МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004226-040417
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВЕЗАНТРА

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Везантра

Международное непатентованное или группировочное наименование: левоноргестрел + этинилэстрадиол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав:

Каждая таблетка содержит:

Действующие вещества: левоноргестрел – 0,100 мг; этинилэстрадиол – 0,020 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 48,230 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 13,000 мг, кроскармеллоза натрия – 1,300 мг, повидон-К25 – 1,950 мг, магния стеарат – 0,400 мг.

Оболочка: повидон-К90 – 0,382 мг, тальк – 8,174 мг, глицерол – 0,174 мг, сахароза – 14,384 мг, кальция карбонат – 1,688 мг, макрогол 6000 – 0,168 мг, титана диоксид (Е171) – 0,007 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0,0184 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) – 0,0046 мг, воск карнаубский – q.s.

Описание:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, ровные с обеих сторон.

На поперечном разрезе ядро таблеток белого или почти белого цвета.

Фармакологическая группа:

Контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген)

Код АТХ: GO3AA

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Везантра – монофазный комбинированный пероральный контрацептивный препарат (КОК).

97646

Контрацептивный эффект препарата Везантра основывается на взаимодействии различных факторов, наиболее важными из которых являются ингибирование овуляции и повышение вязкости секрета шейки матки, что препятствует проникновению сперматозоидов в полость матки, и изменения в эндометрии, препятствующие имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Помимо контрацептивного действия, КОК оказывает ряд положительных свойств, которые следует учитывать при выборе метода контрацепции. У женщин, принимающих КОК, цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность кровотечения, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии.

Фармакокинетика

Левоноргестрел

Всасывание

После перорального приема левоноргестрел быстро и полностью абсорбируется. После однократного приема внутрь максимальная концентрация (C_{max}) левоноргестрела в плазме крови, равная приблизительно 2,3 нг/мл, достигается примерно через 1,3 ч. Биодоступность левоноргестрела после перорального приема почти полная.

Распределение

Левоноргестрел связывается с альбумином сыворотки крови и с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). В свободном виде находится лишь 1,1 % от общей концентрации в плазме крови; примерно 65 % - специфически связано с ГСПГ и около 34 % - неспецифически связано с альбумином. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение концентрации ГСПГ влияет на процентный объем левоноргестрела, связанный с белками сыворотки крови, причем фракция, связанная с ГСПГ, увеличивается, а фракция, связанная с альбумином, уменьшается. Средний кажущийся объем распределения составляет 129 л.

Метаболизм

Левоноргестрел полностью метаболизируется. Скорость клиренса из сыворотки составляет примерно 1 мл/мин/кг.

Выведение

Концентрация левоноргестрела в плазме крови подвергается двухфазному снижению. Период полувыведения в терминальную фазу составляет около 25 ч. Левоноргестрел в неизмененном виде из организма не выводится. Выводится в виде метаболитов почками и через кишечник в соотношении примерно 1:1. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 24 ч.

Равновесная концентрация

97646

В результате ежедневного приема препарата концентрация левоноргестрела в плазме увеличивается примерно в 3 раза, а равновесная концентрация достигается во второй половине цикла применения препарата. На фармакокинетику левоноргестрела оказывает влияние концентрация ГСПГ, которая при применении левоноргестрела вместе с этинилэстрадиолом возрастает примерно в 1,5-1,6 раз. При равновесной концентрации объем распределения и скорость клиренса сокращаются, соответственно, до 100 л и 0,7 мл/мин/кг.

Этинилэстрадиол

Всасывание

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. C_{max} в плазме крови, равная примерно 50 пг/мл, достигается через 1-2 ч. Во время всасывания и первого прохождения через печень этинилэстрадиол в значительной степени метаболизируется, в результате чего его средняя биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 45 % (индивидуальные различия в пределах 20-65 %).

Распределение

Этинилэстрадиол практически полностью (приблизительно 98 %), хотя и неспецифески, связывается с альбумином сыворотки крови и увеличивает концентрацию ГСПГ. Кажущийся объем распределения этинилэстрадиола равен 2,8-8,6 л/кг.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в печени. Основной путь метаболизма – ароматическое гидроксилирование. При этом образуется большое число различных гидроксилированных и метилированных метаболитов, которые присутствуют как в виде свободных метаболитов, так и в виде конъюгатов с глюкуронидами и сульфатом. Скорость клиренса из плазмы крови составляет 2,3-7 мл/мин/кг.

