МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003921-191018
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА

Регистрационный номер: ЛП-003921

Торговое наименование: МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА

Международное непатентованное или группировочное наименование:

левоноргестрел + этинилэстрадиол и этинилэстрадиол [набор]

Лекарственная форма: набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка левоноргестрела и этинилэстрадиола содержит: *действующие вещества*: левоноргестрел 0,10 мг, этинилэстрадиол 0,02 мг; *вспомогательные вещества (ядро):* лактоза безводная 58,00 мг, гипромеллоза 8,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 8,00 мг, крахмал кукурузный 5,00 мг, магния стеарат 0,88 мг; *вспомогательные вещества (оболочка):* Опадрай II оранжевый (32К13357) 5,0* мг (лактозы моногидрат 40,0 %, гипромеллоза 15сР 28,0 %, титана диоксид 22,5 %, триацетин 8,0 %, краситель солнечный закат желтый алюминиевый лак 1,5 %).

1 таблетка этинилэстрадиола содержит: *действующее вещество*: этинилэстрадиол 0,01 мг; *вспомогательные вещества (ядро):* лактоза безводная 69,20 мг, полакрилин калия 2,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая 8,00 мг, магния стеарат 0,29 мг; *вспомогательные вещества (оболочка):* Опадрай II белый (Y-22-7719) 5,0* мг (титана диоксид 30,00 %, полидекстроза 24,00 %, гипромеллоза 3сР 18,00 %, гипромеллоза 6сР 15,43 %, триацетин 7,50 %, гипромеллоза 50сР 2,57 %, макрогол 2,50 %).

Описание

Таблетки левоноргестрела и этинилэстрадиола 0,1 мг + 0,02 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, с выдавленной надписью «455» на одной стороне таблетки и «Т» на другой стороне.

** на поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

Таблетки этинилэстрадиола 0,01 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с выдавленной надписью «173» на одной стороне таблетки и «Т» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: Контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген)

Код АТХ: G03AB03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА - комбинированный пероральный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат для постоянного длительного применения в течение 91 дня. Контрацептивный эффект препарата осуществляется за счет взаимодополняющих механизмов действующих веществ, к наиболее важным из которых относятся подавление овуляции, повышение вязкости секрета шейки матки, что затрудняет проникновение сперматозоидов в полость матки, и изменения в эндометрии, препятствующие имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

При применении препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА количество менструальноподобных кровотечений уменьшается до четырех в год. В последние 7 дней длительного приема препарата (в дни 85-91) на фоне применения 10 мкг этинилэстрадиола вместо плацебо происходит усиление подавления фолликулярного аппарата яичников и снижение риска пропуска овуляции. Менструальноподобное кровотечение, связанное с отменой препарата, происходит из-за того, что влияние прогестагена на эндометрий отсутствует, но у женщин наблюдается остаточное подавление гипотоламо-гипофизарной системы из-за приема небольшой дозы этинилэстрадиола для контроля функциональной активности яичников.

Базируясь на данных клинических исследований, индекс Перля при применении препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА составил 2,74. Данный индекс Перля был посчитан с учетом беременностей, возникших в результате нарушений режима приема препарата.

Фармакокинетика

Всасывание. Этинилэстрадиол и левоноргестрел быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 часа после перорального приема. Левоноргестрел полностью всасывается после перорального приема (биодоступность примерно 100 %) и не подвергается пресистемному метаболизму. Этинилэстрадиол полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, но из-за пресистемного метаболизма в печени и слизистой оболочке кишечника его биодоступность составляет примерно 43 %.

Распределение. Объем распределения левоноргестрела и этинилэстрадиола составляет 1,8 л/кг и 4,3 л/кг соответственно.

97,5-99 % левоноргестрела связывается с белками плазмы крови, главным образом с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), в меньшей степени с альбумином. Этинилэстрадиол не связывается с ГСПГ, однако вызывает увеличение концентрации ГСПГ в плазме крови, в результате чего связанная с ГСПГ фракция левоноргестрела повышается, в то время как фракция, связанная с альбумином, снижается. 97,5-99 % этинилэстрадиола связывается с альбумином плазмы крови.

