ЛП-№(009694)-(РГ-RU) от 10.04.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зоэли, 2,5 мг + 1,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: номегэстрол + эстрадиол

Каждая белая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5 мг номегэстрола ацетата и 1,5 мг эстрадиола (в виде гемигидрата).

Каждая желтая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, не содержит действующих веществ.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, содержащие действующие вещества

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, с гравировкой «ne» с двух сторон, цвет ядра на разрезе от белого до почти белого.

Таблетки, не содержащие действующие вещества (плацебо)

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета, с гравировкой «p» с двух сторон, цвет ядра на разрезе от белого до почти белого.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Зоэли показан к применению у женщин старше 18 лет для контрацепции.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

По одной таблетке в сутки ежедневно в течение 28 дней подряд. Прием следует начинать с белых таблеток, содержащих действующие вещества. Белые таблетки, содержащие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

действующие вещества, принимают в течение первых 24 дней. В течение последующих 4 дней принимают желтые таблетки, не содержащие действующих веществ (плацебо). Прием таблеток из каждой последующей упаковки следует начинать на следующий день после окончания приема последней таблетки из предыдущей упаковки, независимо от наличия или отсутствия кровотечения «отмены». Кровотечение «отмены» обычно начинается через 2-3 дня после приема последней белой таблетки и может не прекратиться к началу приема таблеток из следующей упаковки. Дополнительная информация представлена в разделе 4.4.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Данные о применении препарата Зоэли у пациенток с почечной недостаточностью отсутствуют, однако влияние почечной недостаточности на выведение номегэстрола ацетата и эстрадиола маловероятно.

Пациенты с нарушение функции печени

Влияние заболеваний печени на фармакокинетику препарата Зоэли не изучалось. Однако поскольку у пациенток с нарушением функции печени возможно ухудшение метаболизма половых гормонов, применение препарата Зоэли у данной группы пациенток не рекомендуется до нормализации показателей функции печени (см. раздел 4.3).

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Препарат Зоэли не предназначен для детей и подростков до начала менструации.

Способ применения

Перорально.

Таблетки принимают в одно и то же время независимо от приема пищи в порядке, указанном на упаковке, при необходимости запивая небольшим количеством воды.

Как начинать прием препарата Зоэли

В предыдущем цикле гормональные контрацептивы не применялись

Прием таблеток следует начать в первый день менструального цикла женщины (в первый день менструального кровотечения). В этом случае применение дополнительных контрацептивных средств не требуется. Можно начать прием таблеток и со 2-5 дня цикла. В таком случае в течение первых 7 дней приема таблеток рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Переход с КГК (комбинированного орального контрацептива (КОК), вагинального кольца или трансдермального пластыря)

Женщине желательно начать прием препарата Зоэли на следующий день после приема последней таблетки, содержащей действующие вещества, но не позднее чем на следующий день после завершения обычного интервала между циклами или приема таблеток плацебо.

Если женщина применяла вагинальное кольцо или трансдермальный пластырь, то начинать прием препарата Зоэли желательно в день их удаления, но не позднее, чем в день, когда следовало бы ввести новое кольцо или наклеить очередной пластырь.

Переход с препаратов, содержащих только гестаген (мини-пили, имплантаты, инъекционные формы или гормоно-содержащие внутриматочные системы (ВМС))

Женщина может в любой день прекратить прием мини-пили, содержащих только гестаген, и на следующий день начать прием препарата Зоэли.

Имплантат или ВМС можно удалить в любой день. В таком случае прием препарата Зоэли следует начать в день их удаления.

Если женщина получала инъекции, то прием препарата Зоэли начинают в день, когда следовало произвести очередную инъекцию.

Во всех этих случаях женщине следует рекомендовать дополнительно пользоваться барьерным методом контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток, содержащих действующие вещества.

После аборта в первом триместре беременности

Женщина может начать прием препарата сразу же. В этом случае нет необходимости в дополнительном методе контрацепции.

После родов или аборта во втором триместре беременности

Для кормящих грудью женщин см. раздел 4.6.

При отсутствии грудного вскармливания прием препарата можно начать между 21-м и 28-м днем после родов или сразу после аборта во втором триместре беременности. При более позднем начале приема препарата женщине следует рекомендовать применять дополнительный барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если после родов или аборта уже были половые контакты, перед началом приема препарата Зоэли необходимо исключить беременность или дождаться первой менструации. При возобновлении приема препарата Зоэли необходимо принимать во внимание повышение риска развития ВТЭ в послеродовом периоде (см. раздел 4.4)

Что делать в случае пропуска таблеток

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Приведенные ниже рекомендации касаются только пропуска приема белых таблеток, содержащих действующие вещества.

Если женщина принимает очередную таблетку с опозданием **менее 24 ч,** то контрацептивный эффект не снижается. Женщине следует принять таблетку как можно скорее после того, как она об этом вспомнит. Последующие таблетки необходимо принимать в обычное время.

Если женщина принимает таблетку, содержащую действующие вещества, с опозданием на **24 ч и более,** то контрацептивный эффект может снизиться. При пропуске приема таблеток целесообразно выполнять два правила:

1. Чтобы добиться адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, белые таблетки, содержащие действующие вещества, необходимо принимать в течение по крайней мере 7 дней подряд;
2. Чем больше пропущено белых таблеток, содержащих действующие вещества, и ближе время приема 4 желтых таблеток плацебо, тем выше риск наступления беременности.

Дни 1-7

Женщина должна принять последнюю пропущенную белую таблетку, как только она об этом вспомнит, даже если ей придется принять одновременно две таблетки. Затем таблетки следует принимать как обычно. Кроме того, в течение первой недели непрерывного приема белых таблеток необходимо пользоваться барьерным методом контрацепции, таким как презерватив. Если в течение предыдущих 7 дней имел место половой акт, то следует учитывать возможность наступления беременности.

Дни 8-17

Женщина должна принять последнюю пропущенную белую таблетку, как только она об этом вспомнит, даже если ей придется принять одновременно две таблетки. Затем таблетки следует принимать как обычно. При условии, что женщина правильно принимала таблетки в течение 7 дней, предшествующих дню пропуска первой таблетки, нет необходимости применять дополнительные контрацептивные меры. Тем не менее, если женщина пропустила прием более 1 таблетки, ей следует рекомендовать применять дополнительные контрацептивные меры до тех пор, пока она не завершит 7-дневный период непрерывного приема белых таблеток.

Дни 18-24

Риск снижения контрацептивного эффекта крайне велик из-за приближения начала фазы приема желтых таблеток плацебо. Однако изменение схемы приема таблеток позволяет избежать снижения контрацептивного действия. Если следовать одному из двух указанных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ниже вариантов, необходимость в применении дополнительных контрацептивных мер отсутствует, при условии, что в течение 7 дней, предшествующих дню пропуска первой таблетки, женщина принимала все таблетки правильно. В ином случае ей необходимо следовать первому из этих двух вариантов, а также применять дополнительные контрацептивные меры в течение следующих 7 дней.

1. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку, как только она об этом вспомнит, даже если ей придется принять одновременно две таблетки. Затем таблетки следует принимать как обычно до тех пор, пока не закончатся таблетки, содержащие действующие вещества. 4 таблетки плацебо из последнего ряда блистера следует выбросить. Следует сразу начать прием таблеток из другого блистера. Наступление у женщины кровотечения «отмены» до окончания приема таблеток с действующими веществами из второго блистера маловероятно, но в дни приема таблеток у нее могут наблюдаться «прорывные» кровотечения или «мажущие» выделения.
2. Женщине можно также рекомендовать прекратить прием таблеток, содержащих действующие вещества, из текущего блистера. Затем она должна начать принимать таблетки плацебо из последнего ряда в течение максимум 3 дней так, чтобы общее количество таблеток плацебо и пропущенных белых таблеток, содержащих действующие вещества, было не более 4, а затем продолжить прием таблеток из следующей блистерной упаковки.

Если женщина пропустила прем таблеток и в дальнейшем у нее отсутствует кровотечение «отмены» в период приема таблеток плацебо, то следует учитывать возможность наступления беременности.

Если женщина не уверена в числе пропущенных таблеток или в их цвете и, соответственно, не знает, какие рекомендации ей выполнять, то необходимо пользоваться барьерным методом контрацепции до того момента, как женщина примет в течение 7 последовательных дней белые таблетки.

Если пропущен прием желтых таблеток плацебо

Контрацептивный эффект не снижается. Женщина может не принимать желтые таблетки из последнего (четвертого) ряда блистера. Однако пропущенные таблетки следует выбросить, чтобы избежать непреднамеренного увеличения длительности фазы плацебо.

Рекомендации в случае желудочно-кишечных расстройств

В случае желудочно-кишечных расстройств (например, рвоты или диареи) всасывание препарата может быть неполным, поэтому следует прибегнуть к дополнительным мерам контрацепции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Если рвота возникла в течение 3-4 часов после приема таблетки, то ее прием следует считать пропущенным, и необходимо как можно скорее принять новую таблетку. Если это возможно, новую таблетку следует принять в течение 24 ч от обычного времени приема таблетки. Следующую таблетку следует принять в обычное время. Если с момента приема последней таблетки прошло 24 ч и более, то необходимо выполнять рекомендации при пропуске приема таблеток (см. «Что делать в случае пропуска таблеток»). Если женщина не хочет менять обычную схему приема таблеток, то она должна принять дополнительную белую таблетку (или таблетки) из другой упаковки.

Как сдвинуть или отсрочить наступление менструальноподобного кровотечения

Чтобы отсрочить наступление менструальноподобного кровотечения, женщине следует продолжать прием белых таблеток из другой упаковки без приема желтых таблеток. Белые таблетки из второй упаковки можно продолжать принимать до тех пор, пока они не закончатся. После завершения приема желтых таблеток из второй упаковки необходимо возобновить прием препарата Зоэли по обычной схеме. При удлиненной схеме приема препарата могут наблюдаться «прорывные» кровотечения или «мажущие» выделения.

Для того, чтобы сменить день начала менструальноподобного кровотечения на другой, можно сократить фазу приема желтых таблеток плацебо (максимальная длительность приема желтых таблеток плацебо – 4 дня). Чем короче перерыв, тем выше риск отсутствия менструальноподобного кровотечения «отмены» и возникновения «прорывных» кровотечений или «мажущих» кровянистых выделений во время приема таблеток из второй упаковки (как и в случае отсроченного менструальноподобного кровотечения).

4.3. Противопоказания

Комбинированные гормональные контрацептивы, к которым относится препарат Зоэли, не следует применять при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний или факторов риска. В случае возникновения любого из этих состояний/заболеваний или факторов риска в период применения препарата Зоэли следует немедленно прекратить прием препарата:

- Гиперчувствительность к номегэстролу, эстрадиолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Наличие или риск возникновения ВТЭ:
  - венозная тромбоэмболия — текущая ВТЭ (на антикоагулянтах) или ВТЭ в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен или легочная эмболия);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

  - выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ, например резистентность к активированному протеину С (APC) (включая мутацию фактора V Лейдена), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S;
  - серьезные хирургические вмешательства с длительной иммобилизацией (см. раздел 4.4);
  - высокий риск ВТЭ из-за наличия множества факторов риска (см. раздел 4.4).
- Наличие или риск возникновения артериальной тромбоэмболии (АТЭ):
  - артериальная тромбоэмболия — текущая АТЭ, АТЭ в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или продромальное состояние (например, стенокардия);
  - нарушение мозгового кровообращения – текущий инсульт, инсульт в анамнезе или продромальное состояние (например, транзиторная ишемическая атака);
  - выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к АТЭ, например, гипергомоцистеинемия или наличие антифосфолипидных антител (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);
  - мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе;
  - высокий риск возникновения АТЭ из-за наличия множества факторов риска (см. раздел 4.4) или одного серьезного фактора риска, например:
    - сахарный диабет с сосудистыми симптомами;
    - тяжелая форма гипертонической болезни;
    - тяжелая дислипопротеинемия.
- Панкреатит с тяжелой гипертриглицеридемией, в том числе в анамнезе.
- Тяжелые заболевания печени, в том числе в анамнезе, до нормализации показателей функции печени.
- Опухоли печени (злокачественные или доброкачественные), в том числе в анамнезе.
- Известные или предполагаемые гормонозависимые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочной железы).
- Менингиома в настоящее время или в анамнезе.
- Установленная или предполагаемая беременность, период грудного вскармливания.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Вагинальные кровотечения неясной этиологии.

Отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения препарата Зоэли у девочек-подростков в возрасте до 18 лет.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

При наличии любых из перечисленных ниже состояний, заболеваний или факторов риска следует оценить пользу от применения препарата Зоэли и возможные риск для каждой отдельной женщины. Это следует обсудить с женщиной еще до того, как она начнет прием препарата Зоэли. В случаях ухудшения, обострения или возникновения впервые любого из этих состояний, заболеваний или факторов риска женщине следует обратиться к врачу для решения вопроса о возможности дальнейшего применения препарата Зоэли:

- сахарный диабет без поражения сосудов;
- тяжелая депрессия или наличие этого заболевания в анамнезе;
- системная красная волчанка;
- болезнь Крона;
- язвенный колит;
- нарушения функции печени;
- гипертриглицеридемия, в том числе в семейном анамнезе;
- факторы риска ишемической болезни сердца (ожирение, артериальная гипертензия);
- наличие в семейном анамнезе ВТЭ, АТЭ у братьев, сестер или у родителей в возрасте <50 лет (см. подробную информацию ниже);
- послеродовой период;
- мигрень без очаговой неврологической симптоматики;
- не осложненные заболевания клапанов сердца;
- серповидно-клеточная анемия;
- наследственный ангионевротический отек;
- порфирия;
- отосклероз с нарушением слуха;
- герпес во время беременности;
- хорея Сиденгама;
- возраст старше 35 лет;
- желтуха и/или зуд, связанные с холестазом;
- холелитиаз;
- хлоазма.

