МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бесамэль

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Бесамэль

Группировочное наименование: ципротерон+этинилэстрадиол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующие вещества: ципротерона ацетат 2,00 мг, этинилэстрадиол 0,035 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 55,00 мг, крахмал кукурузный 13,315 мг, кремния диоксид коллоидный 0,80 мг, краситель бриллиантовый голубой (Е133) 0,05 мг, повидон-К30 2,00 мг, тальк 1,20 мг, магния стеарат 0,60 мг;

пленочная оболочка: гипромеллоза-2910 1,35 мг, макрогол-6000 0,30 мг, тальк 0,40 мг, титана диоксид (Е171) 0,10 мг, краситель бриллиантовый голубой (Е133) 0,10 мг.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с риской на одной стороне и гладкие на другой.

Фармакотерапевтическая группа: (антиандроген + эстроген)

Код АТХ: G03HB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ципротерона ацетат и этинилэстрадиол, входящие в состав препарата Бесамэль, оказывают благоприятный эффект на симптомы гиперандрогении: ципротерона ацетат является конкурентным антагонистом рецепторов андрогенов, подавляет синтез андрогенов в клетках-мишенях и уменьшает их концентрацию в крови посредством антигонадотропного эффекта, который усиливается благодаря этинилэстрадиолу. Этинилэстрадиол также стимулирует синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), благодаря чему снижается концентрация свободных, биологически активных андрогенов в кровяном русле.

На фоне приема комбинации ципротерона и этинилэстрадиола снижается усиленная деятельность сальных желез, которая играет важную роль в возникновении угрей и

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005575-020619
СОГЛАСОВАНО

себореи. Через 3-4 месяца терапии наблюдается исчезновение угревой сыпи. Чрезмерная жирность волос и кожи исчезает еще раньше. Терапия комбинации ципротерона и этинилэстрадиола уменьшает клинические проявления легких форм гирсутизма (в частности, повышенный рост волос на лице); однако эффект от лечения следует ожидать только после нескольких месяцев применения.

Контрацептивное действие комбинации ципротерона и этинилэстрадиола основано на взаимодействии нескольких факторов, наиболее важным из которых является подавление овуляции и повышение вязкости секрета шейки матки, что затрудняет проникновение сперматозоидов в полость матки. В дополнение к контрацептивному эффекту комбинация антиандроген + эстроген обладает, при учете возможных нежелательных явлений (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания»), рядом положительных свойств: цикл становится более регулярным, уменьшаются болезненность и интенсивность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск дефицита железа в организме женщин.

Фармакокинетика

- Ципротерона ацетат

Абсорбция. При приеме внутрь ципротерона ацетат быстро и полностью абсорбируется. Максимальная концентрация (C_{max}) ципротерона ацетата в плазме крови, равная 15 нг/мл, достигается через 1,6 часа. Абсолютная биодоступность ципротерона ацетата составляет около 88%.

Распределение. Ципротерона ацетат связывается исключительно с альбумином плазмы крови. В свободном виде находится только около 3,5-4 % от общей концентрации ципротерона ацетата в плазме крови. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание ципротерона ацетата белками плазмы. Кажущийся объем распределения составляет 986±437 л.

Метаболизм. Ципротерона ацетат почти полностью метаболизируется. Главный метаболит в плазме крови человека, 15β-гидроксиципротерон ацетат, образуется с участием изофермента CYP3A4 системы цитохром Р450. Скорость клиренса из плазмы крови составляет около 3,6 мл/мин/кг.

Выведение. Уменьшение концентрации ципротерона ацетата в плазме крови происходит в две фазы, которые характеризуются периодом полувыведения около 0,8 часа и около 2,3 суток, соответственно. Некоторая часть дозы выводится в неизмененном виде. Большая часть дозы экскретируется в виде метаболитов почками и через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) в соотношении 3:7. Метаболиты из плазмы крови элиминируются с периодом полувыведения около 1,7 суток.

Равновесная концентрация. На фармакокинетику ципротерона ацетата не влияет концентрация ГСПГ в плазме крови. При ежедневном приеме препарата концентрация вещества в плазме крови увеличивается примерно в 2,5 раза, достигая равновесной концентрации во второй половине цикла приема препарата.