В результате непрерывного ежедневного приема препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА концентрация левоноргестрела и этинилэстрадиола в плазме крови увеличивается в сравнении с введением разовой дозы препарата.

Метаболизм. После всасывания левоноргестрел метаболизируется с образованием глюкуронидов и сульфатов, глюкурониды конъюгируются в плазме крови.

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

Выведение. Около 45 % левоноргестрела и его метаболитов выводятся почками и около 32 % выводится через кишечник, в основном, в виде конъюгатов глюкуронида.

Этинилэстрадиол выводится почками и через кишечник в виде конъюгатов глюкуронида и сульфата, а затем проходит кишечно-печеночную рециркуляцию.

Показания к применению

Пероральная контрацепция.

Противопоказания

Применение пероральных контрацептивных препаратов (КОК), в том числе комбинации левоноргестрела и этинилэстрадиола, противопоказано при наличии любого из состояний/ заболеваний или факторов риска, перечисленных ниже.

- 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 и 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, длительная иммобилизация, обширная травма, любая операция на нижних конечностях, осложненные пороки клапанов сердца, фибрилляция предсердий) или одного серьезного фактора риска, такого как:
  - неконтролируемая артериальная гипертензия;
  - сахарный диабет с диабетической ангиопатией;
  - тяжелая дислипопротеинемия.
- Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в настоящее время или в анамнезе.
- Панкреатит (в т.ч. в анамнезе), сопровождающийся выраженной гипертриглицеридемией.
- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей печени).
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.
- Гормонозависимые злокачественные новообразования половых органов или молочной железы (в том числе подозрение на них).
- Кровотечение из влагалища неясного генеза.
- Аменорея неясной этиологии.
- Беременность (в том числе предполагаемая).
- Период грудного вскармливания.
- Гиперчувствительность к левоноргестрелу и этинилэстрадиолу и/или к любому вспомогательному веществу препарата.
- Возраст до 18 лет (отсутствуют данные 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 или комбинацию этих веществ (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- После наступления менопаузы.

Если любое из этих заболеваний/состояний/факторов риска возникает на фоне приема КОК, прием препарата следует немедленно 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, возраст, ожирение, наличие тромбозов или тромбоэмболий у кого-либо из ближайших родственников в возрасте менее 50 лет, дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия; мигрень без очаговой неврологической симптоматики, нарушения ритма сердца, не осложненные заболевания клапанов сердца);
- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без диабетической ангиопатии, системная красная волчанка (СКВ), гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени легкой и средней степени тяжести при нормальных показателях функциональных проб печени;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время предшествующей 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);
- при наличии хлоазмы, депрессии или эпилепсии в анамнезе;
- у женщин с наследственными формами ангионевротического отека.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Прием препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА в период беременности противопоказан.

В случае диагностирования беременности на фоне применения препарата следует немедленно прекратить его прием. В большинстве эпидемиологических исследований не выявлено риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны до беременности, или наличия тератогенного действия при случайном приеме КОК в ранние сроки беременности.

Прием препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА, как и других КОК, может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому применение препарата противопоказано до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может проникать в грудное молоко и влиять на здоровье ребенка.

Способ применения и дозы

Препарат МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА принимают внутрь непрерывно в течение 91 дня по 1 таблетке в сутки в одно и то же время в порядке, указанном на упаковке (блистере).

Для достижения наибольшего контрацептивного эффекта препарат следует принимать в соответствии с рекомендациями и с интервалами, не превышающими 24 часа.

Начало приема препарата

Таблетки следует принимать каждый день с небольшим количеством жидкости. Одну оранжевую таблетку, содержащую левоноргестрел и этинилэстрадиол, принимают ежедневно в течение 84 дней, затем принимают по одной белой таблетке, содержащей этинилэстрадиол, в течение 7 дней, в этот период должно произойти менструальноподобное кровотечение «отмены».

Каждый последующий цикл приема препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА длительностью 91 день начинают без перерыва на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки, придерживаясь такого же порядка приема.

При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивных препаратов в предыдущем месяце.

Прием таблеток следует начинать 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.

