МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015250/01-150321
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ригевидон® 21+7

Регистрационный номер П N015250/01

Торговое наименование: Ригевидон® 21+7

Группировочное наименование: левоноргестрел + этинилэстрадиол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав

Таблетки I:

Действующие вещества: левоноргестрел – 0,15 мг, этинилэстрадиол – 0,03 мг.

Вспомогательные вещества:

Ядро таблетки: кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат;

Оболочка таблетки: сахароза, тальк, кальция карбонат, титана диоксид, коповидон, макрогол 6000, кремния диоксид коллоидный, повидон К-30, кармеллоза натрия.

Железосодержащие таблетки плацебо (таблетки II):

Ядро таблетки: железа фумарат, кремния диоксид коллоидный, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, повидон К-30, тальк, крахмал картофельный, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

Оболочка таблетки: сахароза, тальк, кальция карбонат, титана диоксид, кополивидон, кремния диоксид коллоидный, краситель железа оксид красный (цв.инд. 77491/Е 172), повидон К-30, макрогол 6000, кармеллоза натрия.

Описание

Таблетки I

Белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, поверхность на изломе – белого цвета.

Таблетки II (таблетки плацебо)

Круглые двояковыпуклые глянцевые таблетки красновато-коричневого цвета, покрытые оболочкой. На изломе светло-коричневого цвета.

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

Код АТХ: G03AA07.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Ригевидон® 21+7 – низкодозированный монофазный пероральный комбинированный (эстроген + гестаген) контрацептивный препарат.

Контрацептивный эффект препарата Ригевидон® 21+7 осуществляется посредством взаимодополняющих механизмов, к наиболее важным из которых относятся подавление овуляции и повышение вязкости секрета шейки матки, в результате чего затрудняется прохождение сперматозоидов через цервикальный канал.

У женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы (КОК), цикл становится более регулярным, уменьшаются болезненность и интенсивность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии.

При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение 1 года применения контрацептива) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

Фармакокинетика

Левоноргестрел

Абсорбция

После перорального приема левоноргестрел быстро и полностью всасывается, его максимальная концентрация в плазме крови (около 2,3 нг/мл) достигается примерно через 1,3 часа. Биодоступность левоноргестрела составляет почти 100%.

Распределение

Левоноргестрел связывается с альбумином плазмы крови и с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). В свободном виде в плазме крови находится только около 1,1% от общей концентрации левоноргестрела; около 64% – специфически связаны с ГСПГ и около 35% – неспецифически с альбумином. Индукция этинилэстрадиолом синтеза ГСПГ

влияет на связывание левоноргестрела с белками плазмы крови, вызывая увеличение фракции, связанной с ГСПГ и уменьшение фракции, связанной с альбумином. Кажущийся объем распределения левоноргестрела составляет около 129 л после однократного приема.

Метаболизм

Левоноргестрел полностью метаболизируется через известные пути метаболизма половых гормонов. Основными метаболитами в плазме крови являются неконъюгированные и конъюгированные формы 3α-, 5β-тетрагидролевоноргестрела. На основании исследований *in vitro* и *in vivo* основным ферментом, участвующим в метаболизме левоноргестрела, является изофермент CYP3A4. Клиренс из плазмы крови составляет около 1,0 мл/мин/кг.

Выведение

Снижение концентрации левоноргестрела в плазме крови носит двухфазный характер, период полувыведения в терминальную фазу составляет около 25 часов. В неизмененном виде из организма не выводится. Метаболиты левоноргестрела выводятся почками и через кишечник в соотношении 1:1 с периодом полувыведения ($t_{1/2}$) около 24 часов.

Равновесная концентрация

При ежедневном приеме препарата концентрация левоноргестрела в плазме крови увеличивается примерно в 3 раза, достигая равновесной концентрации во второй половине цикла приема. На фармакокинетику левоноргестрела влияет концентрация ГСПГ в плазме крови, возрастающая при совместном приеме левоноргестрела с этинилэстрадиолом примерно в 1,6 раза. При равновесной концентрации скорость клиренса сокращается до примерно 0,7 мл/мин/кг.

Этинилэстрадиол

Абсорбция

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. Максимальная концентрация в плазме крови, равная примерно 50 пг/мл, достигается через 1–2 часа. Во время «первичного прохождения» через печень этинилэстрадиол метаболизируется, в результате чего его биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 45% (индивидуальные значения в пределах 20–65%).

