МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-001278/08-160919
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР

Регистрационный номер: ЛСР-001278/08

Торговое наименование: МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР

Группировочное наименование: ципротерон+этинилэстрадиол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав

1 таблетка содержит: *действующие вещества* ципротерона ацетат микронизированный 2,000 мг, этинилэстрадиол микронизированный 0,035 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон К25, тальк, магния стеарат; *оболочка:* сахароза, кальция карбонат, тальк, титана диоксид, повидон К90, макрогол 6000, глицерол 85%, краситель железа оксид желтый, воск горный гликолевый.

Описание: желтые двояковыпуклые круглые таблетки, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: антиандроген+эстроген

Код АТХ: G03HB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ципротерона ацетат и этинилэстрадиол, входящие в состав препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР, 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 препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР снижается усиленная деятельность сальных желез, которая играет важную роль в возникновении угрей и себореи. Через 3-4 месяца терапии это обычно приводит к исчезновению имеющейся сыпи. Чрезмерная жирность волос и кожи исчезает еще раньше. Терапия препаратом МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР

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 препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР 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 эстроген/прогестаген обладает, при учете возможных нежелательных явлений (см. раздел «*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. После приема внутрь таблеток препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР максимальная концентрация (Cmax) 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 препарата 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 цитохрома P450. 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 дней 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 приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. Максимальная концентрация (Cmax) в плазме крови, равная примерно 80 пг/мл, достигается через 1,7 часа. 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 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 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 часов.

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 препарат МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР 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 МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР противопоказан при наличии какого-либо из заболеваний/состояний или факторов риска, перечисленных ниже.

- 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 вскармливая.
- Гиперчувствительность к ципротерону и/или этинилэстрадиолу, и/или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Непереносимость лактозы, сахарозы, дефицит лактазы, сахаразы/изомальтазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия, содержащими омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир или комбинацию этих веществ.

Препарат МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР не предназначен для применения у мужчин.

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

С осторожностью

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

- факторы риска развития тромбоза или тромбоэмболий: курение; тромбозы и тромбоэмболии, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения 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;

- 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 МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР противопоказан во время беременности.

Если беременность выявляется во время приема препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР, 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 МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР противопоказано в период грудного вскармливания. Около 0,2% от полученной матерью суточной дозы ципротерона ацетата может попадать 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 вскармливании.

Способ применения и дозы

Препарат МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР 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 следует принимать препарат МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР регулярно. Если до начала приема препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР применялся какой-либо гормональный контрацептивный препарат, его прием должен быть прекращен. Режим дозирования препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР совпадает с режимом дозирования большинства комбинированных пероральных контрацептивов (КОК). Таким образом, на прием препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР распространяются правила приема других КОК. Нерегулярный прием препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР 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.

Препарат МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР следует принимать внутрь по 1 таблетке в сутки, ежедневно 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 таблетки 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 начинать прием препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР

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

Прием препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР начинается в первый день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения). Действие препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР 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 контрацептивного пластыря)*

Предпочтительно начинать прием препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР на следующий день после приема последней 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 не содержащей гормоны таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке).

Начинать прием препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР следует после обычного перерыва в приеме содержащих гормоны таблеток в случае перехода с контрацептивных препаратов с пролонгированным режимом применения. Приём препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР 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 МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР 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) или прерывания беременности во втором триместре. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Если половой контакт имел место до начала приема препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР, 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 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). Следующая таблетка принимается 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). Следующая таблетка принимается в обычное время. Если женщина принимала таблетки 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 таблеток.
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 принимать 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

Продолжительность приема препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР 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 в течение не менее 6 месяцев или более терапии акне тяжелой степени или себореи, или в течение не менее 12 месяцев - терапии гирсутизма, следует пересмотреть подход к терапии данных заболеваний/состояний. 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 МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР возможно не ранее, чем через 6 месяцев после излечения вирусного гепатита и нормализации функциональных показателей печени.

Прекращение приема препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР

Прием препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР можно прекратить в любое время. Если женщина не планирует беременность, следует позаботиться о других методах контрацепции. Если

планируется беременность, следует просто прекратить прием препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР и подождать естественного менструального кровотечения.

Дополнительная информация для некоторых групп пациенток

У девочек-подростков

Препарат МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР показан только после наступления менархе (установления менструального цикла).

Пациентки в постменопаузе

Неприменимо. Препарат МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР не показан после наступления менопаузы.

Пациентки с нарушениями функции печени

Препарат МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР 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 МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР 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 развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

Нежелательные реакции (НР), о которых сообщалось при приеме комбинации ципротерон+этинилэстрадиол, связь которых с приемом не подтверждена и не опровергнута, представлены с указанием частоты их возникновения в соответствии с рекомендациями ВОЗ: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (невозможно оценить на основании доступных данных).

