ЛП-№(006426)-(РГ-RU) от 02.08.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дезогестрел+Этинилэстрадиол, 150 мкг + 20 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: дезогестрел, этинилэстрадиол.

Каждая таблетка содержит 0,15 мг дезогестрела, 0,02 мг этинилэстрадиола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 66,35 мг на таблетку (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «L» на одной стороне и «1» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Дезогестрел+Этинилэстрадиол показан к применению у взрослых женщин старше 18 лет в качестве пероральной контрацепции.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования
Таблетки следует принимать внутрь, запивая небольшим количеством воды, каждый день приблизительно в одно и то же время, в порядке, указанном на упаковке. Принимать по 1 таблетке в день в течение 21 дня. Прием таблеток из следующей упаковки следует начинать через 7 дней после окончания предыдущей. В течение этих 7 дней происходит менструальноподобное кровотечение. Обычно оно начинается на 2–3 день после приема последней таблетки и может не прекратиться до начала приема таблеток из следующей упаковки.

Как начинать прием препарата Дезогестрел+Этинилэстрадиол

Если гормональные контрацептивы не применялись в течение последнего месяца

Прием таблеток должен начинаться в 1 день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения). Можно начать прием препарата на 2–5 день цикла, но в таком случае следует использовать дополнительный (барьерный) метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток в первом цикле.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Переход с комбинированных гормональных контрацептивов (комбинированного перорального контрацептива (КОК), вагинального кольца или трансдермального пластыря)

Следует начать прием препарата Дезогестрел+Этинилэстрадиол на следующий день после приема последней активной таблетки ранее применяемого КОК (последняя таблетка, содержащая активные вещества), но не позднее, чем на следующий день после окончания обычного перерыва в приеме таблеток ранее применяемого КОК или на следующий день после приема последней таблетки, не содержащей гормоны. В случае применения вагинального кольца или трансдермального пластыря следует начать прием препарата Дезогестрел+Этинилэстрадиол в день их удаления, но не позднее того дня, когда должно было быть введено новое кольцо или сделана следующая аппликация пластыря.

Если женщина правильно и регулярно применяла комбинированного гормонального контрацептива (КГК) и уверена в том, что не беременна, она может перейти на применение препарата Дезогестрел+Этинилэстрадиол в любой день цикла.

Ни в коем случае не следует превышать рекомендуемый безгормональный интервал предыдущего метода.

Переход с препаратов, содержащих только прогестаген ("мини-пили", инъекции, имплантат), или с прогестаген-высвобождающей внутриматочной системы (ВМС)

Женщина, принимающая «мини-пили», может перейти на прием препарата Дезогестрел+Этинилэстрадиол в любой день; применяющая имплантат или ВМС – в день их удаления; применяющая препарат в виде инъекций – в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях в течение первых 7 дней приема препарата Дезогестрел+Этинилэстрадиол следует использовать дополнительные барьерные методы контрацепции.

После аборта в I триместре беременности

Женщина может начинать прием препарата немедленно. В этом случае нет необходимости использовать какие-либо дополнительные методы контрацепции.

После родов или аборта во II триместре беременности

Для кормящих матерей см. раздел 4.6.

При отсутствии или прекращении грудного вскармливания следует начать прием препарата не ранее 21–28 дня после родов или аборта во втором триместре беременности. При начале приема препарата в более поздние сроки следует в течение первых 7 дней приема препарата Дезогестрел+Этинилэстрадиол дополнительно использовать барьерные методы контрацепции. В любом случае, если у женщины после родов или аборта до начала приема КОК уже были сексуальные контакты, следует исключить беременность до начала приема препарата или подождать до первой менструации. При возобновлении применения препарата необходимо принимать во внимание повышение риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в послеродовом периоде (см. раздел 4.4, подраздел «Особые указания»).

