МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Изнель 30

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Изнель 30

Международное непатентованное или группировочное наименование:

дроспиренон+этинилэстрадиол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующие вещества: дроспиренон 3 мг, этинилэстрадиол 0,03 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 65,97 мг, крахмал кукурузный 15 мг, кроскармеллоза натрия 3,2 мг, крахмал прежелатинизированный 2,4 мг, магния стеарат 0,4 мг;

пленочная оболочка: опадрай желтый 03F82726 2,025 мг (гипромеллоза 60,0 %, титана диоксид 23,7 %, макрогол 10,0 %, тальк 5,0 %, краситель железа оксид желтый 1,3 %).

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «DR» на одной стороне и гладкие с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген)

Код АТХ: G03AA12

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005498-290419
СОГЛАСОВАНО

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Изнель 30 – это низкодозированный монофазный пероральный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат.

Контрацептивный эффект комбинированных пероральных контрацептивных препаратов (КОК) основан на взаимодействии различных факторов, наиболее важным из которых

являются подавление овуляции, повышение вязкости секрета шейки матки и изменения в эндометрии.

При правильном применении препарата Изнель 30 индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

У женщин, принимающих (КОК), менструальный цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструальноподобные кровотечения, уменьшается интенсивность и продолжительность кровотечения, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Так же имеются данные о снижение риска развития рака эндометрия и рака яичников при приеме КОК.

Дроспиренон, входящий в состав препарата Изнель 30, обладает антиминералокортикоидной активностью и способен предупреждать увеличение массы тела и появление других симптомов (например, отеков), связанных с эстрогензависимой задержкой жидкости.

Дроспиренон оказывает положительное воздействие на предменструальный синдром.

В сочетании с этинилэстрадиолом дроспиренон демонстрирует благоприятный эффект на липидный профиль, характеризующийся повышением липопротеидов высокой плотности.

Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению угрей (акне), жирности кожи и волос (себореи). Эти особенности дроспиренона следует учитывать при выборе контрацептива женщинам с гормонозависимой задержкой жидкости, а также женщинам с акне и себореей.

Фармакокинетика

Дроспиренон

Абсорбция

При приеме внутрь дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. После однократного приема максимальная концентрация (C_{max}) дроспиренона в плазме крови, равная 38 нг/мл, достигается через 1-2 часа. Прием пищи не влияет на биодоступность, которая колеблется в диапазоне от 76 до 85 %.

Распределение

Дроспиренон связывается с альбумином плазмы крови и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Лишь 3-5 % от общей концентрации вещества в плазме крови присутствует в виде свободного гормона, 95-97 % вещества неспецифически связывается с альбумином. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание

дроспиренона с белками плазмы крови. Средний кажущийся объем распределения составляет 3,7±1,2 л/кг.

Метаболизм

После перорального приема дроспиренон полностью метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме крови представлены кислотными формами дроспиренона. Дроспиренон также является субстратом для окислительного метаболизма, катализируемого изоферментом CYP 3A4. Скорость метаболического клиренса дроспиренона из плазмы крови составляет 1,5±0,2 мл/мин/кг.

Выведение

Концентрация дроспиренона в плазме крови снижается двухфазно. Вторая, окончательная фаза имеет период полувыведения ($T_{1/2}$) около 31 часа. В неизмененном виде дроспиренон экскретируется в следовых количествах. Его метаболиты выводятся через желудочно-кишечный тракт и почками в соотношении примерно 1,2:1,4. Период полувыведения метаболитов составляет примерно 40 часов.

Равновесная концентрация

Концентрация ГСПГ не оказывает влияния на показатели фармакокинетики дроспиренона. При ежедневном применении препарата внутрь концентрация дроспиренона в плазме крови повышается в 2-3 раза, равновесная концентрация достигается через 8 дней после приема препарата.