Выведение

Уменьшение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови носит двухфазный характер; первая фаза характеризуется $T_{1/2}$ около 1 ч, вторая – 10-20 ч. В неизменном виде из организма не выводится. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и через кишечник в соотношении 4:6 с периодом полувыведения около 24 ч.

Равновесная концентрация

В результате ежедневного приема препарата концентрация этинилэстрадиола в плазме крови увеличивается примерно в 2 раза. Учитывая изменчивый $T_{1/2}$ в терминальной фазе и

ЛП 97646

ежедневный пероральный прием, равновесная концентрация этинилэстрадиола в плазме крови будет достигаться через одну неделю.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004226-040417
СОГЛАСОВАНО

Показания к применению

Пероральная контрацепция.

Противопоказания

Препарат Везантра противопоказан при наличии какого-либо из состояний/заболеваний/факторов риска, перечисленных ниже.

- Наличие тромбозов (венозных и артериальных) в настоящее время или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения).
- Наличие в настоящее время или в анамнезе состояний, предшествующих тромбозу (например, транзиторные ишемические атаки, стенокардия).
- Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к венозным или артериальным тромбозам (например, резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, наличие антифосфолипидных антител (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Наличие выраженных или множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза (см. раздел «Особые указания»).
- Наличие в настоящее время или в анамнезе печеночной недостаточности, острых или тяжелых заболеваний печени (до нормализации показателей функциональных проб печени).
- Наличие в настоящее время или в анамнезе опухолей печени (доброкачественных или злокачественных).
- Выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (например, половых органов или молочных желез) или подозрение на них.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Беременность или подозрение на нее.
- Повышенная чувствительность к левоноргестрелу и/или этинилэстрадиолу, или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой.
- Тяжелая дислипопротеинемия.

ЕЕ 97646

- Неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Панкреатит с тяжелой гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе.
- Аменорея неясного генеза.
- Период грудного вскармливания.
- Непереносимость лактозы, сахарозы; дефицит лактазы, сахаразы/изомальтазы; глюкозо-галактозная мальабсорбция.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004226-040417
СОГЛАСОВАНО

Если какие-либо из этих состояний/заболеваний/факторов риска развиваются впервые на фоне приема препарата, прием препарата должен быть немедленно прекращен.

С осторожностью

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

- Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, избыточная масса тела (ИМТ< 35 кг/м^2), дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой симптоматики, не осложненные заболевания клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников), возраст старше 35 лет у некурящих женщин.
- Другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка (СКВ), 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, холестаз, заболевания желчного пузыря, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама).
- Послеродовой период.
- У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или усиливать симптомы ангионевротического отека.

97646

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004226-040417
СОГЛАСОВАНО

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Везантра противопоказан во время беременности. Если беременность выявляется во время приема препарата Везантра, прием препарата должен быть немедленно прекращен.

Эпидемиологические исследования не выявили никакого повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны до беременности, или тератогенного действия при случайном приеме КОК в ранние сроки беременности.

Прием КОК может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может проникать в грудное молоко и негативно влиять на ребенка. Прием препарата Везантра противопоказан в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Таблетки необходимо принимать в порядке, указанном на упаковке, ежедневно, примерно в одно и то же время, при необходимости запивая небольшим количеством жидкости. Принимают по одной таблетке в сутки непрерывно в течение 21 дня. Таблетки из каждой последующей упаковки начинают принимать после семидневного перерыва, во время которого обычно наблюдается кровотечение «отмены». Обычно оно начинается на второй-третий день после приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки.

Как начинать прием препарата Везантра

• *При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивов в предыдущем месяце*

Прием препарата Везантра начинается в первый день менструального цикла (т.е. в первый 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.

• При *переходе с других комбинированных гормональных контрацептивов (КОК, вагинального кольца, трансдермального пластыря)*

Предпочтительно начинать прием препарата Везантра на следующий день после приема последней таблетки, содержащей гормоны, из предыдущей упаковки, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва в приеме (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней таблетки, не содержащей гормоны (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). При переходе с вагинального кольца,

97646

трансдермального пластыря предпочтительно начинать прием препарата Везантра в день удаления кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001236-040417
СОГЛАСОВАНО

• *При переходе с контрацептивов, содержащих только гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплантат) или с высвобождающей гестаген внутриматочной системы (ВМС)*

Женщина может перейти с «мини-пили» на препарат Везантра в любой день (без перерыва), с имплантата или ВМС с гестагеном - в день его удаления, с инъекционной формы – со дня, когда должна была бы быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

• *После аборта в первом триместре беременности*

Женщина может начинать прием немедленно. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительной контрацептивной защите.