Курение не оказывает влияния на фармакокинетику ципротерона ацетата.

- Этинилэстрадиол

Абсорбция. После приёма внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови, равная примерно 80 пг/мл, достигается за 1,7 ч. Во время всасывания и «первичного прохождения» через печень этинилэстрадиол метаболизируется, в результате чего его биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 45 % при высокой межиндивидуальной вариабельности от 20 до 65 %.

Распределение. Этинилэстрадиол практически полностью (приблизительно 98%), хотя и неспецифично, связывается альбумином. Этинилэстрадиол индуцирует повышение концентрации ГСПГ в плазме крови. Кажущийся объем распределения этинилэстрадиола составляет 5 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 глюкуроновой и серной кислотой или в виде глюкуронидов и сульфатов. Скорость клиренса из плазмы крови составляет 5 мл/мин/кг.

Выведение. Уменьшение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови носит двухфазный характер: первая фаза характеризуется периодом полувыведения 1-2 часа, вторая — около 20 часов. В неизмененном виде из организма не выводится. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и через ЖКТ в соотношении 4:6 с периодом полувыведения около 24 ч.

Равновесная концентрация. Равновесная концентрация достигается во второй половине цикла приема препарата, когда концентрация этинилэстрадиола в плазме крови повышается на 30-40 % по сравнению с применением разовой дозы.

Показания к применению

Лечение андрогензависимых форм акне средней степени тяжести и тяжелой степени (с себореей или без себореи) и /или гирсутизма у женщин репродуктивного возраста;

Для лечения акне ципротерона ацетат и этинилэстрадиол следует применять только при неэффективности местной терапии или применения системных антибиотиков.

Так как препарат обладает контрацептивным эффектом, он не должен применяться в сочетании с другими гормональными контрацептивными средствами.

Противопоказания

- Препарат Бесамэль противопоказан при наличии какого-либо из 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.
- 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 выраженного или множественных факторов высокого 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:

  - неконтролируемая артериальная гипертензия;

  -сахарный диабет с диабетической ангиопатией;

  -тяжелая дислипопротеинемия.
- Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в анамнезе.
- Острые и тяжелые заболевания печени (включая нарушения экскреторной системы, такие как синдромы Дубина-Джонсона и Ротора) до нормализации показателей функции печени.
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.

- Выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них.
- Кровотечение из половых путей неясной этиологии.
- Наличие в анамнезе во время предшествующей беременности идиопатической желтухи и/или сильного зуда, связанного с холестазом; отосклероза с ухудшением слуха; герпеса.
- Серповидно-клеточная анемия.
- Совместное применение с другими гормональными контрацептивными препаратами.
- Беременность (в том числе предполагаемая).
- Период грудного вскармливания.
- Гиперчувствительность к ципротерону и/или этинилэстрадиолу, и/или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия, содержащими омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир или комбинацию этих веществ.

Препарат Бесамэль не предназначен для применения у мужчин.

Если какие-либо из этих заболеваний/состояний или факторов риска появляются впервые на фоне применения препарата, прием препарата следует немедленно прекратить.

С осторожностью

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

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение; тромбозы и тромбоэмболии, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого - либо из ближайших родственников; ожирение; дислипопротеинемия; контролируемая артериальная гипертензия; мигрень без очаговой неврологической симптоматики; неосложненные заболевания клапанов сердца;

- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени легкой и средней степени тяжести при нормальных показателях функциональных проб печени;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, заболевания желчного пузыря, порфирия, хорея Сиденгама).

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Препарат Бесамэль противопоказан во время беременности.

Если беременность выявляется во время приема препарата Бесамэль, прием препарата должен быть немедленно прекращен. Обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска пороков развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны до беременности, или при случайном приеме препаратов, содержащих половые гормоны, в ранние сроки беременности.

Ципротерона ацетат проникает в грудное молоко, поэтому применение препарата Бесамель противопоказано в период грудного вскармливания. Около 0,2 % от полученной матерью суточной дозы ципротерона ацетата попадает с молоком ребенку, находящемуся на грудном вскармливании, что соответствует дозе около 1 мкг/кг. 0,02 % от полученной матерью суточной дозы этинилэстрадиола может попадать с молоком ребенку, находящемуся на грудном вскарливании.