Как поступать в случае пропуска очередного приема препарата

Если прием очередной таблетки задержан **менее чем на 12 часов**, надежность контрацепции не снижается. Женщине следует принять таблетку, как только она об этом вспомнила, а последующие таблетки принимать в обычное время.

Если прием очередной таблетки задержан **более чем на 12 часов**, надежность контрацепции может быть снижена. В этом случае следует руководствоваться следующими двумя правилами:

1. Прием таблеток никогда нельзя прерывать более чем на 7 дней.
2. Для адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы необходимо принимать таблетки 7 дней подряд.

Цикличность приема препарата подразумевает 3 недели применения. Соответственно, можно дать следующие рекомендации:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Первая неделя приема препарата

Женщине следует принять пропущенную таблетку, как только она об этом вспомнила, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Затем следует продолжить прием по обычной схеме. Дополнительно следует использовать метод барьерной контрацепции, например, презерватив, в течение следующих 7 дней. Если у женщины были сексуальные контакты в течение предшествующих 7 дней, следует учитывать возможность беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе перерыв в приеме препарата к моменту сексуального контакта, тем выше риск беременности.

Вторая неделя приема препарата

Женщине следует принять пропущенную таблетку, как только она об этом вспомнила, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Затем следует продолжить прием по обычной схеме. При условии, что женщина принимала таблетки вовремя в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной дозе, нет необходимости использовать дополнительные (негормональные) методы контрацепции. В противном случае или в случае, если женщина пропустила больше чем 1 таблетку, следует использовать дополнительные методы контрацепции в течение следующих 7 дней.

Третья неделя приема препарата

Надежность контрацепции может быть снижена из-за последующего перерыва в приеме препарата. Этого можно избежать, адаптируя схему приема препарата. Если воспользоваться любой из двух нижеследующих схем, нет необходимости использовать дополнительные меры контрацепции при условии, что женщина принимала таблетки вовремя в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной дозе. В противном случае рекомендуется также воспользоваться одной из двух нижеследующих схем и использовать дополнительные меры контрацепции в течение последующих 7 дней.

1. Женщине следует принять пропущенную таблетку, как только она об этом вспомнила, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Затем следует продолжить прием по обычной схеме. Новую упаковку следует начинать, как только заканчивается текущая упаковка, т.е. не следует делать перерыва между упаковками. Вероятность возникновения «кровотечения отмены» до окончания второй упаковки невелика, но в некоторых случаях могут возникать «мажущие» или обильные кровянистые выделения еще во время приема препарата.
2. Женщине можно рекомендовать прекратить прием препарата из текущей упаковки. Женщине следует сделать перерыв в приеме препарата Дезогестрел+Этинилэстрадиол продолжительностью не более 7 дней, включая дни, когда она забыла принять таблетки, а затем начать новую упаковку.

При пропуске приема препарата и последующем отсутствии «кровотечения отмены» в ближайшем перерыве в приеме таблеток следует учитывать возможность наступления беременности.

Рекомендации в случае возникновения желудочно-кишечных расстройств

В случае тяжелых желудочно-кишечных расстройств всасывание может быть неполным, поэтому следует принять дополнительные меры контрацепции. Если рвота возникает в течение 3–4 часов после приема препарата, следует воспользоваться рекомендациями, касающимися пропуска очередного приема препарата. Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема, то она должна принять дополнительно таблетку (или таблетки) из другой упаковки.

Как изменить срок наступления менструальноподобного кровотечения

Для того чтобы отсрочить менструальноподобное кровотечение, следует продолжать прием таблеток из другой упаковки препарата Дезогестрел+Этинилэстрадиол без обычного перерыва в приеме. Отсрочить менструальноподобное кровотечение можно на любой срок до окончания таблеток из второй упаковки. В этот период у женщины могут возникать «мажущие» или обильные кровянистые выделения. Прием препарата по обычной схеме следует возобновить после 7-дневного интервала в приеме.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Для того чтобы сместить день начала менструальноподобного кровотечения на другой день, можно сократить обычный перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько необходимо. Чем короче перерыв, тем выше риск отсутствия менструальноподобного кровотечения в перерыве и возникновения обильных или «мажущих» кровянистых выделений во время приема таблеток из второй упаковки (как и в случае отсроченного наступления менструальноподобного кровотечения).