Распределение

Этинилэстрадиол практически полностью (98%), хотя и неспецифично, связывается с альбумином плазмы крови. Этинилэстрадиол индуцирует синтез 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. Первичный метаболизм этинилэстрадиола осуществляется посредством ароматического гидроксилирования. При этом образуется широкий спектр гидроксилированных и метилированных метаболитов, которые присутствуют как в виде свободных метаболитов, так и в виде конъюгатов с глюкуронидами и сульфатами. Скорость метаболического клиренса из плазмы крови составляет 2,3–7 мл/мин/кг.

Выведение

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

Равновесная концентрация

При ежедневном пероральном приеме комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол концентрация этинилэстрадиола в плазме крови увеличивается примерно в 2 раза. Учитывая изменчивый период полувыведения в терминальной фазе и ежедневный пероральный прием, равновесная концентрация достигается приблизительно через 1 неделю.

Показания к применению

Пероральная контрацепция.

Противопоказания

Применение препарата Ригевидон® 21+7, как и других КОК, противопоказано при наличии любого из нижеперечисленных заболеваний/состояний или факторов риска:

• Венозный тромбоз или тромбоэмболия (ВТЭ), в том числе тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), в настоящее время или в анамнезе.

• Артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда, инсульт или продромальные состояния (в том числе транзиторная ишемическая атака, стенокардия), в настоящее время или в анамнезе.

• 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 множественных факторов высокого риска развития ВТЭ или АТЭ (см. раздел «Особые указания») или одного серьезного фактора риска, такого как:

- сахарный диабет с диабетической ангиопатией;
- тяжелая дислипопротеинемия;
- неконтролируемая артериальная гипертензия.

• Гормонозависимые злокачественные новообразования половых органов или молочной железы (в т.ч. подозрение на них).

• Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в анамнезе.

• Обширное оперативное вмешательство с длительной иммобилизацией.

• Печеночная недостаточность или заболевания печени тяжелой степени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функции печени).

• Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные), в т.ч. в анамнезе.

• Аменорея неясной этиологии.

• Кровотечение из половых путей неясной этиологии.

• Беременность (в т.ч. предполагаемая).

• Период грудного вскармливания.

• Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол у девочек-подростков в возрасте до 18 лет).

• Совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия, содержащими омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир и дасабувир (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

• Гиперчувствительность к левоноргестрелу и/или этинилэстрадиолу, или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата.

• Непереносимость лактозы, фруктозы; дефицит лактазы, сахаразы/изомальтазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

При возникновении любого из данных заболеваний/состояний или факторов риска на фоне применения контрацептива, прием препарата Ригевидон® 21+7 следует немедленно прекратить.

С осторожностью

Если какие-либо из состояний/заболеваний или факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, следует провести тщательную оценку соотношения ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата Ригевидон® 21+7 для каждой женщины индивидуально и обсудить это до начала приема препарата:

• факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий (курение, возраст, наличие тромбозов и тромбоэмболических осложнений у кого-либо из ближайших родственников

в возрасте менее 50 лет, ожирение, дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные заболевания клапанов сердца, нарушения ритма сердца);

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

• гипертриглицеридемия;

• заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, заболевания желчного пузыря, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, гестационный герпес, хорея Сиденгама;

• заболевания печени;

• эпилепсия;

• депрессия;

• послеродовый период;

• у женщин с наследственными формами ангионевротического отека.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Ригевидон® 21+7 в период беременности противопоказано. В случае диагностирования беременности следует немедленно прекратить его прием.

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

Период грудного вскармливания

Применение препарата Ригевидон® 21+7, как и других КОК, может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому прием препарата противопоказан до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество входящих в состав контрацептива гормонов и/или их метаболитов может проникать в грудное молоко и оказывать влияние на здоровье ребенка.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат Ригевидон® 21+7 следует принимать ежедневно: по 1 белой таблетке в

течение 21 дня, в течение последующих 7 дней – по 1 красновато-коричневой таблетке плацебо. В это время обычно развивается менструальноподобное кровотечение (кровотечение «отмены»). Прием 21 белых таблеток из следующей упаковки контрацептива начинается сразу же после окончания приема таблеток плацебо, без перерыва, с последующим приемом 7 красновато-коричневых таблеток плацебо в конце цикла.