Препарат Зоэли должен применяться с осторожностью при совместном применении с комбинацией лекарственных препаратов для лечения вирусного гепатита С

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него (см. подробную информацию ниже, а также раздел 4.5).

Приведенные ниже данные были получены в ходе эпидемиологических исследований при применении КГК, содержащих *этинилэстрадиол*. Препарат Зоэли содержит *17β-эстрадиол*, тем не менее особые указания, касающиеся приема КГК, содержащих этинилэстрадиол, считаются применимыми и для препарата Зоэли.

Риск развития ВТЭ

- Применение любого КГК увеличивает риск возникновения ВТЭ. Препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, связаны с наименьшим риском возникновения ВТЭ. Препарат Зоэли может быть связан с таким же риском ВТЭ, что и КГК, содержащие левоноргестрел. Решение о применении любого другого препарата, кроме того, который, как известно, имеет самый низкий риск в развитии ВТЭ, должно приниматься только после обсуждения с женщиной, чтобы убедиться, что она понимает риск ВТЭ при приеме КГК, влияние имеющихся у нее факторов риска и тот факт, что максимальный риск ВТЭ наблюдается в первый год применения. Также имеются свидетельства того, что риск увеличивается при повторном приеме КГК после перерыва в приеме в течение 4-х недель и более.
- Примерно у 2 из 10000 женщин, которые не принимают КГК и не беременны, в течение одного года развивается ВТЭ. Однако у каждой конкретной женщины риск может быть намного выше, в зависимости от других имеющихся у нее факторов риска (см. информацию ниже).
- Предполагается, что из 10000 женщин, принимающих КГК, содержащих левоноргестрел, приблизительно у 6 (шести) в течение 1 (одного) года разовьется ВТЭ.
- Эпидемиологические исследования у женщин, принимающих низкие дозы КГК (<50 мкг этинилэстрадиола), показали, что у 6-12 женщин из 10000 в течение одного года развивается ВТЭ.
- Количество случаев ВТЭ в год при приеме КГК с низкой дозой меньше ожидаемого количества у женщин во время беременности или в послеродовом периоде.
- ВТЭ может привести к смертельному исходу в 1-2% случаев.
- Очень редко при приеме КГК сообщается о случаях тромбоза других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных или ретинальных вен и артерий.

Факторы риска развития ВТЭ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Риск венозных тромбоэмболических осложнений у женщин, принимающих КГК, может существенно повышаться при наличии дополнительных факторов риска, особенно при наличии нескольких факторов риска (см. таблицу ниже).

Препарат Зоэли противопоказан, если у женщины есть несколько факторов риска, которые повышают риск развития тромбоза вен. Если у женщины имеется >1 фактора риска, возможно, что общее увеличение риска будет превышать сумму отдельных факторов риска – в этом случае необходимо ориентироваться именно на общее увеличение риска возникновения ВТЭ. Если соотношение пользы и риска считается отрицательным, назначать КГК не следует (см. раздел 4.3).

Факторы риска развития ВТЭ

Фактор риска	**Комментарий**
1. Ожирение (индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м²)	Риск существенно увеличивается с увеличением ИМТ. Особенно важно это учитывать при наличии других факторов риска.
2. Длительная иммобилизация, серьезная операция, любая операция на ногах или области таза, нейрохирургические вмешательства или обширная травма. *Примечание:* Временная иммобилизация, включая авиаперелеты продолжительностью >4 ч, также может быть фактором риска возникновения ВТЭ, особенно у женщин с другими факторами риска.	В этих ситуациях рекомендуется прекратить прием таблеток (в случае плановой операции не позднее чем за 4 недели) и не возобновлять его в течение 2 (двух) недель после полного восстановления подвижности. Для предотвращения нежелательной беременности следует использовать другой метод контрацепции. Следует рассмотреть возможность антитромботической терапии, если прием препарата Зоэли не был прекращен заранее.
3. Положительный семейный анамнез (ВТЭ в анамнезе у братьев, сестер или родителей, особенно в относительно раннем возрасте, например, до 50 лет)	В случае подозрения на наследственную предрасположенность, женщину следует направить к специалисту для консультации перед принятием решения о применении КГК.
4. Другие медицинские состояния, связанные с ВТЭ	Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хронические воспалительные заболевания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.
5. Возраст	Особенно старше 35 лет.

Нет единого мнения о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в возникновении или прогрессировании венозного тромбоза.

Необходимо учитывать повышенный риск тромбоэмболии во время беременности, особенно в первые 6 недель после родов (подробную информацию см. в разделе 4.6).

Симптомы ВТЭ (тромбоза глубоких вен и легочной эмболии)

В случае появления симптомов женщинам следует рекомендовать срочно обратиться за медицинской помощью и сказать медицинскому работнику о приеме КГК.

Симптомы тромбоза глубоких вен могут включать:

- одностороннюю отечность ноги и/или стопы или вдоль вены на ноге;
- боль или болезненную чувствительность в ноге, которая может ощущаться только при стоянии или ходьбе;
- местное повышение температуры в ноге, красную или бледную кожу ноги.

Симптомы легочной эмболии могут включать:

- внезапное появление необъяснимой одышки или учащенного дыхания;
- внезапный кашель, который может сопровождаться кровохарканьем;
- острую боль в груди;
- предобморочное состояние или головокружение;
- учащенное или нерегулярное сердцебиение.

Некоторые из этих симптомов (например одышка, кашель) не являются специфическими и могут быть неправильно истолкованы как признаки более частых или менее серьезных состояний (например, инфекций верхних дыхательных путей).

Другими признаками окклюзии сосудов могут быть: внезапная боль, отек и небольшое посинение конечности.

При развитии окклюзии глаза симптомы могут варьировать от снижения остроты зрения до потери зрения. В некоторых случаях потеря зрения может произойти практически сразу.

Риск развития АТЭ

Эпидемиологические исследования показали связь между применением КГК и повышенным риском возникновения АТЭ (инфаркта миокарда) или острого нарушения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

мозгового кровообращения (например, транзиторной ишемической атаки, инсульта). Артериальные тромбоэмболические осложнения могут привести к смертельному исходу.

Факторы риска развития АТЭ

Риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или острого нарушения мозгового кровообращения у пациенток, принимающих КГК, повышается при наличии факторов риска (см. таблицу ниже).