Способ применения и дозы

Препарат Бесамэль не следует применять только с целью контрацепции. С целью контрацепции препарат можно применять только у женщин с андрогензависимыми заболеваниями (с акне, с себореей или без себореи и/или гирсутизмом).

Для достижения терапевтического эффекта и обеспечения необходимой контрацепции препарат Бесамэль следует принимать регулярно. Если до начала приема препарата Бесамэль применялся какой-либо гормональный контрацептивный препарат, его прием должен быть прекращен. Режим дозирования препарата Бесамэль совпадает с режимом дозирования большинства комбинированных пероральных контрацептивов (КОК). Таким образом, на прием препарата Бесамэль распространяются правила приема других КОК. Нерегулярный прием препарата Бесамэль может приводить к ациклическим

кровотечениям, снижению терапевтического эффекта и контрацептивной эффективности. При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение года применения контрацептива) составляет примерно 1.

Календарная упаковка препарата Бесамэль содержит 21 таблетку. Таблетки препарата Бесамэль следует принимать внутрь по одной каждый день в течение 21 дня примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды. Каждую таблетку необходимо принимать в соответствующий день недели, указанный на упаковке, следуя стрелкам. Прием таблеток из следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва в приеме таблеток, во время которого обычно имеет место кровотечение «отмены». Кровотечение, как правило, начинается на 2-3 день после приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки.

Как начать прием препарата Бесамэль

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

Прием препарата Бесамэль начинается в первый день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения). Действие препарата Бесамэль начнется сразу после приема первой таблетки, при этом нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных методов.

Допускается начало приема на 2-5 день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата.

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

Предпочтительно начинать прием препарата Бесамэль на следующий день после приема последней активной (содержащей гормоны) таблетки из текущей упаковки КОК (т.е. без перерыва в приеме). Также можно начинать прием позже, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней неактивной таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). Приём препарата Бесамэль следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

- *При переходе с контрацептивных препаратов, содержащих только гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплантат) или с внутриматочной терапевтической системы с высвобождением гестагена*

Перейти с «мини-пили» на препарат Бесамэль можно в любой день (без перерыва), с имплантата или внутриматочного контрацептива с гестагеном - в день его удаления, с инъекционной формы - в день, 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 том числе самопроизвольного) в первом триместре беременности*

Начинать прием препарата можно немедленно. При соблюдении этого условия дополнительной контрацепции не требуется.

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

Начинать прием препарата рекомендуется на 21-28 день после родов (при отсутствии грудного вскармливания), прерывания беременности во втором триместре. 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 Бесамэль, необходимо исключить беременность или дождаться первой менструации.

Прием пропущенных таблеток

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 опоздание в приеме таблеток составило более 12 часов, контрацептивная защита может снижаться. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе пропуск к 7-дневному перерыву в приеме таблеток, тем выше вероятность беременности.

- При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами: Прием препарата никогда не должен быть прерван более чем на 7 дней.
- 7 дней непрерывного приема таблеток требуется для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

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

• *Первая неделя приема препарата*

Принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующую таблетку необходимо принять в обычное время. В течение последующих 7

дней дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции (например, презерватив). Если половой контакт имел место в течение 7 дней перед пропуском таблетки, необходимо учесть возможность наступления беременности.

- *Вторая неделя приема препарата*

Принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующую таблетку необходимо принять в обычное время. Если женщина принимала таблетки правильно в течение предшествующих 7 дней, нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение последующих 7 дней.

- *Третья неделя приема препарата*

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

- 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 пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся таблетки из текущей упаковки. Прием таблеток из следующей упаковки следует начинать сразу же без обычного 7-дневного перерыва. Кровотечение «отмены» маловероятно, пока не закончатся таблетки из второй упаковки, но могут отмечаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения в дни приема препарата.
2. Можно также прервать прием таблеток из текущей упаковки, сделать перерыв на 7 или менее дней (включая дни пропуска таблеток), после чего начинать прием таблеток из новой упаковки.

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

Допускается прием не более двух таблеток в один день.