При нарушении функции почек

Исследования показали, что концентрация дроспиренона в плазме крови женщин с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) - 50-80 мл/мин) при достижении равновесного состояния и у женщин с нормальной функцией почек (КК - более 80 мл/мин) сопоставимы. Тем не менее, у женщин с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК - 30-50 мл/мин) средняя концентрация дроспиренона в плазме крови была на 37 % выше, чем у женщин с нормальной функцией почек. Не отмечено изменения концентрации калия в плазме крови при применении дроспиренона. Фармакокинетика дроспиренона не изучалась у пациенток с почечной недостаточностью тяжелой степени.

При нарушении функции печени

У женщин с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) сопоставима с соответствующим показателем у здоровых женщин с близкими значениями C_{max} в фазе абсорбции и распределения. $T_{1/2}$ дроспиренона у больных с печеночной недостаточностью средней степени тяжести оказался в 1,8 раз выше, чем у здоровых добровольцев.

У больных с печеночной недостаточностью средней степени тяжести отмечено снижение клиренса дроспиренона примерно на 50 % по сравнению со здоровыми женщинами, при этом не отмечено различий в концентрации калия в плазме крови в изучаемых группах. При выявлении сахарного диабета и сопутствующем применении спиронолактона (оба состояния расцениваются как факторы, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии), повышения концентрация калия в плазме крови не установлено. Таким образом, можно заключить, что переносимость дроспиренона у женщин с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести хорошая (класс В по шкале Чайлд-Пью).

Фармакокинетика дроспиренона не изучалась у пациенток с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

Этническая принадлежность

Не установлено влияния этнической принадлежности (исследование проведено на когортах женщин европеоидной расы и японок) на параметры фармакокинетики дроспиренона и этинилэстрадиола.

Этинилэстрадиол

Абсорбция

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. C_{max} - 100 пг/мл достигается в течение 1-2 часов. Во время всасывания и «первого 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 %. Одновременный прием пищи в отдельных случаях сопровождается снижением биодоступности этинилэстрадиола на 25 %.

Распределение

Этинилэстрадиол неспецифически, но прочно связывается с альбуминами плазмы крови (около 98 %) и индуцирует повышение концентрации в плазме крови ГСПГ. Предполагаемый объем распределения составляет 5л/кг.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается значительному первичному метаболизму в кишечнике и печени. Этинилэстрадиол и его окислительные метаболиты первично конъюгированы с глюкуронидами или сульфатом. Основной путь метаболизма - ароматическое гидроксилирование. Скорость метаболического клиренса этинилэстрадиола составляет около 5 мл/мин/кг.

Выведение

Снижение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови носит двухфазный характер; первая фаза характеризуется периодом полувыведения около 1 часа, вторая – 20 часов.

Этинилэстрадиол практически не выводится в неизменном виде. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и через кишечник в соотношении 4:6. Период полувыведения метаболитов составляет 24 ч.

Равновесная концентрация

Равновесное состояние достигается во второй половине цикла приема препарата, когда концентрация этинилэстрадиола в плазме крови повышается на 40-110 % по сравнению с применением разовой дозы.

Показания к применению

- Контрацепция.

Противопоказания

Препарат Изнель 30 противопоказан при наличии любого из состояний/заболеваний/факторов риска, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний/заболеваний развиваются впервые на фоне приема, прием препарата должен быть немедленно прекращен.

- Тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения – в настоящее время или в анамнезе.
- Состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе.
- Выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
- Наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза (см. раздел «Особые указания»).
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе.
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе.
- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации печеночных проб).

- Совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия (ППД), содержащими омбитасвир, паритапревир, дасабувир или комбинацию этих веществ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.
- Тяжелая или острая почечная недостаточность.
- Выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них.
- Кровотечение из влагалища неясного генеза.
- Беременность или подозрение на нее.
- Период грудного вскармливания.
- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата Изнель 30.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в состав препарата входит лактозы моногидрат).