Таблетки принимают примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды, в порядке, указанном на упаковке. При соблюдении данной схемы приема каждый последующий цикл будет начинаться в один и тот же день недели.

Начало приема препарата Ригевидон® 21+7

Если никакое гормональное контрацептивное средство не применялось

Прием препарата Ригевидон® 21+7 следует начинать в 1 день менструального цикла (т.е. в 1-й день менструального кровотечения), далее таблетки принимаются по порядку. Допускается начало приема на 2–5 день менструального цикла, но в этом случае в течение первых 7 дней приема белых таблеток из первой упаковки рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив).

При переходе с другого комбинированного гормонального контрацептива (КОК, вагинального кольца или трансдермального пластыря)

Предпочтительно начинать прием препарата Ригевидон® 21+7 на следующий день после приема последней таблетки предыдущего КОК, содержащей гормоны, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (если женщина принимала КОК, содержащий 21 таблетку в упаковке) или после приема последней не содержащей гормонов таблетки (если женщина принимала КОК, содержащий 28 таблеток в упаковке). 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. Ни в коем случае, не следует превышать рекомендуемый безгормональный интервал предыдущего метода контрацепции.

Переход от препаратов, содержащих только гестаген («мини-пили», инъекционные формы, имплантат), или с внутриматочной терапевтической системы с высвобождением гестагена

Перейти с «мини-пили» можно в любой день, прием препарата следует начать на следующий день после прекращения приема «мини-пили».

Переход с имплантата или внутриматочного контрацептива с гестагеном – в день его удаления, с инъекционной формы – со дня, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях – в течение первых 7 дней приема препарата Ригевидон® 21+7

необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

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

Начинать прием препарата Ригевидон® 21+7 можно немедленно. При соблюдении этого условия дополнительных мер контрацепции не требуется.

После родов (при отсутствии грудного вскармливания) или аборта (в том числе самопроизвольного) во втором триместре беременности

Начать прием препарата рекомендуется на 21–28 день после родов (при отсутствии грудного вскармливания) или аборта (в том числе самопроизвольного) во втором триместре беременности. Если прием препарата начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Если половой контакт имел место до начала приема препарата Ригевидон® 21+7 необходимо исключить беременность.

Рекомендации в случае пропуска приема препарата

Если опоздание в приеме препарата составило **менее 12 часов**, контрацептивная защита не снижается. Нужно принять пропущенную таблетку как можно скорее, следующая таблетка принимается в обычное время.

Если опоздание в приеме препарата составило **более 12 часов**, контрацептивная защита может быть снижена. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе пропуск к 7-дневному периоду приема таблеток плацебо, тем выше вероятность наступления беременности.

При этом 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 системы.

Соответственно могут быть даны следующие рекомендации:

• *Первая неделя приема препарата*

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит (даже если это означает прием 2-х таблеток одновременно). Следующую таблетку необходимо принять 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 наступления беременности.

• *Вторая неделя приема препарата*

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если это означает прием 2-х таблеток одновременно).

Следующую таблетку необходимо принять в обычное время.

При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных методов контрацепции. В противном случае, а также при пропуске 2-х 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 периода приема таблеток плацебо. 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, таблетки принимались неправильно, 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 последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если это означает прием 2-х таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время. После приема последней содержащей гормоны белой таблетки из текущей упаковки контрацептива необходимо начинать прием белых таблеток из следующей упаковки, пропустив прием не содержащих гормоны красновато-коричневых таблеток плацебо (их следует выбросить). Кровотечение «отмены» маловероятно, пока не 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 начать прием таблеток из новой упаковки.

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

Допускается прием не более 2-х содержащих гормоны белых таблеток препарата в течение суток.

Рекомендации в случае желудочно-кишечных расстройств

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах (например, при рвоте или диареи)

всасывание препарата может быть неполным, поэтому следует использовать дополнительные методы контрацепции.

Если в течение 3–4 часов после приема белой активной таблетки произошла рвота или была выраженная диарея, необходимо как можно быстрее принять новую таблетку взамен. По возможности, новую таблетку необходимо принять не позднее 12 часов после обычного времени приема препарата.

Если прошло более 12 часов, необходимо следовать тем же указаниям, как и в случае пропуска приема таблеток.