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

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

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

Длительность применения препарата

Продолжительность приема препарата Бесамэль для лечения андрогензависимых заболеваний (таких как акне, себорея, гирсутизм) зависит от тяжести симптомов андрогенизации и ответа на лечение. В основном, длительность терапии составляет несколько месяцев. Время от начала терапии до облегчения симптомов заболевания составляет не менее трех месяцев. Терапия акне и себореи обычно требует более короткого курса, чем лечение гирсутизма. Потребность в необходимости продолжения терапии должна периодически оцениваться лечащим врачом (не реже 1 раза в 3 месяца). Рекомендуется продолжение терапии в течение 3-4 циклов после полного исчезновения симптомов.

В случае неэффективности или недостаточного эффекта от проводимой терапии:

- при акне тяжелой степени или себореи в течение не менее 6 месяцев или более;
- при гирсутизме в течение не менее 12 месяцев следует пересмотреть подход к терапии.

В случае рецидива симптомов заболевания через несколько недель или месяцев после прекращения приема препарата терапия может быть возобновлена. В случае возобновления приема препарата (после четырехнедельного перерыва и более) следует учитывать повышенный риск ВТЭ. Применение препарата Бесамэль возможно не ранее, чем через 6 месяцев после излечения вирусного гепатита и нормализации функциональных показателей печени»

Прекращение приема препарата Бесамэль

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

Дополнительная информация для некоторых групп пациентов

У девочек-подростков

Препарат Бесамэль показан только после наступления менархе (установления менструального цикла).

Пациентки в постменопаузе

Не применимо. Препарат Бесамэль не показан после наступления менопаузы.

Пациентки с нарушениями функции печени

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

Пациентки с нарушениями функции почек

Препарат Бесамэль специально не изучался у пациенток с нарушениями функции почек. Имеющиеся данные не дают основания для коррекции режима дозирования у таких пациенток.

Побочное действие

На фоне приема комбинации ципротерон+этинилэстрадиол существует повышенный риск тромбоэмболических осложнений.

Нежелательные реакции (НР), о которых сообщалось при приеме комбинации ципротерон+этинилэстрадиол, связь которых с приемом не подтверждена и не опровергнута.

Системно-органные классы	Частота НР			
	Часто (≥1/100 и <1/10)	Нечасто (≥1/1000 и <1/100)	Редко (≥1/10000 и <1/1000)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Задержка жидкости		
Нарушения психики	Депрессивное настроение, перепады настроения	Изменение либидо		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Мигрень		
Нарушения со стороны органа			Непереносимость контактных	

зрения			линз	
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	Боль в молочных железах, Болезненность, нагрубание молочных желез, Ациклические кровянистые выделения/кровотечения	Увеличение молочных желез	Выделения из влагалища, выделения из молочных желез	
Общие расстройства	Увеличение массы тела		Снижение массы тела	
Нарушения со стороны сосудов			Тромбозы и тромбоэмболии	Повышение артериального давления

В ходе постмаркетинговых исследований сообщалось о болезненных менструальноподобных кровотечениях и об отсутствии менструальноподобных кровотечений, частоту которых оценить не удалось.

При приеме препарата могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения и/или прорывные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Сообщалось о следующих серьезных НР у женщин, принимавших комбинацию ципротерон + этинилэстрадиол:

- Венозные тромбоэмболические нарушения;
- Артериальные тромбоэмболические нарушения;
- Цереброваскулярные нарушения;
- Повышение артериального давления;
- Гипертриглицеридемия;
-Нарушения толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность;

- Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные). Нарушение функциональных показателей печени;

- Хлоазма;

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызывать или усиливать симптомы ангионевротического отека.

Наступление или ухудшение состояний, для которых связь с применением КОК не является неоспоримой: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; образование камней желчного пузыря; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико- уремический синдром; хорея Сиденгама; гестационный герпес; потеря слуха, связанная с отосклерозом; болезнь Крона; язвенный колит; рак шейки матки.

Частота диагностирования рака молочной железы (РМЖ) у женщин, применяющих КОК, повышена незначительно. РМЖ редко наблюдается у женщин до 40 лет, превышение частоты незначительно по отношению к общему риску возникновения рака молочной железы. Причинно-следственная связь возникновения РМЖ с применением КОК не установлена.