С осторожностью

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

- Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, ожирение; дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики; пороки клапанов сердца; наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников);
- Другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидно-клеточная анемия; флебит поверхностных вен;
- Наследственный ангионевротический отек.
- Гипертриглицеридемия.
- Заболевания печени легкой и средней степени тяжести в анамнезе при нормальных показателях функциональных проб печени;

- Заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама);
- Послеродовый период.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность. Применение препарата Изнель 30 противопоказано во время беременности. Если беременность выявляется во время приема препарата Изнель 30, препарат следует сразу же отменить. Повышенный риск дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавших половые гормоны до беременности, или тератогенное действие в случаях, когда половые гормоны принимались по неосторожности в ранние сроки беременности, не выявлены.

Период грудного вскармливания. Применение препарата Изнель 30 противопоказано в период грудного вскармливания. КОК могут уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому их применение не рекомендуется до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может проникать в грудное молоко.

Способ применения и дозы

Препарат Изнель 30 следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды. Следует принимать по 1 таблетке в день в течение 21 дня без перерывов. На конверте для блистера следует отметить день недели, в который была принята первая таблетка. Прием таблеток из следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва, в день недели, который должен совпадать с днем начала приема таблеток из предыдущей упаковки, отмеченным на конверте для блистера. Во время 7-дневного перерыва обычно наблюдается менструальноподобное кровотечение (кровотечение «отмены»). Как правило, оно начинается на 2-3 день после приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки.

Как начинать прием препарата Изнель 30

При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивных препаратов в предыдущем месяце прием препарата Изнель 30 начинается в 1-й день менструального цикла (т.е. в 1-й день менструального кровотечения). Допускается начало приема на 2-5-й день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать

барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.

Переход с других КОК, вагинального кольца или контрацептивного пластыря.

Предпочтительно начать прием препарата Изнель 30 на следующий день после приема последней активной таблетки из предыдущей упаковки, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва или после приема последней неактивной таблетки. Прием препарата Изнель 30 следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

Переход с контрацептивов, содержащих только гестагены ("мини-пили", инъекционные формы, имплантат или внутриматочные системы (ВМС) с контролируемым высвобождением гестагена).

Можно перейти с "мини-пили" на прием препарата Изнель 30 в любой день (без перерыва), с имплантата или ВМС - в день их удаления, с инъекционного контрацептива - 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 I триместре беременности.

Можно начать прием препарата немедленно - в день аборта. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительных методах контрацепции.

После родов или аборта во II триместре беременности.

Рекомендуется начинать прием препарата на 21-28 день после родов (при отсутствии грудного вскармливания) или аборта во II триместре беременности. 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 Изнель 30, необходимо исключить беременность.

Как поступать в случае пропуска очередного приема препарата

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

Если опоздание в приеме препарата составило более 12 ч, контрацептивная защита может быть снижена. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе пропуск к 7-дневному перерыву в приеме таблеток, тем больше вероятность наступления беременности.

При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

- прием препарата никогда не должен быть прерван более чем на 7 дней;

- для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы требуется 7 дней непрерывного приема таблеток.

Соответственно, если опоздание в приеме таблеток составило более 12 ч (интервал с момента приема последней таблетки больше 36 ч), можно рекомендовать следующее:

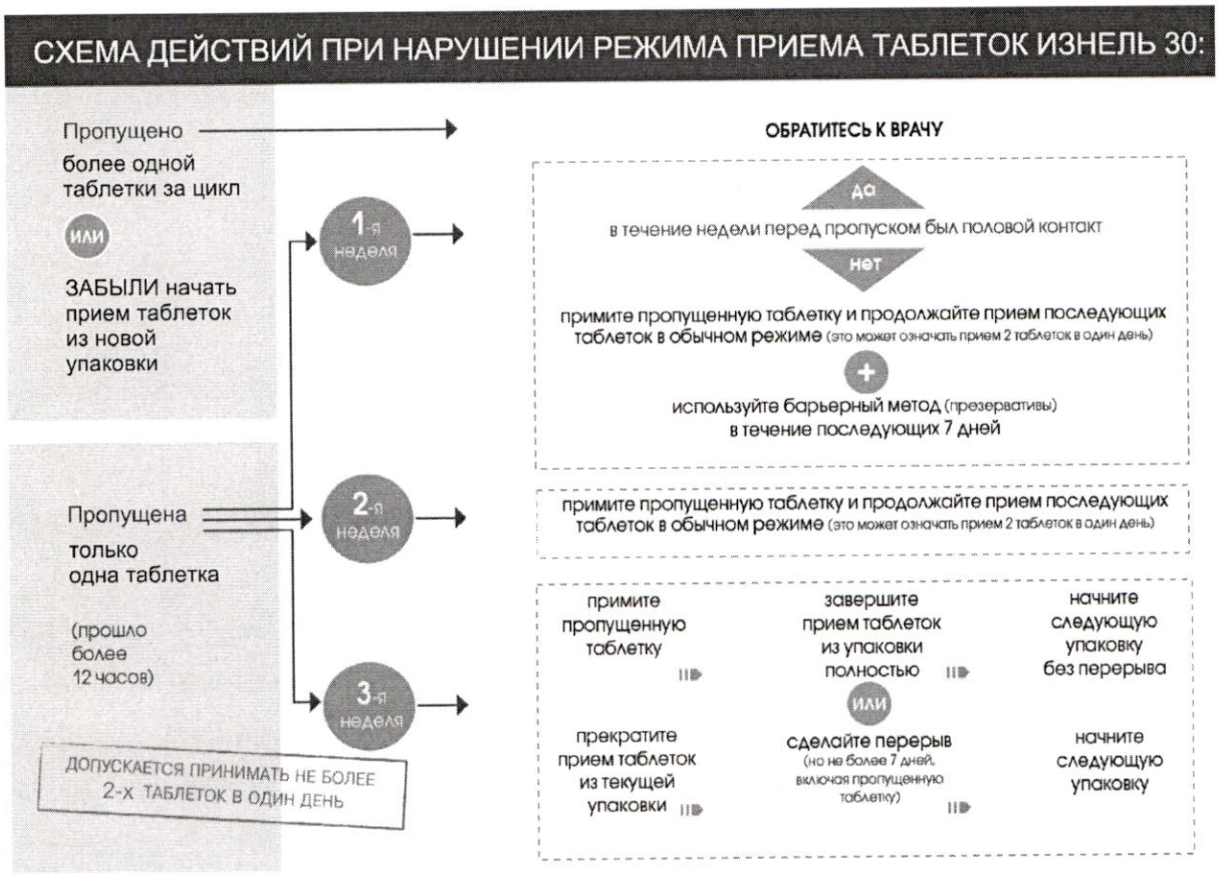
Первая неделя приема препарата. Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже, если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции в течение следующих 7 дней. Если половой контакт имел место в течение недели перед пропуском таблетки, необходимо учитывать вероятность наступления беременности.

Вторая неделя приема препарата. Необходимо принять последнюю пропущенную 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. При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток, необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

Третья неделя приема препарата. Риск беременности повышается из-за предстоящего перерыва в приеме таблеток. Женщина должна строго придерживаться одного из двух следующих вариантов. При этом если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные контрацептивные методы. В противном случае, необходимо использовать первую из следующих схем и дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение 7 дней.

1. Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже, если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся таблетки в текущей упаковке. Следующую упаковку следует начать сразу же без перерыва. Кровотечение «отмены» маловероятно, пока не закончатся таблетки во второй упаковке, но могут отмечаться «мажущие» кровянистые выделения и «прорывные» кровотечения во время приема таблеток.
2. Можно также прервать прием таблеток из текущей упаковки, сделав перерыв на 7 или менее дней (включая дни пропуска таблеток), а затем начать прием таблеток из новой упаковки.

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



Рекомендации в случае возникновения расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

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.

Прекращение приема препарата Изнель 30.

Прием препарата Изнель 30 можно прекратить в любое время. Если женщина не планирует беременность, следует позаботиться о других методах контрацепции. Если планируется беременность, следует просто прекратить прием препарата Изнель 30 и подождать естественного менструального кровотечения.

Отсрочка начала менструальноподобного кровотечения

Для того чтобы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения, необходимо продолжить дальнейший прием таблеток из новой упаковки препарата Изнель 30 без 7-дневног перерыва. Таблетки из новой упаковки могут приниматься так долго, как это необходимо, в том числе до тех пор, пока таблетки в упаковке не закончатся. На фоне приема препарата из второй упаковки могут отмечаться «мажущие» кровянистые выделения из влагалища и/или «прорывные» маточные кровотечения. Возобновить прием препарат Изнель 30 из очередной упаковки следует после обычного 7-дневного перерыва.

Изменение дня начала менструации

Для того чтобы перенести день начала менструальноподобного кровотечения на другой день недели, женщине следует сократить (но не удлинять) ближайший 7-дневный перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько женщина хочет. Например, если цикл обычно начинается в пятницу, а в будущем женщина хочет, чтобы он начинался во вторник (3 дня ранее), прием таблеток из следующей упаковки необходимо начать на 3 дня раньше, чем обычно. Чем короче перерыв в приеме таблеток, тем выше вероятность, что менструальноподобное кровотечение не наступит, и во время приема таблеток из второй упаковки будут наблюдаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения.

Применение у отдельных групп пациенток

У девочек-подростков

Препарат Изнель 30 показан только после наступления менархе. Имеющиеся данные не предполагают коррекции дозы у данной группы пациенток.

У пожилых

Не применимо. Препарат Изнель 30 не показан после наступления менопаузы.

При нарушении функции печени

Препарат Изнель 30 противопоказан у женщин с тяжелыми заболеваниями печени до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму. См. также разделы «Противопоказания» и «Фармакологические свойства».

При нарушениях функции почек

Препарат Изнель 30 противопоказан женщинам с тяжелой почечной недостаточностью или с острой почечной недостаточностью. См. также разделы «Противопоказания» и «Фармакологические свойства».

Побочное действие

Серьезные нежелательные явления при приеме КОК описаны также в разделе «Особые указания».

При приеме препарата Изнель 30 отмечались описанные ниже побочные реакции.

Системно-органные классы (MedDRA)	**Часто (от ≥1/100 до <1/10)**	**Нечасто (от ≥1/1000 до <1/100)**	**Редко (от ≥1/10000 до <1/1000)**
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности Бронхиальная астма
Нарушения психики	Подавленное настроение	Повышение либидо Снижение либидо	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			Гипоакузия
Нарушения со стороны сосудов	Мигрень	Повышение артериального давления (АД) Снижение АД	Венозная тромбоэмболия Артериальная тромбоэмболия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Рвота Диарея	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Акне Экзема Зуд Алопеция	Узловатая эритема Многоформная эритема
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Нарушения менструального цикла Межменструальные кровотечения Боль в молочных железах Нагрубание молочных желез Выделения из влагалища Кандидозный вульвовагинит	Увеличение молочных желез Вагинальная инфекция	Выделения из молочных желез

Общие расстройства		Задержка жидкости Увеличение массы тела Снижения массы тела	

Описание отдельных побочных реакций

У пациенток, принимающих КОК, имеется повышенный риск развития артериальных и венозных тромболитических и тромбоэмболических нарушений, включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные ишемические атаки, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии, более подробно описанные в разделе «Особые указания».

Сообщалось о следующих серьезных побочных реакциях у женщин, применяющих КОК. Данные побочные реакции описаны в разделе «Особые указания»:

- Венозные тромбоэмболические нарушения
- Артериальные тромбоэмболические нарушения
- Повышение АД
- Опухоли печени
- Развитие или ухудшение состояний, для которых связь с применением КОК не является неоспоримой: болезнь Крона, язвенный колит, эпилепсия, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, герпес во время беременности, хорея Сиденгама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха
- Хлоазма
- Острые или хронические нарушения функции печени, при которых может потребоваться отмена КОК до нормализации функциональных проб печени
- У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызывать или усилить симптомы ангионевротического отека
- Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, применяющих пероральные контрацептивные препараты, повышена весьма незначительно. Рак молочной железы редко наблюдается у женщин до 40 лет, превышение частоты незначительно по отношению к общему риску возникновения рака молочной железы. Причинная связь возникновения рака молочной железы с применением КОК не установлена. Дополнительную информацию смотрите в разделе «Противопоказания» и «Особые указания».

Взаимодействие

Взаимодействия других препаратов (индукторов ферментов) с пероральными контрацептивами могут приводить к «прорывным» кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Передозировка

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось. На основании суммарного опыта применения КОК симптомы, которые могут отличаться при передозировке: тошнота, рвота и кровотечение «отмены». Последнее может возникнуть у девочек, не достигших возраста менархе, при приеме препарата по неосторожности.

Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Изнель 30

Возможное взаимодействие с лекарственными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта.

Индукция микросомальных ферментов печени может наблюдаться уже через несколько дней лечения. Максимальная индукция микросомальных ферментов печени обычно наблюдается в течение нескольких недель. После отмены препарата индукция микросомальных ферментов печени может сохраняться в течение 4 недель.

Краткосрочная терапия

Женщинам, которые получают лечение такими препаратами в дополнение к препарату Изнель 30, рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции или выбрать иной негормональный метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов, а также в течение 28 дней после их отмены. В случае необходимости продолжения терапии препаратом-индуктором после того как закончен прием таблеток из текущей упаковки препарата Изнель 30, следует начинать прием таблеток из новой упаковки препарата Изнель 30 без обычного перерыва в приеме.

Долгосрочная терапия

Женщинам, длительно принимающим препараты – индукторы микросомальных ферментов печени, рекомендуется использовать другой надежный негормональный метод контрацепции.

- Вещества, увеличивающие клиренс дроспиренона+этинилэстрадиола (ослабляющая 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 дроспиренона+этинилэстрадиола

При совместном применения с препаратом Изнель 30 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.

- Вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы изоферментов)

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

Было показано, что эторикоксиб в дозах 60 и 120 мг/сутки при совместном приеме с КОК, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола, повышает концентрацию этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4 и 1,6 раза, соответственно.

Влияние препарата Изнель 30 на другие лекарственные препараты

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

In vitro дроспиренон способен слабо или умеренно ингибировать изоферменты цитохрома P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

На основании исследований взаимодействия *in vivo* у женщин-добровольцев, принимавших омепразол, симвастатин или мидазолам в качестве маркерных субстратов, можно заключить, клинически значимое влияние 3 мг дроспиренона на метаболизм лекарственных препаратов, опосредованный ферментами системы цитохрома P450, маловероятно.

In vitro этинилэстрадиол является обратимым ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также необратимым ингибитором CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2. В клинических

исследованиях назначение гормонального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол, не приводило к какому-либо повышению или приводило лишь к слабому повышению концентраций субстратов CYP3A4 в плазме крови (например, мидазолама), в то время как плазменные концентрации субстратов CYP1A2 могу возрастать слабо (например, теофиллин) или умеренно (например, мелатонин и тизанидин).

Фармакодинамические взаимодействия

Было показано, что совместное применение этинилэстрадиолсодержащих препаратов и противовирусных препаратов прямого действия, содержащих омбитасвир, паритапревир, дасабувир или их комбинацию, ассоциируется с повышением концентрации АЛТ (аланинаминотрансферазы) более чем в 20 раз по сравнению с верхней границей нормы у здоровых и инфицированных вирусом гепатита С женщин (см. раздел «Противопоказания»).