• *После родов или прерывания беременности во II триместре беременности*

Женщине должно быть рекомендовано начинать прием препарата на 21-28 день после родов при отсутствии грудного вскармливания или прерывания беременности 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 Везантра 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. Женщина должна принять таблетку как можно скорее, следующая принимается в обычное время.

Если опоздание в приеме таблетки составило более 12 часов, контрацептивная защита может быть снижена. При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

• Прием препарата никогда не должен быть прерван, более чем на 7 дней

• Для адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы требуется несколько дней непрерывного приема таблеток.

Соответственно можно дать следующие рекомендации, если опоздание в приеме таблетки составило более 12 часов.

• Первая неделя приема препарата

ЛП 97646

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004226-040417
СОГЛАСОВАНО

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже, если это означает прием двух таблеток 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 недели перед пропуском таблетки, необходимо учитывать вероятность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено, и чем ближе этот пропуск к периоду, не предусматривающему их приема, тем выше риск наступления беременности.

• Вторая неделя приема препарата

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже, если это означает прием двух таблеток 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 более 1-й таблетки, необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции в течение 7 дней.

• Третья неделя приема препарата

Риск снижения надежности неизбежен в связи с приближающимся плановым перерывом в приеме таблеток.
Женщина должна строго придерживаться одной из двух представленных ниже схем. При этом, если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблеток, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные контрацептивные методы. В противном случае женщине рекомендуется использовать первую из предложенных схем и дополнительно использовать барьерные методы 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). Следующую таблетку принимают в обычное время. Следует начинать прием таблеток из следующей упаковки, как только закончатся таблетки из текущей упаковки, т.е. без обычного перерыва. Кровотечение «отмены» маловероятно, но могут отмечаться «мажущие» выделения или «прорывные» кровотечения во время приема таблеток.

IL 97646

МИНЗДРАВ РОССИИ

2. Женщина может также прервать прием таблеток из текущей упаковки. Затем она должна сделать перерыв в приеме таблеток в течение 7 дней, включая день пропуска таблетки, и затем начинать прием таблеток из новой упаковки.

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

Рекомендации в случае желудочно-кишечных расстройств

Если у женщины была рвота в пределах 4-х часов после приема таблетки, всасывание может быть неполным и должны быть приняты дополнительные контрацептивные меры. В этом случае необходимо ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток. Если женщина не хочет изменять свой обычный график приема препарата, она должна взять таблетку из новой упаковки.

Как изменить день начала менструального цикла или отсрочить начало менструальноподобного кровотечения

Для того чтобы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения, женщина должна продолжить прием таблеток из новой упаковки препарата Везантра без перерыва в приеме. Таблетки из новой упаковки можно принимать до тех пор, пока они не закончатся. На фоне приема препарата из второй упаковки у женщины могут отмечаться «мажущие» кровянистые выделения из влагалища или «прорывные» маточные кровотечения. Затем делают 7-дневный перерыв, после чего возобновляют регулярный прием препарата из новой упаковки.

Для того чтобы перенести день начала менструальноподобного кровотечения на другой день недели, женщине следует уменьшить ближайший перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько она хочет. Чем короче интервал, тем выше риск, что у нее будут «мажущие» выделения и «прорывные» кровотечения во время приема таблеток из второй упаковки (также как в случае, когда она хотела бы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения).

Дополнительная информация для отдельных групп пациенток

- Девочки-подростки

Применение препарата Везантра возможно только после наступления менархе.

- Пациентки пожилого возраста

Не применимо. Препарат Везантра не показан после наступления менопаузы.

- Нарушение функции печени

Препарат Везантра противопоказан женщинам с тяжелыми заболеваниями печени до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму (см. раздел «Противопоказания»).

97646

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004226-040417
СОГЛАСОВАНО

- Нарушение функции почек

Препарат Везантра специально не изучался у женщин с нарушением функции почек. Имеющиеся данные не предполагают коррекции режима дозирования у таких пациенток.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении препарата являются тошнота, боль в животе, увеличение массы тела, головная боль, подавленное настроение, изменение настроения, болезненность молочных желез. Они наблюдаются у ≥ 1% женщин. Серьезные нежелательные реакции включают артериальные и венозные тромбоэмболии.

При приеме препарата Везантра, как и других КОК, могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения, и другие нежелательные реакции, связь которых с приемом препарата не подтверждена, но и не опровергнута.