Сообщалось о случаях ухудшения течения эндогенной депрессии и эпилепсии на фоне приема КОК.

Влияние на нормальные показатели клинической химии

Увеличение СОЭ (скорости оседания эритроцитов) может наблюдаться без наличия какого-либо заболевания. Сообщалось о повышении концентрации железа и сывороточного железа в плазме крови, а также о повышении активности щелочной фосфатазы лейкоцитов.

В редких случаях могут возникать нарушения метаболизма фолиевой кислоты и триптофана.

Передозировка

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось. На основании обобщенного опыта применения КОК *симптомы, которые могут отмечаться при передозировке:* тошнота, рвота, «мажущие» кровянистые выделения из влагалища.

Лечение: специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на комбинацию ципротерон+этинилэстрадиол

При одновременном применении с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, может увеличиваться клиренс половых гормонов,

что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта препарата.

Женщинам, получающим лечение препаратами-индукторами микросомальных ферментов в дополнение к препарату Бесамэль, рекомендуется временно использовать барьерный метод контрацепции или выбрать альтернативный негормональный метод контрацепции. 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 таблетки препарата из текущей упаковки, следует начинать прием таблеток из новой упаковки без обычного 7-дневного перерыва.

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 рекомендуется использовать другой адекватный негормональный метод контрацепции.

Вещества, увеличивающие клиренс комбинации ципротерон + этинилэстрадиол (ослабляющие эффективность путем индукции ферментов):

фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой продырявленный.

Вещества с различным влиянием на клиренс комбинации ципротерон+этинилэстрадиол

При совместном применении комбинации ципротерон+этинилэстрадиол многие ингибиторы протеазы 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.

Влияние комбинации ципротерон+этинилэстрадиол на другие лекарственные препараты

Комбинации эстрогена и прогестагена (к которым относится препарат ципротерон+этинилэстрадиол) могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорина) или снижению (например, ламотриджина) их концентрации в плазме крови и тканях.

Фармакодинамическое взаимодействие

Было показано, что совместное применение этинилэстрадиолсодержащих препаратов и противовирусных препаратов прямого действия, содержащих омбитасвир, паритапревир,

ритонавир или дасабувир с рибавирином или без него, ассоциируется с повышением концентрации АЛТ более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы у здоровых и инфицированных вирусом гепатита С женщин.

Особые указания

Препарат Бесамэль не следует применять только с целью контрацепции. С целью контрацепции препарат можно применять только у женщин с андрогензависимыми заболеваниями.

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 начала терапии препаратом. При утяжелении, усилении или при первом проявлении факторов риска женщине следует проконсультироваться со своим врачом для решения вопроса об отмене 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.

Результаты эпидемиологических исследований показали, что частота возникновения ВТЭ при применении комбинации ципротерон + этинилэстрадиол в 1,5 - 2 раза выше, чем при применении КОК, содержащих левоноргестрел, и может быть сопоставима с риском при применении КОК, содержащих дезогестрел, гестоден или дроспиренон. Наибольший риск развития ВТЭ наблюдается в первый год применения. Повышение риска развития этого осложнения наблюдается и при возобновлении применения после перерыва в 4 недели и более. ВТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу (в 1-2 % случаев).

Крайне редко при применении гормональных контрацептивов возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, сосудов мозга или сетчатки глаза.

Симптомы ВТЭ и АТЭ могут включать в себя следующие состояния: внезапная боль и/или отек нижней конечности, изменение окраски нижней конечности; внезапная интенсивная боль в груди с иррадиацией в левую руку или без; внезапная одышка, кашель, частичная или полная потеря зрения, диплопия; необычная тяжелая и длительная головная боль; нарушение речи или афазия, головокружение, коллапс с судорожным

приступом или без, слабость или выраженное онемение, которые внезапно появляются на одной стороне тела, двигательные расстройства, «острый живот».

Артериальная тромбоэмболия может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу.