Препарат Зоэли противопоказан, если у женщины есть несколько факторов риска, которые повышают риск развития тромбоза вен. Если у женщины имеется >1 фактора риска, возможно, что общее увеличение риска будет превышать сумму отдельных факторов риска – в этом случае необходимо ориентироваться именно на общее увеличение риска возникновения АТЭ. Если соотношение пользы и риска считается отрицательным, назначать КГК не следует (см. раздел 4.3).

Факторы риска развития АТЭ

Фактор риска	**Комментарий**
1. Возраст	Особенно старше 35 лет
2. Курение	Женщинам должно быть рекомендовано воздержаться от курения, если они хотят принимать КГК. Женщинам старше 35 лет, которые продолжают курить, следует настоятельно рекомендовать использовать другой метод контрацепции.
3. Гипертония	–
4. Ожирение (ИМТ >30 кг/м^2)	Риск существенно увеличивается с увеличением ИМТ. Особенно важно для женщин с дополнительными факторами риска.
5. Положительный семейный анамнез (АТЭ в анамнезе у братьев, сестер или родителей, особенно в относительно раннем возрасте, например, до 50 лет)	В случае подозрения на наследственную предрасположенность женщину следует направить к специалисту для консультации перед принятием решения о применении КГК.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6. Мигрень	Увеличение частоты или тяжести приступов мигрени при применении КГК (что может быть признаком, предшествующим нарушению мозгового кровообращения) может стать причиной для немедленного прекращения приема КГК.
7. Другие медицинские состояния, связанные с нежелательными сосудистыми явлениями	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, поражение сердечного клапана и фибрилляция предсердий, дислипопротеинемия и системная красная волчанка.

Симптомы АТЭ

В случае возникновения симптомов женщинам следует рекомендовать срочно обратиться за медицинской помощью и сообщить медицинскому работнику о приёме КГК.

Симптомы нарушения мозгового кровообращения могут включать:

- внезапное онемение или слабость мышц лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела;
- внезапное появление трудностей при ходьбе, головокружение, потерю равновесия или координации;
- внезапную спутанность сознания, затрудненную речь или непонимание чужой речи;
- внезапное нарушение зрения одного или двух глаз;
- внезапную сильную или продолжительную головную боль без понятной причины;
- потерю сознания или обморок с судорогами или без них.

Преходящие симптомы указывают на то, что это транзиторная ишемическая атака.

Симптомы инфаркта миокарда могут включать:

- боль, дискомфорт, давление, тяжесть, ощущение сдавливания или распирания в груди, ниже грудины или в руке;
- чувство дискомфорта, отдающее в спину, челюсть, горло, руку, живот;
- чувство переполненности, несварения желудка или удушья;
- потливость, тошноту, рвоту или головокружение;
- сильную слабость, чувство тревоги или одышку;
- учащенное или нерегулярное сердцебиение.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Опухоли

- В некоторых эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития рака шейки матки у пациенток, длительно принимающих КОК (>5 лет), однако остается неясным, в какой степени данный эффект связан с другими факторами риска, включая вирус папилломы человека (ВПЧ) и особенности сексуального поведения. Эпидемиологические данные о риске развития рака шейки матки у женщин, принимающих препарат Зоэли, отсутствуют.
- При применении КОК в более высоких дозах (50 мкг этинилэстрадиола) риск развития рака эндометрия и яичников снижается. Остается неясным, распространяется ли это на КОК, содержащие 17β-эстрадиол.
- При мета-анализе 54 эпидемиологических исследований у женщин, получавших КОК, содержащие этинилэстрадиол, было выявлено небольшое увеличение относительного риска (ОР) развития рака молочной железы (ОР = 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема КОК. Рак молочной железы редко развивается у женщин в возрасте до 40 лет, поэтому дополнительное число случаев рака молочной железы у женщин, которые принимают или принимали КОК, небольшое по сравнению с общим риском развития рака молочной железы. У женщин, применяющих КОК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших. Наблюдаемая тенденция повышенного риска может быть обусловлена более ранней диагностикой рака молочной железы у пациенток, принимавших КОК, биологическим действием КОК или сочетанием обоих факторов.
- В другом эпидемиологическом исследовании, проведенном в Дании с участием 1,8 миллионов женщин, с последующим наблюдением в среднем 10,9 лет, было выявлено увеличение ОР развития рака молочной железы у женщин, длительно принимавших КОК, по сравнению с женщинами, которые никогда не применяли КОК (общий ОР = 1,19; ОР варьировался от 1,17 [при применении от 1 года и до менее 5 лет] до 1,46 [при применении более 10 лет]). Выявленная разница в абсолютном риске (количество случаев рака молочной железы среди женщин, которые никогда не принимали КОК, по сравнению с женщинами, которые принимают или недавно принимали КОК) была небольшой: 13 случаев на 100 000 пациенто-лет.
- В редких случаях у женщин, принимавших КОК, наблюдалось развитие доброкачественных опухолей печени и еще реже – злокачественных. В отдельных случаях эти опухоли приводили к угрожающим жизни внутрибрюшным кровотечениям. При появлении интенсивной боли в верхней части живота, увеличения печени или симптомов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

внутрибрюшного кровотечения у женщин, принимающих КОК, необходимо исключить опухоль печени.

Менингиома

Сообщалось о возникновении менингиом (единичных и множественных) при длительном (несколько лет) применении номегэстрола ацетата в высоких дозах. В соответствии с клинической практикой пациентки должны находиться под наблюдением врача для выявления признаков и симптомов менингиомы. Если у пациентки, получавшей препарат Зоэли, диагностирована менингиома, лечение следует прекратить (см. раздел 4.3).

Имеются некоторые данные о том, что риск развития менингиомы может снизиться после прекращения лечения номегэстрола ацетатом.

Гепатит С

В ходе клинических исследований комбинации лекарственных препаратов для лечения вирусного гепатита С омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него, увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 5 раз от верхней границы нормы значительно чаще наблюдалось у женщин, применяющих лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол, например, такие как КОК. У женщин, применяющих лекарственные препараты, содержащие эстрогены, отличные от этинилэстрадиола, такие как эстрадиол, скорость увеличения активности АЛТ была сходна с таковой у женщин, не применяющих каких-либо эстрогенов. Тем не менее, в связи с ограниченным числом женщин, принимающих другие эстрогены, отличные от этинилэстрадиола, необходимо соблюдать осторожность при совместном применении препарата с комбинацией препаратов омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него (см. раздел 4.5).