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

Женщине следует начинать прием препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА на следующий день после приема последней таблетки с действующими веществами (последней таблетки, содержащей половые гормоны) применявшегося ранее КОК. В случае использования вагинального кольца или трансдермального пластыря женщине следует начинать принимать препарат в тот же день, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

При переходе с применения контрацептивов, содержащих только гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплантат), или с высвобождающего гестаген внутриматочного контрацептива.

Можно перейти с приема «мини-пили» на препарат МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА в любой день (без перерыва), с имплантата или внутриматочного контрацептива с гестагеном - в день его удаления, с инъекционной формы контрацептива - со дня, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

После аборта в I триместре беременности.

Можно начать прием препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА немедленно - в день аборта. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительной контрацепции.

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

Начинать прием препарата 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 использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако при половом контакте до начала приема препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА следует исключить беременность перед началом приема препарата или необходимо дождаться первой менструации.

Прием пропущенных таблеток

Надежность препарата может снизиться в случае, если женщина забыла принять оранжевую таблетку (содержащую левоноргестрел+этинилэстрадиол), и особенно в случае, если женщина забыла принять первые таблетки из блистера.

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

Если пропуск в приеме одной или нескольких оранжевых таблеток составил **более 12 часов**, контрацептивная защита может быть снижена.

При этом следует руководствоваться следующими двумя основными правилами:

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

Соответственно, могут быть даны следующие рекомендации, если опоздание в приеме таблеток превышает 12 часов:

Пропущен прием оранжевых таблеток, содержащих левоноргестрел+этинилэстрадиол

- *Неделя 1 (День 1- День 7)*

В случае пропуска приема одной или более таблеток в течение первой недели риск наступления беременности увеличивается, поскольку для подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции требуется 7 дней непрерывного приема таблеток.

В случае если пропущен прием одной оранжевой таблетки, необходимо принять пропущенную оранжевую таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время.

В случае если пропущен прием двух оранжевых таблеток, женщине необходимо принять две таблетки в тот день, в который она вспомнила о пропуске, и еще две на следующий день. Последующие таблетки принимают в обычное время. В течение 7 дней следует пользоваться дополнительными барьерными методами контрацепции (например, презервативом).

В случае если пропущен прием 3 оранжевых таблеток, их не принимают, а последующие таблетки принимают в обычное время согласно указаниям на упаковке. В течение следующей недели после пропуска таблеток у женщины может начаться кровотечение «отмены». В любом случае 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.

- *Неделя 2 - 12 (День 8 - День 84)*

Одну пропущенную оранжевую таблетку следует принять как можно скорее, даже если при этом придется принять две таблетки одновременно. Последующие таблетки принимают в обычное время. Применение дополнительных способов контрацепции не требуется.

В случае если пропущен прием двух оранжевых таблеток, женщине необходимо принять две таблетки в тот день, в который она вспомнила о пропуске, и еще две на следующий день. Последующие таблетки принимают в обычное время. В течение 7 дней следует пользоваться дополнительными барьерными методами контрацепции (например, презервативом).

В случае если пропущен прием 3 оранжевых таблеток, их не принимают, а последующие таблетки принимают в обычное время согласно указаниям на упаковке. В течение

следующей недели после пропуска таблеток у женщины может начаться кровотечение «отмены».

В течение 7 дней следует пользоваться дополнительными барьерными методами контрацепции.

Пропущен прием белых таблеток, содержащих этинилэстрадиол (Неделя 13)

Таблетки, которые женщина забыла принять, следует пропустить. Последующие таблетки необходимо принимать в обычное время, до окончания упаковки. Дополнительные способы контрацепции не требуются.

Если у женщины не было кровотечения «отмены» в течение 13-ой недели (при приеме белых таблеток, содержащих этинилэстрадиол), следует исключить возможность беременности прежде, чем начинать новый 91-дневный курс приема препарата.

Рекомендации в случае желудочно-кишечных расстройств

В случае возникновения серьезных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (например, рвоты или диареи в период до 3-4 часов после приема таблеток) всасывание препарата может быть неполным, и может потребоваться применение дополнительных способов контрацепции.

В этих случаях следует ориентироваться на вышеизложенные рекомендации при пропуске таблеток.

Применение препарата в особых клинических группах

У девочек-подростков

Отсутствуют данные по эффективности и безопасности применения препарата у девочек-подростков в возрасте младше 18 лет.