Риск развития ВТЭ возрастает при наличии следующих факторов риска:

- возраст;
- ожирение (ИМТ более чем 30 кг/м^2);
- наличие 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);
- длительная иммобилизация, серьезное оперативное вмешательство, любая операция на нижних конечностях или обширная травма. В этих случаях следует прекратить прием препарата (как минимум за 4 недели до планового хирургического вмешательства) и возобновить его только через 2 недели после полного восстановления мобильности женщины;

Риск развития АТЭ возрастает при наличии следующих факторов риска:

- возраст;
- курение (риск увеличивается в большей степени у женщин старше 35 лет);
- дислипопротеинемия;
- ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2);
- артериальная гипертензия;
- мигрень;
- порок клапанов сердца;
- фибрилляция предсердий;
- наличие заболеваний 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).

Вероятно, что среди женщин, применяющих комбинацию ципротерон+ этинилэстрадиол могут быть пациентки с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с синдромом поликистозных яичников.

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. Связь с приемом КОК не доказана. Остается спорным вопрос, в какой степени эти находки связаны со скринингом патологии шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

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 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 может быть обусловлено не только более ранней диагностикой рака молочной железы 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 рака молочной железы, 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. Это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза в случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения.

Злокачественные опухоли могут оказаться жизнеугрожающими или привести к летальному исходу.

Другие состояния

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

Несмотря на то, что небольшое повышение артериального давления 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 артериального давления, следует отменить эти препараты и начать лечение артериальной гипертензии. Прием КОК может быть

продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения артериального давления.

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; холелитиаз; порфирия; СКВ; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона или язвенного колита на фоне применения 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 воздействия ультрафиолетового излучения.

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 тех пор, пока показатели функциональных проб печени не вернутся к норме. Рецидив холестатической желтухи, которая развивается впервые при беременности или во время предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КОК.

Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения режима дозирования гипогликемических средств у женщин с сахарным диабетом, применяющих низкодозированные КОК (содержащие менее 50 мкг этинилэстрадиола). Тем не менее, женщинам с сахарным диабетом необходим тщательный контроль концентрации глюкозы в плазме крови во время применения препарата.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может быть снижена при пропуске таблеток, желудочно-кишечных расстройствах или в результате лекарственного взаимодействия.

Влияние на менструальный цикл

На фоне применения КОК могут отмечаться нерегулярные (ациклические) 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.

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

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток может не развиться кровотечение «отмены». Если прием КОК проводился в соответствии с указаниями, то беременность маловероятна. Тем не менее, если до этого прием КОК проводился нерегулярно, или если отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», то до продолжения приема препарата необходимо исключить беременность.

Влияние на показатели лабораторных тестов

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

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 средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- В случае ожидаемой длительной иммобилизации, планируемого оперативного вмешательства или госпитализации или операции (по крайней мере за 4 недели до предполагаемой операции)
- Необычно сильное кровотечение из влагалища.
- Пропущен прием таблетки в первую неделю приема препарата и имелся половой контакт за 7 и менее дней до этого.
- Отсутствует очередное менструальноподобное кровотечение 2 раза подряд или при подозрении на беременность (не следует начинать прием таблеток из следующей упаковки до консультации с врачом).

В случае появления возможных признаков тромбоза женщина должна прекратить прием препарата и немедленно проконсультироваться с врачом.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения препарата Бесамэль необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное общемедицинское (включая измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, определение индекса массы тела) и гинекологическое обследование, включая обследование молочных желез и цитологическое исследование соскоба с шейки матки (тест по Папаниколау), исключить беременность. Кроме того, следует исключить

нарушения системы свертывания крови. 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 Бесамэль не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не выявлено влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг+0,035 мг.

По 21 таблетке в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги.

По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте, 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

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Горегаон (Ист), Мумбаи – 400063, Махараштра, Индия

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Sun House, Plot № 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai – 400063, Maharashtra, India

Производитель

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

Халол Барода Хайвэй, Халол - 389 350, Дист. Панчмахал, Гуджарат, Индия

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Halol Baroda Highway, Halol-389 350, Dist. Panchmahal, Gujarat, India

Организация, принимающая претензии потребителей

Представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

107023, Москва, ул. Электрозаводская, д. 27, стр. 8, ком. 29.

Тел.: 8(495)771-74-27.

Руководитель отдела регистрации ЛС Л.С. Туниева