Системно-органный класс	Часто (≥1/100)	Нечасто (≥1/1000 и <1/100)	Редко (<1/1000)
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Задержка жидкости	
Нарушения психики	Подавленное настроение, перепады настроения	Снижение либидо	Повышение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Мигрень	
Нарушения со стороны органа зрения			Непереносимость контактных линз (неприятные ощущения при их ношении)
Нарушения со стороны сосудов			Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

97646

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001226-041017

			Артериальная тромбоэмболия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, боль в животе	Рвота, диарея	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь, крапивница	Узловатая эритема, многоформная эритема
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Болезненность молочных желез, нагрубание молочных желез	Гипертрофия молочных желез	Вагинальные выделения, выделения из молочных желез
Общие симптомы	Увеличение массы тела		Снижение массы тела

Сообщалось о следующих серьезных нежелательных явлениях у женщин, использующих КОК. Дополнительная информация о возможных побочных эффектах КОК, в том числе препарата Везантра, представлена в разделе «Особые указания»:

- Венозные тромбоэмболические нарушения
- Артериальные тромбоэмболические нарушения
- Цереброваскулярные нарушения
- Повышение артериального давления
- Гипертриглицеридемия
- Нарушение толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистивность
- Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные)
- Нарушение функции печени
- Хлоазма
- Наступление или ухудшение состояний, для которых связь с применением КОК не доказана: холестатическая желтуха и/или зуд; образование камней желчного пузыря; порфирия; СКВ; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом.

97646

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004226-040417

- Болезнь Крона; язвенный колит.

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

- Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, принимающих КОК, повышена очень незначительно. Рак молочной железы редко наблюдается у женщин до 40 лет, превышение частоты незначительно по отношению к общему риску возникновения рака молочной железы. Причинная связь возникновения рака молочной железы с применением КОК не установлена. Дополнительную информацию см. в разделах «Противопоказания» и «Особые указания».

Передозировка

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось. Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, «мажущие» кровянистые выделения или метроррагия. Не имеется специфического антидота; следует проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на КОК

Лекарственные средства, увеличивающие клиренс КОК (препараты-индукторы микросомальных ферментов печени)

Возможно взаимодействие с лекарственными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиться клиренс половых гормонов, что в свою очередь может привести к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта. Женщины, принимающие препараты-индукторы микросомальных ферментов печени, совместно с препаратом Везантра должны временно использовать барьерные методы контрацепции, или выбрать другой негормональный метод контрацепции.

Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода приема препарата-индуктора микросомальных ферментов печени и еще в течение 28 дней после его отмены. В случае необходимости продолжения приема препаратов-индукторов микросомальных ферментов печени после окончания приема контрацептивного препарата из текущей упаковки, то прием таблеток Везантра из новой упаковки следует начинать без обычного 7-дневного перерыва.

К препаратам-индукторам микросомальных ферментов печени относятся: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, окскарбазеиин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин. Препараты, содержащие зверобой продырявленный, не рекомендуется

97646

МИНЗДРАВ РОССИИ
ИП-000226-070417
СОГЛАСОВАНО

применять совместно с препаратом Везантра, т.к. они могут уменьшить его контрацептивную эффективность. Препараты, содержащие зверобой продырявленный, оказывают влияние на клиренс КОК еще в течение двух недель после окончания их применения.

Лекарственные средства, снижающие клиренс КОК (препараты-ингибиторы микросомальных ферментов печени)

Сильные и умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как азольные противогрибковые препараты (итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, антибиотики группы макролидов (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем, грейпфрутовый сок могут увеличивать концентрацию эстрогена или прогестагена, или их обоих в плазме крови. Было показано, что эторикоксиб в дозах от 60 до 120 мг/сут при совместном применении с КОК, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола, увеличивает концентрации этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4-1,6 раза соответственно.

Лекарственные средства с различным влиянием на клиренс КОК

Ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин) и их комбинации при совместном применении с КОК могут как увеличивать, так и снижать концентрацию эстрогена и прогестагена в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимым.

Ухудшение всасывания

При совместном применении с лекарственными средствами, усиливающими моторику желудочно-кишечного тракта, (например, с метоклопрамидом), может наблюдаться ухудшение всасывания КОК.

Влияние КОК на другие лекарственные средства

КОК могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме и тканях.

In vitro этинилэстрадиол является обратимым ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также ингибитором механизма, основанного на CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2. В ходе клинических исследований применение гормональных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, не приводило к увеличению или вызвало только слабое увеличение концентрации субстратов CYP3A4 в плазме крови (например, мидазолама), а концентрации субстратов CYP1A2 в плазме крови увеличивались слабо (например, теофиллина) или умеренно (например, мелатонина и тизанидина).