У пожилых

Препарат противопоказан после наступления менопаузы.

Применение препарата у пациенток с нарушением функции печени

Прием препарата противопоказан женщинам с острыми и тяжелыми заболеваниями печени до нормализации показателей функции печени.

Побочное действие

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) в клинических исследованиях препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА, связанными с применением препарата, были: головная боль, ациклические и/или обильные маточные кровотечения, болезненные менструальноподобные кровянистые выделения/кровотечения, тошнота и/или рвота и боль в спине.

Частота возникновения НР определяется следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1,000 до <1/100); редко (≥1/1,0000 до <1/1000); очень редко (<1/10,000); неизвестно (невозможно оценить на основании доступных данных).

Системно-органный класс согласно медицинскому словарю терминологии регулятивной деятельности (частота)	**НР**
Нарушения со стороны иммунной системы	
Неизвестно	Гиперчувствительность
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Нечасто	Инсулинорезистентность
Нарушения психики	
Часто Нечасто	Перепады настроения, снижение либидо, депрессия; Ухудшение течения депрессии, подавленное настроение, бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто Нечасто Неизвестно	Головная боль, мигрень[1] Головокружение Потеря сознания
Нарушения со стороны сосудов	
Нечасто Редко	Повышение артериального давления, ухудшение течения артериальной гипертензии Артериальная тромбоэмболия Венозная тромбоэмболия
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Редко	Тромбоз и эмболия сосудов легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто Нечасто	Тошнота, боль в области живота[2] Рвота, усугубление тошноты, холецистит, холелитиаз
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто Редко Неизвестно	Акне Гиперпигментация Алопеция
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Нечасто Неизвестно	Периферические отеки, боль в спине, мышечные спазмы, артралгия, тугоподвижность суставов, миалгия, боль в шее Боль в конечностях
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	
Очень часто Часто	Метроррагия Болезненные менструальноподобные кровянистые выделения/кровотечения, чувствительность молочных желез
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Нечасто Неизвестно	Недомогание, усталость, боль в груди Периферические отеки
Лабораторные и инструментальные данные	

Часто Нечасто	Увеличение массы тела Повышение артериального давления, повышение уровня липидов

[1] включая ухудшение течения мигрени и мигрень с аурой

[2] включая вздутие живота, боли в верхнем и нижнем отделе живота

Описание отдельных нежелательных реакций

У женщин, применяющих КОК, существует повышенный риск развития артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, включая инфаркт миокарда, инсульт, венозный тромбоз и эмболию сосудов легких (см. раздел «Особые указания»).

Как и при приеме других КОК, возможно развитие следующих серьезных НР у женщин (см. раздел «Особые указания»):

- венозная тромбоэмболия;
- артериальная тромбоэмболия;
- повышение артериального давления;
- опухоли печени;
- депрессия;
- возникновение или ухудшение состояний, зависимость которых от приема пероральных контрацептивных препаратов не подтверждена: мигрень, холестатическая желтуха;
- хлоазма;
- острое или хроническое нарушение функции печени может вызвать необходимость отмены перорального контрацептивного препарата до нормализации показателей функциональных проб печени;
- у женщин с наследственным ангионевротическим отеком эстрогены могут спровоцировать или усиливать симптомы заболевания.

Передозировка

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

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Специфического антидота нет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие пероральных контрацептивных препаратов с другими лекарственными средствами может привести к «прорывным» кровотечениям и/или снижению контрацептивной надежности.

Взаимодействия, приводящие к снижению эффективности препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА

Влияние на печеночный метаболизм

Применение препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени, может привести к возрастанию клиренса половых гормонов, что, в свою очередь, может привести к «прорывным» кровотечениям или снижению надежности контрацепции. К таким лекарственным средствам относятся: фенитоин, бозентан, вемурафениб, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, рифабутин. К этому также может привести применение окскарбазепина, топирамата, фелбамата, гризеофульвина и препаратов, содержащих зверобой продырявленный. Максимальная индукция ферментов достигается через 10 дней и продолжается в течение 4 недель после окончания применения препаратов-индукторов.