Дети
Безопасность и эффективность препарата Дезогестрел+Этинилэстрадиол у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения
Внутрь.

4.3. Противопоказания

Как и для других КГК, применение комбинации дезогестрел+этинилэстрадиол противопоказано при наличии любого из заболеваний/состояний/факторов риска, перечисленных ниже.

- Гиперчувствительность к дезогестрелу и/или этинилэстрадиолу, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Венозный тромбоз или тромбоэмболия (ВТЭ), в том числе, тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), в настоящее время или в анамнезе.
- Артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда, инсульт; или продромальные состояния, в том числе транзиторная ишемическая атака, стенокардия, в настоящее время или в анамнезе.
- Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ или АТЭ, включая резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
- Наличие множественных факторов высокого риска развития ВТЭ или АТЭ (см. раздел 4.4, подраздел «Особые указания») или одного серьезного фактора риска, такого как:
  - сахарный диабет с диабетической ангиопатией;
  - тяжелая дислипопротеинемия;
  - неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление 160/100 мм рт.ст. и выше).
- Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в анамнезе.
- Обширное оперативное вмешательство с длительной иммобилизацией (см. раздел 4.4, подраздел «Особые указания»).
- Панкреатит (в т.ч. в анамнезе), связанный с выраженной гипертриглицеридемией.
- Тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени), в т.ч. в анамнезе.
- Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные), в т.ч. в анамнезе.
- Гормонозависимые злокачественные новообразования половых органов или молочной железы (в т.ч. подозрения на них).
- Гиперплазия эндометрия.
- Кровотечение из влагалища неясной этиологии.
- Беременность (в т.ч. предполагаемая).
- Период грудного вскармливания.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- Совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир или глекапревир/пибрентасвир (см. раздел 4.4, подраздел «Особые указания» и раздел 4.5).
- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

При возникновении любого из заболеваний/состояний/факторов риска на фоне применения препарата, прием препарата следует немедленно прекратить.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии (курение, возраст старше 35 лет, наличие в семейном анамнезе венозного или артериального тромбоза/тромбоэмболии или предрасположенность к тромбозам (тромбозы/тромбоэмболии у кого-либо из ближайших родственников (родителей, братьев или сестер) в возрасте менее 50 лет), ожирение (индекс массы тела >30 кг/м^2); дислипопротеинемия; контролируемая артериальная гипертензия; мигрень без очаговой неврологической симптоматики; неосложненные заболевания клапанов сердца; фибрилляция предсердий);
- варикозное расширение вен, поверхностный тромбофлебит;
- послеродовой период;
- сахарный диабет без сосудистых нарушений;
- системная красная волчанка;
- гемолитико-уремический синдром;
- хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона или язвенный колит);
- серповидно-клеточная анемия;
- гипертриглицеридемия (в т.ч. в семейном анамнезе);
- острые и хронические заболевания печени, в том числе врожденные гипербилирубинемии (при нормальных показателях функций печени).

Особые указания

При наличии любых из перечисленных ниже состояний/заболеваний/факторов риска следует провести тщательную оценку соотношения «польза-риск» применения КГК. Этот вопрос следует обсудить с женщиной еще до начала приема препарата. В случае обострения заболеваний, ухудшения состояния или появления первых симптомов состояний/заболеваний или факторов риска женщине следует немедленно обратиться к врачу для решения вопроса о прекращении приема препарата. В этом разделе термин КГК применяется при наличии данных как для пероральных, так и для непероральных контрацептивов; термин КОК применяется при наличии данных только для пероральных контрацептивов.