ЛП 97646

Тролеандомицин может увеличить риск развития внутрипеченочного холестаза при совместном применении с КОК.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004226-040417
СОГЛАСОВАНО

Особые указания

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

• ***Заболевания сердечно-сосудистой системы***

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КОК и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения) при приеме КОК. Данные заболевания отмечаются редко.

Риск ВТЭ наиболее высок в течение первого года приема КОК. Повышенный риск присутствует после первоначального применения КОК или возобновления приема одного и того же или разных КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). Данные крупного проспективного исследования с участием 3-х групп пациентов показывают, что этот повышенный риск присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев приема КОК.

Общий риск ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные КОК (< 50 мкг этинилэстрадиола) в 2-3 раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают КОК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах.

ВТЭ может угрожать жизни пациентки и привести к летальному исходу (в 1-2 % случаев).

ВТЭ, проявляющаяся в виде тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии, может развиваться во время применения всех КОК.

У женщин, принимающих КОК, крайне редко возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых артерий и вен или сосудов сетчатки глаза.

Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) включают: односторонний отек нижней конечности или вдоль вены на нижней конечности, боль или дискомфорт в нижней

LSI 97646

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004226-040417
СОГЛАСОВАНО

конечности только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной нижней конечности, покраснение или изменение окраски кожных покровов нижней конечности.

К симптомам тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) относятся: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в том числе с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других менее тяжелых заболеваний (например, инфекция дыхательных путей).

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

Симптомы инфаркта миокарда включают: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди, в руке или за грудиной; дискомфорт с иррадиацией в спину, скулу, гортань, руку, желудок; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, выраженная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение.

Артериальная тромбоэмболия может привести к летальному исходу.

У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из них следует рассматривать возможность их взаимоусиления. В подобных случаях степень повышения риска может оказаться более высокой, чем при простом суммировании факторов риска. КОК нельзя принимать в случае, если потенциальный риск применения превышает ожидаемую пользу (см. раздел «Противопоказания»).

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии, а также инсульта повышается:

- с возрастом;
- у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск в дальнейшем повышается, особенно у женщин старше 35 лет);

97646

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004226-040417
СОГЛАСОВАНО

- при наличии:
  - отягощенного семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в возрасте менее 50 лет); в случае, если предполагается наследственная предрасположенность, женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КОК;
  - ожирения (индекс массы тела более чем 30 кг/м^2);
  - дислипопротеинемии;
  - артериальной гипертензии;
  - мигрени;
  - заболеваний клапанов сердца;
  - фибрилляции предсердий;
  - длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях или обширной травмы;
  - авиаперелета продолжительностью более 4-х часов;
  - анамнестических сведений об ухудшении течения эндогенной депрессии и эпилепсии на фоне применения КОК.

В этих ситуациях следует прекратить прием КОК (в случае планируемой операции, по крайней мере, за 4 недели до нее) и не возобновлять прием в течение 2-х недель после окончания иммобилизации.

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

Следует учитывать повышенный риск тромбоэмболий 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 мигрени во время применения КОК (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) является основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

Биохимические параметры, которые указывают на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включают: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, дефицит

IL 97646

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004226-040417
СОГЛАСОВАНО

антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

При оценке соотношения риска и пользы применения КОК следует учитывать, что адекватное лечение сопутствующего состояния/заболевания/фактора риска может уменьшить связанный с ним риск тромбоза.

Следует учитывать, что риск тромбоза при беременности выше, чем при приеме низкодозированных КОК.

• 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. Обсуждается возможность взаимосвязи этих данных со скринингом на предмет патологии шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований продемонстрировал, что имеется несколько повышенный относительный риск (относительный риск 1,24) развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, которые на момент исследования принимали КОК. 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. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска развития рака молочной железы может быть связано с биологическим действием КОК, более ранней диагностикой рака молочной железы или сочетанием этих двух факторов.

У женщин, когда-либо применявших КОК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а еще в более редких случаях – злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае появления сильных болей в животе, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения, это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза. Злокачественные опухоли могут угрожать жизни женщины или приводить к смертельному исходу.

97646

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004226-040417
СОГЛАСОВАНО

• Другие состояния/заболевания/факторы риска

У женщин с гипертриглицеридемией (или при наличии этого состояния в семейным анамнезе), возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КОК.