Во время приема препаратов, влияющих на микросомальные ферменты печени, и в течение 28 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Женщинам, проходящим краткосрочный курс лечения каким-либо из вышеуказанных препаратов, за исключением рифампицина, следует временно использовать барьерный метод контрацепции в дополнение к пероральному контрацептивному препарату, т.е. во время применения сопутствующей терапии и в течение 7 дней после ее завершения.

Женщинам, принимающим рифампицин и гризеофульвин, следует использовать барьерный метод контрацепции в дополнение к пероральному контрацептивному препарату во время приема рифампицина и в течение 28 дней после его отмены.

Женщинам, проходящим длительный курс лечения препаратами, содержащими действующие вещества, индуцирующие микросомальные ферменты печени, рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции.

Влияние на кишечно-печеночную рециркуляцию

Некоторые антибиотики (например, пенициллины и тетрациклин) могут снижать кишечно-печеночную циркуляцию эстрогенов, тем самым понижая концентрацию этинилэстрадиола.

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

Женщинам, проходящим курс заместительной терапии гормонами щитовидной железы, может понадобиться увеличение дозы препарата гормона щитовидной железы,

поскольку концентрация глобулина, связывающего гормоны щитовидной железы, в плазме крови увеличивается при приеме перорального контрацептивного препарата.

При совместном применении с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, с рибавирином или без него, может увеличиваться риск повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»), поэтому женщины, принимающие препарат МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА, должны быть переведены на альтернативный метод контрацепции (например, контрацептивы, содержащие только прогестаген или негормональные методы контрацепции) до начала применения вышеуказанных препаратов. Применение препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА можно возобновить через 2 недели после завершения лечения вышеперечисленными препаратами.

Вещества, снижающие клиренс препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА

Совместное применение аторвастатина и некоторых КОК, содержащих этинилэстрадиол, увеличивает концентрацию этинилэстрадиола в плазме примерно на 20 %. Аскорбиновая кислота и парацетамол могут увеличивать концентрацию этинилэстрадиола в плазме возможно путем ингибирования конъюгации.

Ингибиторы CYP3A4, такие как, азольные антимикотики (например, интраконазол, кетоконазол), могут увеличивать концентрации эстрогена или прогестагена, или их обоих в плазме.

Вещества с различным влиянием на клиренс препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА

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

Особые указания

Если какие-либо из состояний, заболеваний и факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КОК в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. При утяжелении, усилении или при первом проявлении факторов риска может потребоваться отмена препарата.

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 и ТЭЛА, инфаркт миокарда,

цереброваскулярные нарушения). Данные заболевания отмечаются редко. Риск развития ВТЭ максимален в первый год приема таких препаратов. Этот повышенный риск присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев.

Повышенный риск присутствует и в случае возобновления применения КОК после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более. Общий риск ВТЭ у женщин, принимающих низкодозированные КОК (менее 0,05 мг этинилэстрадиола), в два-три раза выше, чем у женщин, не принимающих КОК, тем не менее, этот риск остается более низким в сравнении с риском ВТЭ при беременности и в послеродовом периоде.

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

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 осложнений (например, инфекция 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 комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол 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 (в случае предполагаемого наличия 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 четыре недели до нее) и не возобновлять его в течение двух недель после окончания иммобилизации.

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 серповидно-клеточной 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 «польза-риск» следует учитывать, что терапия данных состояний/заболеваний может снизить связанный с ними риск развития тромбоэмболических осложнений.

Опухоли

Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки (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). Наиболее существенным фактором риска РШМ матки является персистирующая папилломавирусная инфекция.

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы (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 числа диагнозов РМЖ у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Взаимосвязь между развитием РМЖ и приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть обусловлено не только более ранней диагностикой РМЖ у женщин, применяющих КОК, но и биологическим действием половых гормонов или сочетанием этих двух факторов. У женщин, когда-либо применявших КОК, выявляются более ранние стадии РМЖ, чем у женщин, никогда их не применявших.

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

Другие состояния

У женщин с гипертриглицеридемией (или наличием этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КОК.

Несмотря на то, что небольшое повышение артериального давления (АД) было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимая артериальная гипертензия отмечалась редко. Тем не менее, если во время приема КОК развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, прием препарата следует прекратить и начать 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 при беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; СКВ; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом.

Были получены сообщения об ухудшении течения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита во время приема КОК.