Риск развития ВТЭ и АТЭ

- В ходе эпидемиологических исследований была установлена связь между применением КГК и увеличением риска развития артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболий, таких как инфаркт миокарда, инсульт, ТГВ и ТЭЛА. Данные заболевания наблюдаются крайне редко.
- Применение любого КГК связано с повышенным риском развития ВТЭ, проявляющейся как ТГВ и/или ТЭЛА. Наибольший риск развития ВТЭ наблюдается в первый

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

год применения КГК. Повышение риска развития этого осложнения наблюдается и при возобновлении применения КГК после перерыва в 4 недели и более.

- Применение лекарственных препаратов, содержащих в качестве прогестагена левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, связано с наименьшим риском развития ВТЭ. Применение низкодозированных КОК, содержащих третье поколение прогестагенов, включая дезогестрел, может увеличить риск развития ВТЭ вдвое. Частота развития ВТЭ в течение 1 года у женщин, принимающих КОК, содержащие дезогестрел, составляет от 9 до 12 случаев, содержащих левоноргестрел – 6–7 случаев на 10000 женщин. У женщин, не применяющих КОК, частота ВТЭ составляет 2 случая на 10000 женщин. Частота развития ВТЭ при применении КОК ниже, чем частота развития этого осложнения во время беременности и в послеродовом периоде. ВТЭ может привести к летальному исходу в 1–2% случаев.
- Крайне редко на фоне приема КОК тромбоз возникает в других кровеносных сосудах (например, в венах и артериях печени, брыжейки, почек, головного мозга или сетчатки глаза).
- Симптомы ВТЭ, АТЭ или острого нарушения мозгового кровообращения могут включать: внезапную боль и/или отек нижней конечности; внезапную интенсивную боль в груди, с иррадиацией в левую руку или без нее; внезапную одышку; внезапный кашель; необычную тяжелую и длительную головную боль; внезапную частичную или полную потерю зрения; диплопию; нарушение речи или афазия; головокружение; коллапс с судорожным приступом или без него; слабость или выраженное онемение, которые внезапно появляются на одной стороне тела; двигательные расстройства; «острый живот».
- Риск развития ВТЭ возрастает при наличии следующих факторов риска:
  – возраст;
  – ожирение (ИМТ более 30 кг/м$^{2)}$;
  – наличие в семейном анамнезе венозного или артериального тромбоза, или тромбоэмболии у братьев, сестер или родителей в возрасте менее 50 лет (если предполагается наличие наследственной предрасположенности – перед началом приема КГК следует проконсультироваться со специалистом);
  – длительная иммобилизация, серьезное оперативное вмешательство, любая операция на нижних конечностях, в области таза или нейрохирургическая операция, или обширная травма. В этих случаях следует прекратить прием КОК (как минимум за 4 недели до планового хирургического вмешательства) и возобновить его только через 2 недели после полного восстановления мобильности женщины (см. также раздел 4.3);
  – временная иммобилизация, включая авиаперелет длительностью более 4 часов, также является фактором риска развития ВТЭ, особенно у женщин, имеющих другие факторы риска;
  – вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии ВТЭ остается спорным.
- Риск развития АТЭ возрастает при наличии следующих факторов риска:
  – возраст;
  – курение (риск еще в большей степени увеличивается при интенсивном курении, особенно у женщин старше 35 лет);
  – дислипопротеинемия;
  – ожирение (ИМТ более 30 кг/м^2);
  – артериальная гипертензия;
  – мигрень;
  – порок клапанов сердца;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

– фибрилляция предсердий;
– наличие в семейном анамнезе венозного или артериального тромбоза, или тромбоэмболии у братьев, сестер или родителей в возрасте менее 50 лет (если предполагается наличие наследственной предрасположенности перед началом приема КГК следует проконсультироваться со специалистом).