Другие формы взаимодействия

У пациенток с ненарушенной функцией почек сочетанное применение дроспиренона и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или нестероидных противовоспалительных препаратов не оказывает значимого эффекта на концентрацию калия в плазме крови. Тем не менее, сочетанное применение препарата Изнель 30 с антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретикаим не изучено. При совместном приеме с данными препаратами концентрацию калия в плазме крови необходимо контролировать в течение первого цикла приема препарата (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения препарата Изнель 30 необходимо ознакомиться с 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. 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 Изнель 30 не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

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.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

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

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск присутствует после первоначального применения КОК или возобновления применения одного и того же или разных КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более).

Общий риск ВТЭ у женщин, принимающих низкодозированные КОК (содержащие менее 50 мкг этинилэстрадиола), в 2-3 раза выше, чем у небеременных женщин, которые не принимают КОК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах. ВТЭ может привести к летальному исходу (в 1-2% случаев).

ВТЭ, проявляющаяся в виде тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), может развиться 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. Единое мнение относительно связи между возникновением этих событий и применением КОК отсутствует. Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) включают: односторонний отек нижней конечности или вдоль вены на нижней конечности, боль или дискомфорт в нижней конечности только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной нижней конечности, покраснение или изменение окраски кожных покровов нижней конечности.

Симптомы ТЭЛА следующие: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в т.ч. с кровохарканьем; 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 симптомы других более или менее тяжелых заболеваний (например, инфекция дыхательных путей).

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

Симптомы инфаркта миокарда включают: боль; дискомфорт; чувство давления, тяжести, чувство сжатия или распирания в груди, в руке или за грудиной; дискомфорт в левой половине грудной клетки с иррадиацией в спину, скулу, гортань, руку, эпигастральную область; холодный пот, тошнота, рвота, головокружение, сильная слабость, чувство тревоги, одышка; ощущение учащенного или нерегулярного сердцебиения.

Артериальная тромбоэмболия может угрожать жизни или привести к летальному исходу.

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии повышается:

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

при наличии:

- ожирения (индекс массы тела более чем 30 кг/м^2);
- семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КОК;
- длительной иммобилизации, серьезном хирургическом вмешательстве, любой операции на нижних конечностях или обширной травмы. В этих ситуациях необходимо прекратить применение КОК (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации. Временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 часов) может также являться фактором риска развития венозной тромбоэмболии, особенно при наличии других факторов риска.

- дислипопротеинемии;
- артериальной гипертензии;
- мигрени;
- заболеваниях клапанов сердца;
- фибрилляции предсердий.

Применение любых комбинированных гормональных контрацептивов повышает риск развития ВТЭ. Применение препаратов, содержащих левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон связано с наименьшим риском развития ВТЭ. Применение других препаратов, таких как Изнель 30, может привести к двукратному увеличению риска. Решение о применении другого препарата, кроме имеющего наименьший риск развития ВТЭ, следует принимать только после обсуждения с женщиной, чтобы убедиться, что она понимает, что применение препарата Изнель 30 сопровождается вероятностью развития ВТЭ, понимает, как имеющиеся у нее факторы риска влияют на вероятность развития ВТЭ, а также понимает, что риск развития ВТЭ максимален в течение первого года применения препарата. Риск развития ВТЭ возрастает при возобновлении приема комбинированных гормональных контрацептивов после 4-недельного и более перерыва в приеме.

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

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.

Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, СКВ, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.

Увеличение частоты и тяжести приступов мигрени во время применения КОК (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) должно быть основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, относятся: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, недостаточность антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, наличие антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

При оценке соотношения риска и пользы, следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболии при беременности выше, чем

при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов (содержащих менее 50 мкг этинилэстрадиола).

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК. Однако связь с приемом КОК не доказана.

Имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, 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. Взаимосвязь между развитием рака молочной железы и приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием тщательного наблюдения и более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. 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 возможно 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. Злокачественные опухоли могут угрожать жизни или приводить к летальному исходу.

Другие состояния

Дроспиренон не влияет на концентрацию калия в плазме крови у женщин с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Теоретически существует риск развития гиперкалиемии у женщин с нарушением функции почек и изначальным содержанием калия на уровне верхней границы нормы или на фоне приема лекарственных средств, приводящих к задержке калия в организме. Поэтому концентрацию калия в плазме крови необходимо контролировать в течение первого года приема препарата Изнель 30 у пациенток с почечной недостаточностью и при изначальной концентрации калия на верхней границе нормы, особенно при сопутствующем приеме

калийсберегающих препаратов рекомендуется определять концентрацию калия в плазме крови во время первого цикла приема препарата Изнель 30.

У женщин с гипертриглицеридемией (или при наличии 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 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 могут развиваться или ухудшаться 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. Также описаны случаи ухудшения течения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона или язвенного колита на фоне применения КОК.

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.

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. Рецидивирующая холестатическая желтуха, 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 крови во время применения препарата.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может быть снижена при пропуске таблеток, рвоте и диарее 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, показатели углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений. Дроспиренон увеличивает концентрацию ренина и альдостерона в плазме крови, что связано с его антиминералокортикоидным эффектом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не изучалось.

Случаев неблагоприятного влияния на способность к управлению транспортными средствами и механизмами при приеме препарата не выявлено.

Состояния, требующие консультации врача

- Какие-либо изменения в здоровье, особенно возникновение состояний, перечисленных в разделах «Противопоказания» и «С осторожностью»;
- Локальное уплотнение в молочной железе;
- Одновременный прием других лекарственных препаратов (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);

- Если ожидается длительная неподвижность (например, на нижнюю конечность наложен гипс), планируется госпитализация или операция (по крайней мере, за 4 недели до предполагаемой операции);
- Необычно сильное кровотечение из влагалища;
- Пропущена таблетка в первую неделю приема упаковки и был половой контакт за семь или менее дней до этого;
- Отсутствие очередного менструальноподобного кровотечения два раза подряд или подозрение на беременность (не следует начинать прием таблеток из следующей упаковки до консультации с врачом).

Следует прекратить прием таблеток и немедленно обратиться за медицинской помощью, если имеются возможные признаки тромбоза, инфаркта миокарда или инсульта: необычный кашель; необычно сильная боль за грудиной, отдающая в левую руку; неожиданно возникшая одышка, необычная, сильная и длительная головная боль или приступ мигрени; частичная или полная потеря зрения или двоение в глазах; нечленораздельная речь; внезапные изменения слуха, обоняния или вкуса; головокружение или обморок; слабость или потеря чувствительности в любой части тела; сильная боль в животе; сильная боль в нижней конечности или внезапно возникший отек любой из нижних конечностей.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг + 0,03 мг.

По 21 таблетке в блистере из ПВХ пленки и алюминиевой фольги.

По 1, 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению и конвертом для блистера в картонной пачке.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, и производитель

Люпин Лимитед

Юр. адрес: Калпатару Инспайр, 3 этаж, Офф Вестерн Экспресс Хайвэй, Сантакруз (Ист), Мумбай 400055, Индия

Адрес места производства: Плот № 2, СЭЗ Фаза–II, Миск. Зона Аппарель Парк, Питампур (Дист. Дхар) – 454 755, Индия

Организация, принимающая претензии потребителей

Представительство компании с ограниченной ответственностью «Люпин Лимитед» (Индия) г. Москва

119571, г. Москва, ул. 26 Бакинских комиссаров, д. 9, оф. 40.

Тел./факс: (495) 988-42-36

E-mail: ext.nikitalavrukhin@lupin.com

E-mail: info@lupinpharma.ru

Директор по регистрации
ООО «ЧоричФарм» (по доверенности) Чорич А.В.