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

При острых или хронических нарушениях функции печени может потребоваться отмена препарата до нормализации показателей функциональных проб печени. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые при беременности или предыдущем приеме 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 не требуется. Тем не менее, женщинам с сахарным диабетом необходим тщательный контроль концентрации глюкозы в крови во время применения препарата.

При применении препарата возможно развитие хлоазмы, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема

КОК должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может быть снижена при пропуске таблеток, рвоте и диарее или в результате лекарственного взаимодействия с сопутствующими препаратами.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное общемедицинское (включая измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, определение индекса массы тела) и гинекологическое обследования, включая обследование молочных желез и цитологическое исследование соскоба с шейки матки (тест по Папаниколау), исключить беременность. Объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется индивидуально. Обычно контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в 6 месяцев.

Женщина должна быть информирована о том, что препарат МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА не предохраняет от ВИЧ-инфекции (синдром приобретенного иммунодефицита - СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Влияние на менструальный цикл

На фоне применения КОК могут отмечаться нерегулярные (ациклические) кровотечения («мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых 3 месяцев применения. Поэтому оценку любых нерегулярных кровотечений следует проводить только после периода адаптации, составляющего приблизительно 3 цикла.

В ходе клинических исследований препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА запланированное менструальноподобное кровотечение (кровотечение «отмены») и/или появление «мажущих» кровянистых выделений оставалось относительно постоянным, длилось в среднем три дня в течение каждого цикла длительностью 91 день. Частота незапланированных кровотечений «отмены» и незапланированных «мажущих» кровянистых выделений снижалась в течение цикла длительностью 91 день. Женщину следует предупредить, что в случае появления «мажущих» кровянистых выделений или появления незапланированного кровотечения следует по-прежнему придерживаться того же режима приема препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА. Если кровотечение постоянное или длится слишком долго, женщине следует обратиться к врачу.

Если у женщины не было кровотечения «отмены» в течение 13-ой недели (при приеме белых таблеток, содержащих этинилэстрадиол), следует исключить возможность беременности.

Влияние на показатели лабораторных тестов

Прием КОК может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, концентрацию транспортных белков в плазме, показатели углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений.

Повышение активности АЛТ

В клинических исследованиях у пациенток, получавших лечение по поводу вирусного гепатита С препаратами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него, наблюдалось повышение активности АЛТ более чем в 5 раз превышающее верхнюю границу нормы и значительно чаще происходившее у женщин, принимавших препараты содержащие этинилэстрадиол, такие как КОК (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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. также «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

• Если ожидается длительная иммобилизация (например, на нижнюю конечность наложен гипс), планируется госпитализация или операция (по крайней мере, за 4-6 недель до предполагаемой операции).

• Необычно сильное кровотечение из влагалища.

• Пропущена таблетка в первую неделю приёма упаковки и имелся половой контакт за семь или менее дней до этого.

• Отсутствие очередного менструальноподобного кровотечения два раза подряд или подозрение на беременность (не следует начинать приём таблеток из следующей упаковки до консультации с врачом).

Женщина должна прекратить приём таблеток и немедленно проконсультироваться с врачом, если имеются возможные признаки тромбоза, инфаркта миокарда или инсульта (см. раздел «Особые указания»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не выявлено влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 0,1 мг + 0,02 мг и 0,01 мг.

2 блистера из ПВХ/ТЭ/ПВДХ/Алюминиевой фольги по 28 таблеток левоноргестрела и этинилэстрадиола и 1 блистер из ПВХ/ТЭ/ПВДХ/Алюминиевой фольги по 28 таблеток левоноргестрела и этинилэстрадиола и 7 таблеток этинилэстрадиола, плотнооблегаемые картонным блистеродержателем, вместе с адсорбентом в пакет из фольги. 1 пакет из фольги вместе с инструкцией по применению и карточкой с наклейками в картонную пачку.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель:

Тева Оперейшнс Поланд Сп. з о.о.,

ул. Могильска 80, 31-546 Краков, Польша

Организация, принимающая претензии потребителей:

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

тел. +7 (495) 644-22-34; факс +7 (495) 644-22-35/36

Менеджер по регистрации И.Д. Давыдова