- Необходимо принимать во внимание повышение риска развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.
- Другие состояния/заболевания, при которых наблюдается нарушение кровообращения, включают: сахарный диабет, системную красную волчанку, гемолитико-уремический синдром, хронические воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточную анемию.
- Увеличение частоты или интенсивности мигрени (которое может быть продромальным симптомом нарушений мозгового кровообращения) на фоне приема КОК является основанием для немедленного прекращения его приема.
- Биохимические факторы, которые могут указывать на наследственную или приобретенную предрасположенность к ВТЭ или АТЭ, включают резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
- При оценке соотношения «польза/риск» следует учитывать, что терапия данных состояний/заболеваний может снизить связанный с ними риск развития тромбоза.

Опухоли

- Наиболее важным фактором риска развития рака шейки матки (РШМ) является персистирующая папилломавирусная инфекция (ВПЧ). Эпидемиологические исследования показывают увеличение риска развития РШМ у женщин, инфицированных ВПЧ и длительно применяющих КОК (> 5 лет), однако до настоящего времени существуют противоречия относительно степени влияния на эти данные различных факторов, в частности, скрининговых обследований шейки матки или особенностей полового поведения женщины (количество половых партнеров и использование барьерных методов контрацепции), а также причинно-следственной взаимосвязи этих факторов.
- По данным мета-анализа результатов 54 эпидемиологических исследований было выявлено небольшое повышение (1,24) риска развития рака молочной железы (РМЖ) у женщин, применяющих КОК. Повышенный риск постепенно уменьшается в течение 10 лет после отмены КОК. В связи с тем, что РМЖ отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение количества случаев РМЖ у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших его недавно, является небольшим по отношению к общему риску развития этого заболевания.
- Связь РМЖ с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием более ранней диагностики РМЖ у женщин, принимающих КОК (у них диагностируются более ранние клинические формы РМЖ, чем у женщин, не принимающих КОК), биологическим действием КОК или сочетанием обоих этих факторов.
- Крайне редко при применении КОК наблюдались случаи развития доброкачественных, и еще более редко – злокачественных опухолей печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к представляющим угрозу для жизни внутрибрюшным кровотечениям. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Гепатит С

В ходе клинических исследований некоторых комбинаций лекарственных препаратов для лечения вирусного гепатита С увеличение активности АЛТ наблюдалось у женщин, применяющих лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол (см. раздел 4.5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Например, при применении комбинации лекарственных препаратов для лечения вирусного гепатита С омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, с рибавирином или без него, повышение активности АЛТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы значительно чаще наблюдалось у женщин, применяющих этинилэстрадиолсодержащие препараты, такие как КГК. Прием комбинации дезогестрел+этинилэстрадиол должен быть прекращен до начала противовирусной терапии и может быть возобновлен через 2 недели после завершения терапии этими противовирусными препаратами.

Другие состояния

- У женщин с гипертриглицеридемией или соответствующим семейным анамнезом повышен риск развития панкреатита при приеме КОК.
- Экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы наследственной и приобретенной форм ангионевротического отека.
- У многих женщин, принимающих КОК, отмечалось небольшое повышение артериального давления (АД), однако клинически значимое повышение АД наблюдалось редко. Связь между приемом КОК и артериальной гипертензией не установлена. Однако если на фоне приема КОК развивается стойкая артериальная гипертензия, то целесообразно отменить прием КОК и назначить гипотензивную терапию. При адекватном контроле АД с помощью гипотензивных препаратов возможно возобновление приема КОК.
- На фоне беременности и во время применения КОК было отмечено развитие или ухудшение следующих состояний, хотя их взаимосвязь с приемом контрацептивов окончательно не установлена: желтуха и/или зуд, вызванные холестазом, образование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама (малая хорея), гестационный герпес, потеря слуха вследствие отосклероза, наследственный ангионевротический отек.
- Острые или хронические нарушения функции печени могут служить основанием для отмены КОК до тех пор, пока показатели функции печени не нормализуются. Рецидив холестатической желтухи, наблюдавшейся ранее в период беременности или при применении препаратов половых гормонов, требует отмены КОК.
- Несмотря на то, что КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, необходимость в коррекции дозы гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, принимающих КОК, как правило, отсутствует. Тем не менее, пациентки с сахарным диабетом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением в период приема КОК.
- Имеются данные, что существует связь между приемом КОК и болезнью Крона и язвенным колитом.
- Иногда при приеме КОК может наблюдаться пигментация кожи лица (хлоазма), особенно если она имела место ранее во время беременности. Женщинам с предрасположенностью к хлоазме следует избегать прямых солнечных лучей и ультрафиолетового облучения из других источников при приеме КОК.
- Подавленное настроение и депрессия – известные нежелательные реакции при применении контрацептивных гормональных препаратов (см. раздел 4.8). Депрессия может быть тяжелой и является известным фактором риска развития суицидального поведения и суицида. Женщине следует рекомендовать обратиться к врачу в случае появления перепадов настроения и симптомов депрессии, в том числе, вскоре после начала терапии.