Если женщина не хочет менять привычный режим приема препарата, ей следует принять дополнительную таблетку(-и) из другой упаковки.

Прекращение приема препарата Ригевидон® 21+7

Прием препарата Ригевидон® 21+7 можно прекратить в любое время. Если женщина не планирует беременность, следует позаботиться о других методах контрацепции. Если планируется беременность, следует просто прекратить прием препарата Ригевидон® 21+7 и дождаться естественного менструального кровотечения.

Отсрочка/изменение дня начала кровотечения «отмены»

Для того, чтобы отсрочить начало кровотечения «отмены», необходимо продолжить дальнейший прием белых активных таблеток из новой упаковки препарата без приема таблеток плацебо из текущей упаковки. Таблетки из новой упаковки могут приниматься так долго, как это необходимо, пока не закончатся таблетки в новой упаковке. На фоне приема препарата из второй упаковки могут отмечаться «мажущие» кровянистые выделения из влагалища и/или «прорывные» кровотечения. Возобновить прием препарата из очередной упаковки следует после обычного 7-дневного приема таблеток плацебо.

Чтобы перенести время наступления кровотечения «отмены» на другой день недели, отличный от текущей схемы приема, женщине рекомендуется сократить длительность следующего периода приема таблеток плацебо на желаемое количество дней. Чем короче период приема таблеток плацебо, тем выше вероятность, что у женщины не наступит кровотечение «отмены» и что у нее могут появиться «мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения во время приема таблеток из второй упаковки (как и при отсрочке кровотечения «отмены»). Важно подчеркнуть, что период приема таблеток плацебо не должен удлиняться.

Вышеописанные рекомендации не относятся к пропуску приема красновато-коричневых таблеток плацебо, т.к. они не содержат действующих веществ.

Применение препарата в особых клинических группах

Дети и подростки до 18 лет

Применение препарата Ригевидон® 21+7 у девочек-подростков в возрасте до 18 лет противопоказано в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности данной комбинации в этой возрастной популяции.

У пожилых женщин

Не применимо. Препарат Ригевидон® 21+7 не показан после наступления менопаузы.

У пациенток с нарушением функции печени

Применение препарата Ригевидон® 21+7 противопоказано у пациенток с печеночной недостаточностью или заболеваниями печени тяжелой степени до нормализации показателей функции печени.

У пациенток с нарушением функции почек

Эффективность и безопасность препарата Ригевидон® 21+7 у женщин с почечной недостаточностью не изучались. Коррекции режима дозирования у таких пациенток не требуется.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) на фоне приема комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол являются головная боль, «мажущие» кровянистые выделения и ациклические кровотечения.

Возможные НР при применении препарата Ригевидон® 21+7 распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ:

Системно-органный класс	**Часто (от ≥1/100 до <1/10)**	**Нечасто (от ≥1/1 000 до <1/100)**	**Редко (от ≥1/10 000 до <1/1 000)**	**Очень редко (<1/10 000)**	**Неизвестно** (частоту нельзя оценить по имеющимся данным)
Инфекционные и паразитарные заболевания	Вагинит, включая вагинальный кандидоз				
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)				Печеночно-клеточный рак, доброкачественные опухоли печени (напр., очаговая узловая гиперплазия, аденома печени)	
Нарушения со стороны			Реакции гиперчувствительности	Обострение системной	

иммунной системы			Анафилактические реакции с очень редкими случаями крапивницы, ангионевротического отека, сердечно-сосудистых и тяжелых дыхательных нарушений	красной волчанки	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Изменение аппетита (повышение или снижение)	Нарушение толерантности к глюкозе	Обострение порфирии	
Нарушения психики	Перепады настроения, включая депрессию Изменения либидо				
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль Нервозность Головокружение	Мигрень		Обострение хореи	
Нарушения со стороны органа зрения			Непереносимость контактных линз	Неврит зрительного нерва Тромбоз сосудов сетчатки	
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия	Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) Артериальная тромбоэмболия (АТЭ)	Усугубление варикозной болезни вен	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота Рвота Боль в животе	Диарея Спазмы в животе Вздутие живота		Ишемический колит	Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)
Нарушения со стороны печени и			Холестатическая желтуха	Панкреатит	Повреждение клеток печени (напр.,

желчевыводящих путей				Конкременты в желчном пузыре Холестаз	гепатит, нарушение функции печени)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Акне	Сыпь Крапивница Хлоазма (мелазма) с риском персистирования Гирсутизм Выпадение волос	Узловатая эритема	Многоформная эритема	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Гемолитико-уремический синдром	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Боль, напряжение, отек и выделения из молочных желез Дисменорея Нарушение менструального цикла Эктопия шейки матки и выделения из влагалища Аменорея				
Общие расстройства и реакции в месте введения	Задержка жидкости/ отеки Изменение массы тела (увеличение или уменьшение)				
Лабораторные и инструментальные данные		Изменение концентрации липидов в плазме крови, включая гипертриглицеридемию		Снижение концентрации фолатов в сыворотке крови	

Описание отдельных нежелательных реакций

При применении КОК, сообщалось о следующих серьезных нежелательных реакциях:

- венозная тромбоэмболия;
- артериальная тромбоэмболия;
- артериальная гипертензия;

- опухоли печени;
- болезнь Крона, язвенный колит, порфирия, системная красная волчанка, гестационный герпес, хорея Сиденгама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха.

Частота выявления рака молочной железы (РМЖ) среди женщин, принимающих КОК, несколько повышена. Поскольку РМЖ редко встречается у женщин моложе 40 лет, это повышение незначительно по отношению к общему риску развития РМЖ. Причинно-следственная связь с применением КОК не установлена. Для получения дополнительной информации см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания».

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

Взаимодействия

«Прорывные» кровотечения и/или неэффективность контрацепции могут быть следствием взаимодействия КОК с другими лекарственными средствами (индукторами микросомальных ферментов печени) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Передозировка

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось. Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, «мажущие» кровянистые выделения.

Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В случае одновременного приема с другими лекарственными средствами для выявления возможных лекарственных взаимодействий также следует ознакомиться с информацией, представленной в инструкциях по медицинскому применению этих препаратов.

Фармакодинамическое взаимодействие

В ходе клинических исследований у пациенток, получавших терапию вирусного гепатита С лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир, паритапревир, ритонавир и дасабувир (с рибавирином или без него), повышение активности АЛТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы значительно чаще наблюдалось у женщин, применяющих этинилэстрадиолсодержащие препараты, такие как КОК, по сравнению с верхней границей нормы у здоровых и инфицированных вирусом гепатита С женщин.

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние других лекарственных средств на комбинацию левоноргестрел + этинилэстрадиол

Возможно взаимодействие КОК с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта. Женщинам, которые получают лечение препаратами-индукторами микросомальных ферментов одновременно с препаратом Ригевидон® 21+7, рекомендуется временно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив). Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов и еще в течение 28 дней после их отмены. Если применение препарата-индуктора продолжается после приема последней содержащей гормоны белой таблетки препарата Ригевидон® 21+7 из текущей упаковки, следует начинать прием белых таблеток контрацептива из новой упаковки, пропустив 7-дневный прием красновато-коричневых таблеток плацебо (их следует выбросить). Индукция микросомальных ферментов печени может наблюдаться уже через несколько дней совместного применения и сохраняться в течение 4 недель после отмены терапии препаратом-индуктором. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель.

При длительной терапии препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени целесообразно рассмотреть вопрос о выборе альтернативного негормонального метода контрацепции.

Вещества, увеличивающие клиренс комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол (снижение эффективности путем индукции ферментов)

К таким лекарственным препаратам относятся препараты, содержащие фенитоин, фенобарбитал, примидон, бозентан, карбамазепин, рифампицин; а также, возможно, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин; некоторые ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир, невирапин) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, эфавиренз); растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum).

Сообщалось о случайных беременностях и «прорывных» кровотечениях на фоне совместного применения контрацептива с растительными препаратами, содержащими зверобой продырявленный (Hypericum perforatum). Влияние на клиренс комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол может продолжаться еще в течение 2 недель после окончания применения препаратов зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum).

Вещества с различным влиянием на клиренс комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол

При совместном применении комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогена или прогестагена в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо.

Вещества, снижающие клиренс комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол (ингибиторы ферментов)

Сильные и средней активности ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как азольные антимикотики (например, итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повышать плазменные концентрации эстрогена или прогестагена, или их обоих.

Ухудшение всасывания

Снижение абсорбции: лекарственные средства, увеличивающие моторику желудочно-кишечного тракта, например, метоклопрамид, могут снижать всасывание половых гормонов.

Влияние комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол 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 крови и тканях.

In vitro этинилэстрадиол является обратимым ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также необратимым ингибитором CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2. В клинических исследованиях назначение гормонального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол, не приводило к какому-либо повышению или приводило лишь к слабому повышению концентраций субстратов CYP3A4 в плазме крови (например, мидазолама), в то время как концентрации субстратов CYP1A2 в плазме крови могут возрастать слабо (например, теофиллин) или умеренно (например, мелатонин и тизанидин).

Другие виды взаимодействия

Тролеандомицин

Тролеандомицин при одновременном применении с КОК может увеличивать риск внутрипеченочного холестаза.

Модафинил

Существует риск снижения эффективности контрацепции во время приема и в следующем цикле после прекращения приема модафинила, так как он является индуктором микросомальных ферментов печени.

Вемурафениб

Существует риск снижения концентрации эстрогена или прогестагена в плазме крови с последующим риском неэффективности.

Перампанел

При применении перампанела в дозе, равной или превышающей 12 мг в сутки, есть риск снижения эффективности контрацепции. Предпочтительно применять другой метод контрацепции, в первую очередь барьерный.

Руфинамид

Приводит к умеренному снижению концентрации этинилэстрадиола в плазме крови. Предпочтительно применять другой метод контрацепции, в первую очередь барьерный.

Эторикоксиб

При одновременном применении с эторикоксибом наблюдается повышение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови.

Лабораторные исследования

Показатели некоторых лабораторных исследований могут изменяться на фоне приема КОК, например, биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников, содержание транспортных белков в плазме крови (например, глобулина, связывающего кортикостероидные гормоны, фракций липидов и липопротеинов), а также показатели углеводного обмена, коагуляции и фибринолиза. Обычно изменения остаются в пределах нормальных показателей.

Особые указания

Если какие-либо из состояний/заболеваний или факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно оценить потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КОК, в том числе препарата Ригевидон® 21+7 в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до начала приема препарата. В случае обострения заболеваний, ухудшения состояния или появления первых симптомов 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

В ходе эпидемиологических исследований была установлена связь между применением КОК и увеличением риска развития артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболий, таких как инфаркт миокарда, инсульт, ТГВ и ТЭЛА. Данные заболевания наблюдаются крайне редко.

Применение любого КОК связано с повышенным риском развития ВТЭ, проявляющейся как ТГВ и/или ТЭЛА. Повышенный риск развития ВТЭ, на фоне применения КОК обусловлен наличием в его составе эстрогена. Общий риск ВТЭ у женщин, принимающих низкодозированные КОК (менее 0,05 мг этинилэстрадиола) в 2–3 раза выше, чем у женщин, не принимающих КОК, тем не менее, этот риск остается более низким в сравнении с риском ВТЭ при беременности и родах.

Выбор в пользу КОК с более высоким риском развития ВТЭ может быть сделан только после консультации с женщиной, позволяющей убедиться, что она полностью понимает риск ВТЭ, связанный с приемом данного контрацептива, влияние препарата на существующие у нее факторы риска и то, что риск развития ВТЭ максимален в первый год приема КОК. Повышенный риск отмечается и при возобновлении применения КОК – после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более.

ВТЭ может привести к летальному исходу в 1–2% случаев.

Крайне редко на фоне приема КОК тромбоз возникает в других кровеносных сосудах (например, в венах и артериях печени, брыжейки, почек, головного мозга или сетчатки глаза).

Симптомы ТГВ: односторонний отек или по ходу вены на нижней конечности, боль или дискомфорт только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры, покраснение или изменение окраски кожных покровов пораженной нижней конечности.

Симптомы ТЭЛА: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в том числе с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение.

Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других более часто встречающихся и менее тяжелых состояний/заболеваний (например, инфекции дыхательных путей).

АТЭ может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта: внезапная слабость или потеря чувствительности в области лица, конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, одно- или двухсторонняя потеря зрения, нарушение походки, головокружение, потеря равновесия

или координации движений, сильная или продолжительная головная боль без видимой причины; проблемы с речью и пониманием, 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 или привести к летальному исходу.