Другие состояния

- У женщин с гипертриглицеридемией или соответствующим семейным анамнезом повышен риск развития панкреатита при приеме КОК.
- У многих женщин, получающих КОК, отмечалось небольшое повышение артериального давления, однако клинически значимое повышение артериального давления наблюдалось редко. Связь между приемом КОК и артериальной гипертензией не установлена. Однако если на фоне приема КОК развивается стойкая артериальная гипертензия, то целесообразно приостановить прием КОК и назначить гипотензивную терапию. При адекватном контроле артериального давления с помощью гипотензивных препаратов возможно возобновление приема КОК.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- На фоне беременности и во время применения КОК было отмечено развитие или ухудшение следующих состояний, хотя их связь с приемом контрацептивов окончательно не установлена: образование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама (малая хорея), герпес во время беременности, потеря слуха, связанная с отосклерозом.
- У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.
- При острых и хронических нарушениях функции печени может потребоваться отмена КОК до тех пор, пока не нормализуются показатели функции печени.
- При рецидиве холестатической желтухи, впервые наблюдавшейся во время беременности или при предыдущем применении половых гормонов, необходимо прекратить прием КОК.
- Несмотря на то, что КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, необходимость в изменении режима дозирования гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, принимающих КОК, содержащие менее 0,05 мг этинилэстрадиола, отсутствует. Однако необходимо тщательно проводить периодические осмотры женщин с сахарным диабетом, принимающих КОК, особенно в течение первых месяцев.
- Болезнь Крона, язвенный колит и ухудшение течения депрессии ассоциировалось с приемом КОК.
- Иногда развивалась хлоазма, особенно у женщин с данным заболеванием в анамнезе. Женщинам, предрасположенным к развитию хлоазмы, следует избегать солнечного облучения или воздействия ультрафиолетового света во время приема КОК.
- Подавленное настроение и депрессия являются хорошо известными нежелательными реакциями применения гормональных контрацептивов (см. раздел 4.8). Депрессия может быть тяжелой и является общеизвестным фактором риска суицидального поведения и совершения суицида. Женщинам следует рекомендовать обратиться к своему лечащему врачу при появлении изменений настроения и симптомов депрессии, в том числе вскоре после начала терапии.

Медицинские обследования/консультации

Перед назначением или возобновлением приема препарата Зоэли следует тщательно ознакомиться с медицинским анамнезом (включая семейный) женщины и исключить беременность. Необходимо измерить артериальное давление и при наличии показаний провести физикальное обследование с учетом противопоказаний и предостережений.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Интервал между контрольными медицинскими осмотрами определяется в каждом отдельном случае, но не реже чем 1 раз в 6 месяцев.

Важно обратить внимание пациентки на информацию о венозных и артериальных тромбозах, в том числе о риске при применении препарата Зоэли по сравнению с другими КОК, симптомах ВТЭ и АТЭ, известных факторах риска и действиях при подозрении на тромбоз.

Женщина должна быть информирована о том, что КОК не защищают от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может снизиться в случае пропуска таблеток (см. раздел 4.2), желудочно-кишечных расстройств во время приема таблеток, содержащих действующие вещества, (см. раздел 4.2) или в случае сопутствующей терапии, которая снижает концентрацию номегэстрола ацетата в плазме крови (см. раздел 4.5).

Изменения характера менструаций

При применении любых КОК могут наблюдаться «прорывные» кровотечения или «мажущие» выделения, особенно в первые несколько месяцев. Следовательно, проведение обследования при нерегулярных кровотечениях обоснованно только после периода адаптации (примерно 3 цикла). У 15-20% женщин при применении препарата Зоэли наблюдались ациклические кровянистые выделения после данного периода адаптации.

Если нерегулярные кровотечения сохраняются или возникают после предыдущих регулярных циклов, необходимо предположить негормональные причины и провести диагностические исследования для исключения злокачественной опухоли или беременности. Может потребоваться диагностическое выскабливание.

У женщин, принимавших препарат Зоэли, продолжительность кровотечений «отмены» составила в среднем 3-4 дня.

Некоторые женщины, принимавшие препарат Зоэли, отмечали отсутствие кровотечения «отмены» во время приема желтых таблеток плацебо, хотя они не были беременны. При проведении клинических исследований отсутствие кровотечения «отмены» отмечалось в 18-32% случаев (на протяжении циклов с 1 по 12). В подобных случаях отсутствие кровотечения «отмены» не было связано с более высокой частотой «прорывных» кровотечений/ «мажущих» выделений в последующих циклах. У 4,6% женщин наблюдалось отсутствие кровотечения «отмены» в каждом из первых трех циклов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

применения препарата. В данной подгруппе был высокий процент женщин с отсутствием кровотечения «отмены» в последующих циклах (76-87%). Из 28% женщин, у которых кровотечение «отмены» отсутствовало по крайней мере в одном цикле (на протяжении циклов 2, 3 или 4), у 51-62% пациенток наблюдалось отсутствие кровотечения «отмены» в последующих циклах.

Если при приеме препарата Зоэли в соответствии с рекомендациями, описанными в разделе 4.2, отсутствует кровотечение «отмены», то вероятность беременности низкая. Однако если женщина не применяла препарат в соответствии с рекомендациями или если отсутствуют два кровотечения «отмены» подряд, то необходимо исключить беременность.

Лабораторные анализы

Применение противозачаточных стероидов может повлиять на результаты некоторых лабораторных анализов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, концентрацию белков (носителей) в плазме крови, например кортикостероид-связывающего глобулина и фракций липидов/липопротеинов, параметры углеводного обмена и параметры свертываемости крови и фибринолиза. Изменения обычно остаются в пределах нормального диапазона.

Вспомогательные вещества

Пациенткам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, включая непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Дети

Неизвестно, является ли количество эстрадиола в препарате Зоэли достаточным для поддержания адекватного уровня эстрадиола у подростков, особенно для прироста костной массы.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Для определения возможного взаимодействия необходимо ознакомиться с инструкцией по применению сопутствующих препаратов.

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Зоэли

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими лекарственными средствами, индуцирующими ферменты, может привести к «прорывным» кровотечениям и/или снижению эффективности контрацепции.

Возможно взаимодействие с лекарственными или растительными препаратами – индукторами микросомальных ферментов, прежде всего ферментов цитохрома P450 (CYP), что может привести к увеличенному клиренсу и уменьшению концентрации половых гормонов в плазме крови и к снижению эффективности КОК, в том числе и лекарственного препарата Зоэли. К таким лекарственным препаратам относятся противосудорожные средства (например, карбамазепин, топирамат, фенитоин, фенобарбитал, примидон, окскарбазепин, фелбамат); противоинфекционные средства (например, рифампицин, рифабутин, гризеофульвин); лекарственные препараты или препараты растительного происхождения, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*); бозентан и ингибиторы протеазы ВИЧ или вируса гепатита С (ВГС) (например, ритонавир, боцепревир, телапревир) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин, эфавиренз).

Индуцирование ферментов может происходить после нескольких дней применения препарата. Максимальное индуцирование ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель. После прекращения терапии препаратом Зоэли индицирование ферментов может продолжаться приблизительно 28 дней.

Женщинам, получающим лечение одним из вышеуказанных лекарственных или растительных препаратов, индуцирующих микросомальные печеночные ферменты, следует сообщить, что эффективность препарата Зоэли может быть снижена. Во время сопутствующего приема препаратов, индуцирующих микросомальные печеночные ферменты, и в течение 28 дней после их отмены следует также пользоваться барьерным методом контрацепции.

Если прием сопутствующего препарата продолжается и после окончания в упаковке таблеток, содержащих активные вещества, то необходимо пропустить интервал приема таблеток плацебо и начать прием таблеток из следующей упаковки препарата.

При необходимости длительного лечения индукторами микросомальных ферментов печени следует рассмотреть другой метод контрацепции, не подверженный влиянию лекарственных препаратов, индуцирующих ферменты.

Совместное применение сильных (например, кетоконазола, итраконазола, кларитромицина) или средних (например, флуконазола, дилтиазема, эритромицина)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ингибиторов CYP3A может увеличить концентрацию эстрогенов и гестагенов в сыворотке крови.

Для препарата Зоэли не проводилось исследований лекарственных взаимодействий, однако были проведены два исследования применения комбинации номегэстрола ацетата и эстрадиола в более высоких дозах (номегэстрола ацетат 3,75 мг + эстрадиол 1,5 мг) в сочетании с рифампицином и с кетоконазолом в популяции женщин постменопаузального возраста. Сопутствующий прием рифампицина снижает $AUC_{0-\infty}$ номегэстрола ацетата на 95% и увеличивает $AUC_{0-t(last)}$ эстрадиола на 25%. Сопутствующий прием кетоконазола (однократная доза 200 мг) не оказывает влияния на метаболизм эстрадиола, но увеличивает максимальную концентрацию (85%) и $AUC_{0-\infty}$ (115%) номегэстрола ацетата, однако данные изменения не являются клинически значимыми. Предполагается, что схожие изменения могут иметь место в случае применения данных препаратов у женщин репродуктивного возраста.

Влияние препарата Зоэли на другие лекарственные препараты

Противозачаточные средства, содержащие этинилэстрадиол, могут снизить концентрацию ламотриджина примерно на 50%. Следует проявлять осторожность, особенно при назначении КГК, даже с эстрадиолом, у женщин, принимающих ламотриджин.

Другие взаимодействия

В ходе клинических исследований комбинации лекарственных препаратов для лечения вирусного гепатита С омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него, увеличение активности АЛТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы значительно чаще наблюдалось у женщин, применяющих лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол, например, КГК.

У женщин, применяющих лекарственные препараты, содержащие эстрогены, отличные от этинилэстрадиола, например, такие как эстрадиол, скорость увеличения активности АЛТ была сходна с таковой у женщин, не применяющих каких-либо эстрогенов. Тем не менее, в связи с ограниченным числом женщин, принимающих эстрогены, отличные от этинилэстрадиола, необходимо соблюдать осторожность при совместном применении препарата с комбинацией препаратов омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Применение препарата Зоэли противопоказано в период беременности. В случае возникновения беременности при применении препарата Зоэли следует прекратить прием препарата.

В большинстве эпидемиологических исследований не было выявлено увеличения риска развития врожденных пороков у детей, чьи матери до беременности принимали КОК, содержащие этинилэстрадиол. При случайном приеме в начале беременности КОК, содержащих этинилэстрадиол, не было отмечено тератогенных эффектов.

Имеются ограниченные клинические данные относительно приема препарата Зоэли беременными женщинами, которые свидетельствуют об отсутствии нежелательного влияния препарата на состояние плода или новорожденного.

В исследованиях комбинации номегэстрола ацетат/эстрадиол на лабораторных животных была зафиксирована репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).

При повторном начале приема препарата Зоэли следует учитывать повышенный риск ВТЭ в послеродовом периоде (см раздел 4.4).

Препарат Зоэли предназначен для предупреждения нежелательной беременности. Если женщина хочет прекратить прием препарата Зоэли, чтобы забеременеть, следует принять во внимание, что овуляция восстанавливается в среднем через 28 дней после последнего приема таблетки препарата Зоэли (см раздел 5.1).

Лактация

КОК могут оказывать влияние на лактацию, так как они вызывают изменение количества и состава грудного молока. Таким образом, применение КОК противопоказано до тех пор, пока кормящая мать полностью не отлучит своего ребенка от груди, а женщинам, желающим кормить грудью, следует предложить альтернативный метод контрацепции.

Небольшие количества контрацептивных половых гормонов и/или их метаболитов могут проникать в грудное молоко, однако данных об их нежелательном влиянии на здоровье новорожденного нет.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Зоэли не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность применения препарата Зоэли оценивалась в ходе семи многоцентровых клинических исследований продолжительностью до 2-х лет. В данные исследования были включены 3490 женщин в возрасте 18-50 лет (суммарно 35028 циклов).

Наиболее частыми нежелательными реакциями в этих клинических исследованиях были акне (15,4%) и нерегулярное кровотечение «отмены» (9,8%).

При применении КГК наблюдался повышенный риск венозной и артериальной тромбоэмболии, являющихся причинами серьезных нежелательных реакций (см раздел 4.4).

Переносимость препарата Зоэли хорошая, профиль безопасности сходен с таковыми у других КОК.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции разделены на группы в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA с указанием частоты их возникновения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥ 1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**
Нарушения метаболизма и питания			усиление аппетита, задержка жидкости	снижение аппетита
Психические расстройства		снижение либидо, депрессия/ снижение настроения, изменение настроения		повышение либидо
Нарушения со стороны нервной системы		мигрень, головная боль		транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
				нарушение внимания
Нарушения со стороны органа зрения				непереносимость контактных линз, ощущение сухости в глазах
Нарушения со стороны сосудов			приливы жара	венозная тромбоэмболия
Желудочно-кишечные нарушения		тошнота	вздутие живота	сухость во рту
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				холецистит, холелитиаз
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	акне[1]		гипергидроз, алопеция, зуд, сухость кожи, себорея	хлоазма, гипертрихоз
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			ощущение тяжести	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	аномальное кровотечение «отмены»	метроррагия, меноррагия, боль в области молочных желез, тазовая боль	гипоменорея, припухлость молочных желез, галакторея, спазм матки, предменструальный синдром, объемное образование в молочной железе, диспареуния, сухость в вульвовагинальной области	вагинальный запах, вульвовагинальный дискомфорт

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Общие нарушения и реакции в месте введения			раздражительность, отек	чувство голода
Лабораторные и инструментальные данные		увеличение веса	повышение уровня печеночных ферментов	

[1]Акне представляет собой не спонтанно сообщаемое, а запрашиваемое явление, поскольку оценка проводилась при каждом визите в ходе исследования.

Кроме указанных выше нежелательных реакций при применении препарата Зоэли сообщалось о реакциях гиперчувствительности (частота возникновения не установлена).

Описание отдельных нежелательных реакций

У женщин, принимающих КОК, наблюдается повышенный риск возникновения артериальных и венозных тромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инфаркт миокарда, инсульт, преходящие ишемические атаки, венозный тромбоз и легочную эмболию; более подробное описание приведено в разделе 4.4.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Тел.: +7 7172 235-135

Эл. почта: pdlc@dari.kz

https://www.ndda.kz

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Тел.: +375 17 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

4.9. Передозировка

Повторное применение препарата Зоэли в дозах, которые в 5 раз превышали рекомендуемые, и однократный прием номегэстрола ацетата в дозах, которые в 40 раз превышали рекомендуемые, не сопровождалось нежелательными реакциями.

Симптомы

Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, кровянистые выделения из влагалища.

Лечение

Специфическая терапия отсутствует, следует проводить симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Половые гормоны и модуляторы половой системы; гормональные контрацептивы системного действия; гестагены и эстрогены, фиксированные комбинации.

Код АТХ: G03AA14

Механизм действия

Номегэстрола ацетат – это высокоселективный гестаген, являющийся производным естественного стероидного гормона прогестерона. Номегэстрола ацетат имеет выраженное сродство к человеческому рецептору прогестерона, обладает антигонадотропной активностью, антиэстрогенной активностью, опосредованной рецепторами прогестерона, умеренной антиандрогенной активностью и не обладает эстрогенной, андрогенной, глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В состав препарата Зоэли входит 17β-эстрадиол – эстроген, идентичный эндогенному человеческому 17β-эстрадиолу (Е2). В отличие от этинилэстрадиола, который входит в состав других КОК, Е2 не имеет этинильной группы в 17α положении. При применении препарата Зоэли средние концентрации Е2 сопоставимы с таковыми в начальной фолликулярной фазе и поздней фазе желтого тела менструального цикла (см. подраздел 5.2).

Контрацептивный эффект препарата Зоэли обусловлен комбинацией различных факторов, наиболее важными из которых являются подавление овуляции и изменение вязкости секрета шейки матки.

Клиническая эффективность и безопасность

В двух рандомизированных открытых сравнительных исследованиях эффективности и безопасности более чем 3200 женщин в возрасте 18-50 лет принимали препарат Зоэли в течение 13 последовательных циклов, и более чем 1000 женщин принимали комбинацию дроспиренон (3 мг) / этинилэстрадиол (30 мкг) по схеме приема 21/7.

В группе, принимавшей препарат Зоэли, об увеличении массы тела сообщалось у 8,6% женщин (в группе сравнения – 5,7%), о нерегулярных кровотечениях «отмены» (преимущественно об отсутствии кровотечения «отмены») сообщалось у 10,5% женщин (в группе сравнения – 0,5%), об акне – у 15,4% женщин (в группе сравнения – 7,9%) (см. раздел 4.8). Оценка развития акне при приеме препарата Зоэли в другом исследовании показала, что у большинства женщин (73,1%) не наблюдалось изменений состояния по сравнению с состоянием до начала лечения, у 16,8% женщин наблюдалось улучшение состояния, и у 10,1% женщин было отмечено появление или ухудшение течения акне.

В клиническом исследовании препарата Зоэли, проведенном в Европейском Союзе, Азии и Австралии, были рассчитаны следующие показатели индекса Перля для возрастной группы 18-35 лет:

Неэффективность метода – 0,40 (верхняя граница 95% доверительного интервала 1,03);
Неэффективность метода и ошибка пациента – 0,38 (верхняя граница 95% доверительного интервала 0,97).

В клиническом исследовании препарата Зоэли, проведенном в Соединенных Штатах Америки, Канаде и Латинской Америке, были рассчитаны следующие показатели индекса Перля для возрастной группы 18-35 лет:

Неэффективность метода – 1,22 (верхняя граница 95% доверительного интервала 2,18);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Неэффективность метода и ошибка пациента – 1,16 (верхняя граница 95% доверительного интервала 2,08).

В рандомизированном открытом исследовании 32 женщины получали препарат Зоэли на протяжении 6 циклов. После прекращения приема препарата Зоэли восстановление овуляции в первые 28 дней после приема последней таблетки наблюдалось у 79% женщин.

Фолиевая кислота является важным витамином на ранних сроках беременности. Во время приема препарата Зоэли концентрация фолиевой кислоты в плазме крови не изменяется и остается на базовом уровне в течение 6 последовательных месяцев приема препарата.

В рандомизированном открытом сравнительном исследовании продолжительностью 2 года при приеме препарата Зоэли женщинами в возрасте 21-35 лет наблюдалось отсутствие клинически значимого эффекта препарата Зоэли на минеральную плотность костной ткани.

Было проведено рандомизированное открытое сравнительное многоцентровое исследование для оценки влияния препарата Зоэли на параметры свертываемости крови, липидный профиль, метаболизм углеводов, функциональное состояние надпочечников и щитовидной железы, а также на концентрацию андрогенов.

60 женщин в возрасте 18-50 лет принимали препарат Зоэли в течение 6 последовательных циклов. В клинических исследованиях было установлено, что при приеме препарата Зоэли инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе не изменялись, а также не было выявлено клинически значимых эффектов на метаболизм липидов и гемостаз. Прием препарата Зоэли увеличивал концентрации белков-переносчиков тироксин-связывающего глобулина (ТСГ) и кортикостероид-связывающего глобулина (КСГ). При приеме препарата Зоэли незначительно увеличивалась концентрация глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и значительно уменьшались концентрации андростендиона, дегидроэпиандростерона, общего и свободного тестостерона. В клиническом исследовании у группы женщин (n=32) после 13 циклов приема препарата Зоэли не наблюдалось патологических изменений при гистологическом исследовании эндометрия.

5.2. Фармакокинетические свойства

Номегэстрола ацетат

Абсорбция

Номегэстрола ацетат быстро всасывается после приема внутрь. После однократного приема максимальная концентрация в плазме составляет около 7 нг/мл и достигается через 2 ч.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Абсолютная биодоступность после однократного приема составляет 63%. Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность номегэстрола ацетата.

Распределение

Номегэстрола ацетат активно связывается с альбумином (97-98%), но не связывается с ГСПГ или КСГ. Кажущийся объем распределения номегэстрола ацетата в равновесном состоянии составляет 1645 ± 576 л.

Биотрансформация

Номегэстрола ацетат метаболизируется до нескольких неактивных гидроксилированных метаболитов под действием изоферментов цитохрома Р450 печени, в основном CYP3A4 и CYP3A5; также возможно участие в метаболизме изоферментов CYP2C8 и CYP2C19. Номегэстрола ацетат и его гидроксилированные производные подвергаются выраженному метаболизму второй фазы с образованием глюкуронидных и сульфатных конъюгатов. Клиренс в равновесном состоянии составляет 26 л/ч.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) в равновесном состоянии составляет 46 ч (от 28 до 83 ч). $T_{1/2}$ метаболитов не установлен.