Всю вышеуказанную информацию следует учитывать при выборе метода контрацепции.

Медицинские осмотры/консультации

Перед назначением или возобновлением применения препарата Дезогестрел+Этинилэстрадиол следует тщательно ознакомиться с анамнезом жизни женщины (включая семей-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ный анамнез), провести тщательное общемедицинское (включая измерение артериального давления и определение индекса массы тела) и гинекологическое обследование (с обязательным обследованием молочных желез и цитологическим исследованием мазка из влагалища и шейки матки), исключить беременность. Объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется индивидуально, контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в 6 месяцев. Важно обратить внимание женщины на риск развития венозного и артериального тромбоза, в том числе, риск применения комбинации дезогестрел+этинилэстрадиол в сравнении с другими КГК, симптомы и известные факторы риска развития ВТЭ и АТЭ, и что делать в случае подозрения на тромбоз.

Следует сообщить женщине, что пероральные контрацептивы не защищают от ВИЧ (СПИДа) и других инфекций, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность комбинации дезогестрел+этинилэстрадиол может снизиться в случае пропуска приема таблеток, желудочно-кишечных расстройств или приеме сопутствующих препаратов, снижающих концентрацию активного метаболита дезогестрела (этоногестрела) в плазме крови. Растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), не должны применяться одновременно с комбинацией дезогестрел+этинилэстрадиол из-за риска снижения концентрации этоногестрела и контрацептивной эффективности препарата (см. разделы 4.2 и 4.5).

Недостаточный контроль цикла

При приеме КОК, особенно в первые месяцы применения, могут возникать нерегулярные «мажущие» или обильные кровянистые выделения, поэтому оценку нерегулярного кровотечения стоит проводить только после окончания адаптационного периода длительностью три месяца.

Если нерегулярные кровотечения сохраняются или появляются после предыдущих регулярных циклов, следует учесть возможные негормональные причины нарушения цикла и провести соответствующие исследования для исключения злокачественных новообразований или беременности. Может потребоваться диагностическое выскабливание полости и цервикального канала матки.

У некоторых женщин может отсутствовать менструальноподобное кровотечение в перерыве между приемом препарата. Если КОК принимался согласно рекомендациям, приведенным выше, вероятность того, что женщина беременна, невелика. В противном случае или в случае, если кровотечения отсутствуют два раза подряд, следует исключить возможность беременности перед продолжением применения КОК.

Лабораторные исследования

Пероральные контрацептивы могут влиять на результаты некоторых лабораторных исследований, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, содержание транспортных белков в плазме, например, кортикостероид-связывающего глобулина (КСГ) и фракции липидов/липопротеинов, параметры углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза. Обычно эти изменения находятся в пределах нормальных значений лабораторных показателей.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Для определения возможного взаимодействия необходимо ознакомиться с инструкцией по применению сопутствующих препаратов. