления менопаузы.

При нарушениях функции почек

Применение препарата Фемисс® Анжета® у пациенток с острой почечной недостаточностью или хронической почечной недостаточностью тяжелой степени противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

112257

При нарушениях функции печени

Препарат противопоказан у пациенток с острыми и тяжелыми заболеваниями печени до нормализации показателей функциональных проб печени (см. раздел «Противопоказания»).

Побочное действие

Нежелательные реакции, возможные при применении комбинации дроспиренона и этинилэстрадиола, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: часто (≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100), редко (≥ 1/10 000 до < 1/1000).

Системно-органные классы	**Часто ≥ 1/100 до < 1/10**	**Нечасто ≥ 1/1000 до < 1/100**	**Редко ≥ 1/10 000 до < 1/1000**
Нарушения со стороны иммунной системы			реакции гиперчувствительности, бронхиальная астма
Нарушения психики	депрессивное настроение	повышение либидо, снижение либидо	
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			снижение слуха
Нарушения со стороны сосудов	мигрень	повышение артериального давления, снижение артериального давления	венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота	рвота, диарея	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		акне, экзема, кожный зуд, алопеция	узловатая эритема, многоформная эритема
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	нарушения менструального цикла, боль в молочных железах, ациклические кровянистые выделения/кровотечения из половых путей, кандидозный вульвовагинит, выделения из влагалища, чувствительность молочных желез	увеличение молочных желез, вагинит	выделения из молочных желез
Общие расстройства и нарушения в месте введения		задержка жидкости, повышение массы тела, снижение массы тела	

* Венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения объединяют следующие нозологические формы: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и тромбоэмболия/окклюзия легочных сосудов,

112257

тромбоз, эмболия и инфаркт/инфаркт миокарда/церебральный инфаркт и инсульт, не классифицированный как геморрагический.

Ниже перечислены нежелательные явления с очень низкой частотой возникновения или с отсроченным развитием симптомов, которые считаются связанными с применением КОК (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»):

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 и ухудшение состояний, при которых связь с применением КОК не является неоспоримой: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; 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.

Передозировка

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

Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на комбинацию дроспиренон + этинилэстрадиол

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 печени может наблюдаться уже через несколько дней совместного применения и может 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 и еще в течение 28 дней после его отмены.

112257

Если применение препарата-индуктора продолжается после приема последней таблетки препарата дроспиренон + этинилэстрадиол из текущей упаковки, следует начинать прием таблеток из новой упаковки контрацептива без обычного перерыва в приеме таблеток.
Для женщин, которым требуется длительная терапия такими препаратами, целесообразно рассмотреть другой надежный негормональный метод контрацепции.
Вещества, увеличивающие клиренс комбинации дроспиренон + этинилэстрадиол (ослабляющие эффективность путем индукции ферментов): фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, ритонавир, невирапин и лекарственные средства, используемые для лечения ВИЧ-инфекции (эфавиренз), и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой продырявленный.
Вещества с различным влиянием на клиренс комбинации дроспиренон + этинилэстрадиол
При совместном применении с 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 изофермента 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.
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 (например, циклоспорина) или снижению (например, ламотриджина) концентрации 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 vitro* у женщин-добровольцев, принимавших омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве маркерных субстратов, можно заключить, что клинически значимое влияние приема 3 мг дроспиренона на метаболизм лекарственных препаратов, опосредованный изоферментами системами цитохрома Р450, маловероятно.
In vitro этинилэстрадиол является обратимым ингибитором изоферментов CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также необратимым ингибитором изоферментов CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2. В клинических исследованиях применение гормонального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол, не приводило к какому-либо повышению или приводило лишь к небольшому повышению концентраций субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови (например, мидазолама).
Концентрации субстратов изофермента CYP1A2 в плазме крови могут возрастать незначительно (например, теофиллина) или умеренно (например, мелатонина и

112257

тизанидина).