У женщин с сочетанием нескольких факторов риска развития ВТЭ и АТЭ или высокой выраженностью одного из них следует рассматривать возможность их взаимоусиления. В подобных случаях степень повышения риска может оказаться более высокой, чем при простом суммировании факторов. В этом случае прием препарата Ригевидон® 21+7 противопоказан. Риск развития венозного и/или артериального тромбоза, или тромбоэмболии или цереброваскулярных нарушений повышается:

• с возрастом;

• у курящих (риск увеличивается в большей степени у женщин старше 35 лет);

• при наличии в семейном анамнезе венозного или артериального тромбоза, или тромбоэмболии у братьев, сестер или у родителей в возрасте менее 50 лет (если предполагается наличие наследственной предрасположенности перед началом приема КОК следует проконсультироваться со специалистом);

• при ожирении (ИМТ более чем 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, нейрохирургических операциях или обширной травмы; в этих ситуациях следует прекратить прием КОК (в случае планируемой операции, по крайней мере, за 4 недели до нее) и не возобновлять его в течение 2 недель после окончания иммобилизации.

Временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 часов) может также 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 тромбоэмболических осложнений 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 серповидноклеточной анемии.

Увеличение частоты и тяжести мигрени (может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) на фоне приема 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 «пользы-риска» следует учитывать, что терапия данных состояний/заболеваний может снизить связанный с ними риск развития тромбоза или тромбоэмболии.

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 РМЖ, чем у женщин, не принимавших КОК), биологическим действием КОК или сочетанием обоих этих факторов.

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких − злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Другие состояния

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, гестационный герпес, потеря слуха, вследствие отосклероза.

Сообщалось об ухудшении течения болезни Крона, язвенного колита, эндогенной депрессии и эпилепсии на фоне приема КОК.

Подавленное настроение и депрессия являются общеизвестными нежелательными реакциями при применении гормональных контрацептивов. Депрессия может быть серьезной и стать причиной суицидального поведения и суицида. Женщине следует обратиться к своему врачу в случае возникновения перепадов настроения и появления симптомов депрессии, в том числе вскоре после начала приема препарата Ригевидон® 21+7.

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

Острые или хронические заболевания 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, коррекции дозы гипогликемических препаратов, как правило, 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) повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы чаще регистрировалось у пациенток, применяющих этинилэстрадиолсодержащие КОК. В случае необходимости проведения курса терапии данной комбинацией препаратов пациентка, применяющая препарат Ригевидон® 21+7, должна быть переведена на альтернативные методы контрацепции (негормональные или контрацептивы, содержащие только гестаген) до начала лечения. Возобновить прием препарат Ригевидон® 21+7 можно не раньше, чем через 2 недели после окончания курса терапии противовирусными препаратами.

Лабораторные тесты

Применение таких препаратов, как левоноргестрел + этинилэстрадиол, может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, почек и надпочечников, концентрацию транспортных протеинов в плазме (например, кортикостероид-связывающего глобулина, фракции липидов/липопротеидов, параметры углеводного метаболизма, коагуляции и фибринолиза). Эти изменения, как правило, остаются в пределах нормальных физиологических значений.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может быть снижена в следующих случаях: в случае пропуска таблеток, содержащих гормоны (белых), желудочно-кишечных расстройств или в результате лекарственного взаимодействия.

Недостаточный контроль цикла

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 3 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 приема таблеток плацебо (красновато-коричневых) 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 2 кровотечения «отмены», до продолжения его приема должна быть исключена беременность.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением приема препарата Ригевидон® 21+7 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!

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит лактозу (в виде лактозы моногидрата) и сахарозу. Пациенткам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость лактозы, непереносимость фруктозы, дефицит лактазы, дефицит сахаразы/изомальтазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный препарат.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Прием препарата Ригевидон® 21+7 не оказывает никакого влияния на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 0,15 мг + 0,03 мг.

Таблетки I белого цвета – 21 шт.

Таблетки II красновато-коричневого цвета – 7 шт.

28 таблеток (I, II) в блистере Al/ПВХ. 1 или 3 блистера в картонной пачке с инструкцией по применению. В картонную пачку вложен картонный плоский футляр для хранения блистера.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец (держатель) регистрационного удостоверения

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Производитель

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Организация, принимающая претензии от потребителей

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Телефон: (495) 363–39–50

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru

Заместитель Директора Представительства
ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва Волович Н.В.