Номегэстрола ацетат выводится почками и через кишечник. Примерно 80% дозы выводится почками и через кишечник в течение 4 дней. Номегэстрола ацетат практически полностью выводится в течение 10 дней. Выведение через кишечник превышает выведение почками.

Линейность

Линейность фармакокинетики в зависимости от дозы отмечалась в диапазоне 0,625-5 мг (оценивалась у женщин репродуктивного и постменопаузального возраста).

Равновесная концентрация

ГСПГ не оказывает влияния на фармакокинетику номегэстрола ацетата. Равновесная концентрация достигается через 5 дней. Средняя концентрация в равновесном состоянии составляет 4 нг/мл. Максимальная концентрация номегэстрола ацетата в плазме составляет около 12 нг/мл и достигается через 1,5 ч после приема препарата.

Взаимодействия

In vitro номегэстрола ацетат не оказывает существенного индуцирующего или ингибирующего действия на изоферменты цитохрома Р450 и не взаимодействует с белком-транспортером гликопротеина Р.

Эстрадиол

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Абсорбция

Эстрадиол подвергается выраженному метаболизму при «первом прохождении» через печень после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 1%. Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность эстрадиола.

Распределение

Распределение экзогенного и эндогенного эстрадиола сходное. Эстрогены активно распределяются по всему организму. Их концентрации обычно выше в органах-мишенях половых гормонов. В крови эстрадиол связывается с ГСПГ (37%) и альбумином (61%), и только 1-2% эстрадиола циркулирует в несвязанном виде.

Биотрансформация

Экзогенный эстрадиол активно метаболизируется после приема внутрь. Метаболизм экзогенного и эндогенного эстрадиола сходный. Эстрадиол быстро превращается в несколько метаболитов в кишечнике и печени (в основном в эстрон), которые в последующем конъюгируются и подвергаются кишечно-печеночной рециркуляции. Имеется динамическое равновесие между эстрадиолом, эстроном и эстрон-сульфатом за счет активности различных ферментов, включая эстрадиолдегидрогеназы, сульфотрансферазы и арилсульфатазы. Окисление эстрона и эстрадиола происходит под действием изоферментов цитохрома Р450, в основном CYP1A2, CYP1A2 (вне печени), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 и CYP2C9.

Элиминация

Эстрадиол быстро выводится из крови. За счет метаболизма и кишечно-печеночной рециркуляции имеется большой пул циркулирующих сульфатов и глюкуронидов эстрогенов. В результате $T_{1/2}$ эстрадиола, скорректированный с учетом исходного показателя, варьируется в широких пределах и составляет 3,6 ± 1,5 ч после внутривенного введения.

Равновесная концентрация

Максимальная концентрация эстрадиола в плазме крови составляет около 90 пг/мл и достигается через 6 ч после приема. Средние концентрации в плазме крови – 50 пг/мл.

Данные концентрации эстрадиола соответствуют таковым в начальной и поздней фазах менструального цикла.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Влияние заболеваний почек на фармакокинетику препарат Зоэли не изучалось.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Печеночная недостаточность

Влияние заболеваний печени на фармакокинетику препарата Зоэли не изучалось. Однако у пациенток с нарушением функции печени возможно ухудшение метаболизма половых гормонов.

Этнические группы

Фармакокинетика препарата Зоэли у представителей этнических групп специально не изучалась.

Дети

Фармакокинетика номегэстрола ацетата (первичная цель) после однократного приема внутрь препарата Зоэли была сопоставима у здоровых девочек-подростков посте наступления менархе и у взрослых женщин. Однако после однократного перорального приема экспозиция эстрадиола (вторичная цель) была на 36% ниже у подростков по сравнению со взрослыми. Клиническая значимость данного результата неизвестна.

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования токсичности повторных доз эстрадиола, номегэстрола ацетата или их комбинации показали ожидаемое эстрогенное и гестагенное действие.

Исследования репродуктивной токсичности, проведенные с применением комбинации, показали фетотоксичность, которая согласуется с действием эстрадиола.

Исследования генотоксичности и канцерогенности комбинации не проводились. Номегэстрола ацетат не является генотоксичным.

Однако, необходимо учитывать, что половые стероиды могут вызвать рост некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Белые таблетки

лактозы моногидрат

целлюлоза микрокристаллическая

кросповидон

тальк

магния стеарат

кремния диоксид коллоидный

пленочная оболочка: Опадрай II белый:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

поливиниловый спирт

титана диоксид (Е171)

макрогол-3350

тальк

Желтые таблетки

лактозы моногидрат

целлюлоза микрокристаллическая

кросповидон

тальк

магния стеарат

кремния диоксид коллоидный

пленочная оболочка: Опадрай II желтый:

поливиниловый спирт

титана диоксид (Е171)

макрогол-3350

тальк

краситель железа оксид желтый (Е172)

краситель железа оксид черный (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 28 таблеток (24 белые таблетки, содержащие действующие вещества, и 4 желтые таблетки плацебо) в блистере из поливинилхлорида/алюминиевой фольги. По 1 или 3 блистера вместе с конвертом для блистера (или без него), стикером с днями недели и листком-вкладышем в картонной пачке, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные этикетки контроля первого вскрытия упаковки.

Не все размеры упаковок могут быть доступны к реализации.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Болгария

Зентива Пивот ЕООД

1404 София, район Триадица, бульвар Болгария, 69, офисное здание «Инфинити Тауэр», 7 этаж

Республика Казахстан

Чешская Республика

Зентива к.с.

У кабеловны 130, 102 37, Прага 10, Долни Мехолупы

Республика Беларусь

Великобритания

Терамекс ЭйчКью ЮК Лимитед

Бродвей 50, 5 этаж, Лондон, SW1H 0BL

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Зентива Фарма»

Российская Федерация, 127030, г. Москва, вн.тер.г. м.о. Тверской,

ул. Новослободская, д. 31, стр. 4, помещ. VI

Тел.: +7 (499) 350-13-48

Эл. почта: PV-Russia@zentiva.ru

Республика Казахстан

Представительство «Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ЕООД» в Казахстане

Республика Казахстан, г. Алматы, индекс 050008

улица Ауэзова, дом 48, 3 этаж, 3/3

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9421
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Тел.: +7 (727) 345-04-05

Эл. почта: PV-Kazakhstan@zentiva.com

Республика Беларусь

ООО «Польмед»

Республика Беларусь, 220075, г. Минск,

ул. Инженерная, д. 7, пом. 2, комн. 11

Тел.: + 375173783881

Эл. почта: office@polmedpharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Зоэли доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/