Хотя небольшое повышение артериального давления было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема КОК развивается стойкая, клинически значимая артериальная гипертензия, следует отменить прием КОК и начать лечение артериальной гипертензии. Прием КОК может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения артериального давления.

Следующие состояния/заболевания/факторы риска, 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; образование камней в желчном пузыре; порфирия; СКВ; 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 прием эстрогенов может вызывать или усиливать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут требовать прекращения применения КОК, до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся в норму. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая впервые развилась во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КОК.

Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, как правило, коррекции режима дозирования гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, принимающих низкодозированные КОК (<0,05 мг этинилэстрадиола), не требуется. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема КОК.

Иногда может развиться хлоазма, особенно у женщин с наличием хлоазмы в анаменезе во время беременности.

Женщины со склонностью к хлоазме во время приема КОК должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Доклинические данные о безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований токсичности при многократном приеме препарата, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и

ЕАЭС 97646

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004226-040417
СОГЛАСОВАНО

репродуктивной токсичности, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые гормоны могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

• Лабораторные тесты

Прием КОК может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников; концентрации транспортных белков в плазме (например, кортикостероид-связывающего глобулина), фракции липидов/липопротеинов, показатели углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может быть снижена в следующих случаях: при пропуске таблеток, при желудочно-кишечных расстройствах (рвоте и диарее) или в результате лекарственного взаимодействия.

Влияние на характер кровотечения

На фоне приема КОК могут отмечаться нерегулярные 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 приема.

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.

У некоторых женщин кровотечение «отмены» может не развиваться во время перерыва в приеме таблеток. Если препарат принимался согласно указаниям и во время приема не было диареи или рвоты, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если до этого таблетки принимались нерегулярно или, если отсутствуют подряд 2 менструальноподобных кровотечения, до продолжения приема препарата должна быть исключена беременность.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения препарата Везантра следует подробно ознакомиться с анамнезом женщины, в том числе семейным, и провести физикальное и гинекологическое обследование. Частота и характер таких обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете

97646

индивидуальных особенностей каждой женщины (но не реже чем 1 раз в 6 месяцев) и должны включать измерение артериального давления, оценку состояния молочных желез, брюшной полости и тазовых органов, включая цитологическое исследование эпителия шейки матки.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001296-040417
ОДОБРЕНО

Следует предупредить женщину, что препарат Везантра не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем!

Состояния, требующие консультации врача:

- какие-либо изменения в состоянии здоровья, особенно возникновение состояний, перечисленных в разделах «Противопоказания» и «С осторожностью»;
- локальное уплотнение в молочной железе;
- одновременный прием других лекарственных препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- если ожидается длительная иммобилизация (например, на нижнюю конечность наложен гипс), планируется госпитализация или операция (по крайней мере, за 4 недели до предполагаемой операции);
- необычно сильное кровотечение из влагалища;
- пропущена таблетка в первую неделю приёма упаковки и был половой контакт за 7 или менее дней до этого;
- рвота или диарея;
- отсутствие очередного менструальноподобного кровотечения 2 раза подряд или подозрение на беременность (не следует начинать приём таблеток из следующей упаковки до консультации с врачом).

Следует прекратить прием таблеток и немедленно проконсультироваться с врачом, если имеются возможные признаки тромбоза: впервые возникшие необычный кашель; необычно сильная боль за грудиной, отдающая в левую руку; неожиданно возникшая одышка; необычная, сильная или 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 обморочное состояние; слабость или потеря чувствительности.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не выявлено.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 100 мкг+20 мкг

97646

По 21 таблетке в блистере из ПВДХ//ПВХ/алюминиевой фольги. Блистер упакован в пакет из ламинированной алюминиевой фольги. По 1 пакету из ламинированной алюминиевой фольги с инструкцией по применению в пачку картонную.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004226-040417
СОГЛАСОВАНО

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

Фами Кер Лимитед, Индия

Бреди Хаус, 3 этаж, 12/14 Веер Нариман Роад, Форт, Мумбаи – 400 001, Индия

Производитель:

Фами Кер Лимитед, Индия

Участок № 1606-1609, Г.И.Д.С., Саригам Промышленная зона, район Валсад, Гуджарат, Индия, 396155

Претензии потребителей направлять по адресу:

119571 Россия, Москва, Ленинский проспект, д.148, офис 169

Тел.: 8 (495) 434-40-51

Представитель компании
«Фами Кер Лимитед»

FAMY CARE LIMITED BOMBAY

Ч.Дасгупта

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

97646