Система органов (MedDRA)	**Часто (≥1/100 до <1/10)**	**Нечасто (≥1/1000 до <1/100)**	**Редко (≥1/10000 до <1/1000)**	**Частота неизвестна**
Нарушения со стороны органа зрения			непереносимость контактных линз	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота, боль в животе	рвота, диарея		
Нарушения со стороны иммунной системы			реакции гиперчувствительности	
Общие	увеличение массы тела		снижение массы тела	

расстройства				
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		задержка жидкости		
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	мигрень		
Нарушения психики	подавленное настроение/ депрессия, перепады настроения	изменение либидо		
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	боль/болезненность в молочных железах, нагрубание молочных желез, ациклические кровянистые выделения/кровотечения	гипертрофия молочных желез	выделения из влагалища, выделения из молочных желез	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		сыпь, крапивница, хлоазма	узловатая эритема, многоформная эритема	
Нарушения со стороны сосудов			тромбозы и тромбоэмболии	повышение артериального давления

Описание отдельных нежелательных реакций

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);
- нарушения 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, повышение частоты незначительно по отношению к общему риску возникновения РМЖ. 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 показатели клинического и биохимического анализа крови, метаболизма

Увеличение СОЭ (скорости оседания эритроцитов) может наблюдаться без наличия какого-либо заболевания. Сообщалось о повышении концентрации меди 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

Симптомы: тошнота, рвота, кровотечение при отмене препарата.

Лечение симптоматическое. Специфического антидота нет.

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 МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР, 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 контрацептива, 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 окскарбамазепин, топиратам, 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 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

В клинических исследованиях было показано, что совместное применение этинилэстрадиолсодержащих препаратов с противовирусными препаратами прямого действия для терапии вирусного гепатита С, содержащими омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир или их комбинацию, ассоциируется с повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сравнении с верхней границей нормы у здоровых и инфицированных вирусом гепатита С женщинами. В связи с чем, женщины, получающие противовирусные препараты, должны быть переведены на альтернативный метод

контрацепции (контрацептивы, содержащие только прогестаген или негормональные методы контрацепции). Прием препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР можно возобновить только через 2 недели после завершения противовирусной терапии.

Особые указания

Препарат МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР 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. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих состояний, заболеваний или факторов риска, женщина должна 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 сопоставим 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 нижних конечностей, 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 с 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 с ИМТ более чем 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 (СПКЯ).

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 повышение риска связано 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 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. Его связь с 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. Это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза в случаях 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 (или наличием этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КОК.

Несмотря на то, что небольшое повышение артериального давления было описано у многих женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема КОК развивается стойкое, клинически значимое повышение артериального давления, следует прекратить прием комбинации ципротерон+этинилэстрадиол и провести терапию

артериальной гипертензии. Прием КОК может быть продолжен, если с помощью антигипертензивной терапии достигнуты нормальные значения артериального давления.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как во время 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; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

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

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

Хотя КОК могут оказывать влияние на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения режима дозирования гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом при приеме низкодозированных (содержащих менее 50 мкг этинилэстрадиола) КОК. 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 воздействия ультрафиолетового излучения.

Прием препарата следует немедленно прекратить при наступлении беременности, развитии мигренеподобных головных болей (если их не было ранее), появлении ранних признаков флебита или флеботромбоза (непривычные боли или вздутие вен на нижних конечностях), при появлении желтухи, нарушений зрения, цереброваскулярных расстройств, колющих болей неясной этиологии при дыхании или кашле, боли и чувства стеснения в грудной клетке, при повышении артериального давления.

Прием также прекращают за 3 месяца до планируемой беременности, за 6 недель до планируемого хирургического вмешательства и при длительной иммобилизации. При диарее и рвоте контрацептивный эффект снижается, поэтому, не прекращая приема препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР, необходимо использовать дополнительные негормональные методы контрацепции.

Подавленное настроение и депрессия являются известными нежелательными реакциями при использовании гормональных контрацептивов. Депрессия может быть серьезной и

является известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Женщинам следует рекомендовать обратиться к врачу в случае изменения настроения и появления симптомов депрессии, в том числе вскоре после начала приема препарата.

Лабораторные тесты

Прием КОК может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, содержание транспортных белков в плазме, показатели углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза.

Следует предупредить сотрудников лаборатории о приеме КОК.

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*»).

В связи с тем, что контрацептивное действие в полной мере проявляется к 14-ому дню от начала приема, в первые 2 недели рекомендуется дополнительно применять негормональные (барьерные) методы контрацепции. Препарат МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР не оказывает влияния на ход полового созревания в период формирования нормального менструального цикла. В случаях появления ациклических кровянистых выделений в течение первых 3-х недель гормональной контрацепции возможно продолжение приема препарата; как правило, кровянистые выделения прекращаются самостоятельно.

Влияние на менструальный цикл

На фоне приема КОК могут отмечаться нерегулярные (ациклические) кровянистые выделения/кровотечения из влагалища (мажущие кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться после периода адаптации, составляющего приблизительно три 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 комбинированные пероральные контрацептивы принимались согласно рекомендациям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не

менее, при нерегулярном применении КОК и отсутствии двух подряд кровотечений «отмены», прием препарата не может быть продолжен до исключения беременности.

Медицинские осмотры

Перед началом применения препарата МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР женщине рекомендуется пройти тщательное общемедицинское и гинекологическое обследование (включая обследование молочных желез и цитологическое исследование эпителия шейки матки), исключить беременность. Кроме того, следует исключить нарушения системы свертывания крови.

В случае длительного применения препарата необходимо регулярно (примерно каждые 6 месяцев) проводить контрольные обследования.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не выявлено.

Форма выпуска

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

По 21 таблетке в блистер из ПВХ/алюминиевой или ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги.

1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата

Плива Хрватска д.о.о., Республика Хорватия

Производитель

Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ,

Шлеебрюггенкамп 15, 48159 г. Мюнстер, Германия

Выпускающий контроль качества

Плива Хрватска д.о.о.

Прилаз баруна Филиповича 25, 10000 г. Загреб, Республика Хорватия

Организация, принимающая претензии потребителей

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

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес в интернете: www.teva.ru

Менеджер по регистрации И. Д. Давыдова