Фармакодинамическое взаимодействие

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

У пациенток с нормальной функцией почек сочетанное применение дроспиренона и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента 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

Если какие-либо из состояний, заболеваний и 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 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 два раза выше. Выбор в пользу КОК с более высоким риском развития ВТЭ может быть сделан только после консультации с женщиной, позволяющей убедиться, что она полностью понимает риск ВТЭ, связанный с приемом данного контрацептива, влияние препарата на существующие у нее факторы риска и то, что риск развития ВТЭ максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск отмечается и при возобновлении применения КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). Повышенный риск развития ВТЭ присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев.

ВТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу (в 1-2 % случаев). ВТЭ, проявляющаяся в виде ТГВ и/или ТЭЛА, может произойти при 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.

112257

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 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 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 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 цереброваскулярных нарушений повышается:

– с возрастом;

– у курящих женщин (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно в возрасте старше 35 лет);

– при наличии семейного анамнеза (например, ВТЭ или АТЭ у близких родственников или родителей в возрасте менее 50 лет). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности, женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КОК;

– 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

112257

планируемой операции, по 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 ВТЭ остается спорным.
Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.
Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.
Увеличение частоты и тяжести мигрени (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) во время применения КОК является основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.
К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к развитию венозного или артериального тромбоза относятся: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
При оценке соотношения риска и пользы следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния/заболевания может уменьшить связанный с ним риск тромбоза.
Опухоли
Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки (РШМ), является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития РШМ 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 (более редкое применение барьерных методов контрацепции, большее количество половых партнеров).
Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития РМЖ, диагностированного у женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что РМЖ отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение количества случаев РМЖ у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших его недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием более ранней диагностики РМЖ у женщин, принимающих КОК (у них диагностируются более ранние клинические формы рака молочной железы, чем у женщин, не принимавших КОК), биологическим действием КОК или сочетанием обоих этих факторов.
В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких случаях – злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков

112257

внутрибрюшинного кровотечения это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Другие состояния

Дроспиренон является антагонистом альдостерона, обладающим калийсберегающими свойствами. В большинстве случаев не должно наблюдаться повышения концентрации калия в плазме крови. В клинических исследованиях у некоторых пациенток с почечной недостаточностью легкой и 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. Прием КОК может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: холестатическая желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены КОК до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся в норму. Рецидив холестатической желтухи, развившейся впервые во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КОК.

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

Влияние на показатели функции печени

При проведении клинических исследований с участием пациенток, получающих курс терапии вирусного гепатита С (комбинацию лекарственных препаратов, содержащих омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир в сочетании с рибавирином или без)

112257

повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы норрмы было зарегистрировано чаще у пациенток, применяющих этинилсодержащие КОК.

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

Лабораторные тесты

Применение таких препаратов как дроспиренон + этинилэстрадиол, может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, почек 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 эффектом.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может быть снижена в следующих случаях: в случае пропуска 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 должна проводиться только после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла приема препарата.

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

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток 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 жизни и семейным анамнезом женщины, провести тщательное общемедицинское (включая измерение АД, определение ИМТ) и гинекологическое обследование (с обязательным обследованием молочных желез и цитологическим исследованием эпителия шейки матки), исключить беременность. Объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется 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!

112257

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 конечностей.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований влияния приема препарата на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось.

Не выявлено никакого влияния на способность к управлению транспортными средствами и механизмами при приеме КОК.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг + 0,03 мг.

По 21 таблетке в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной или в банку из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия или без него. На банку наклеивают этикетку.

По 1, 4 или 8 контурных ячейковых упаковок или по 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

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.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Изварино Фарма»

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Тел.: (495) 232-56-55, факс (495): 232-56-54

Производитель

ООО «Изварино Фарма»

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Начальник отдела регистрации
ООО «Изварино Фарма» Е.А. Поспелова

ФГБУ МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000007 НЦЭСМП

112257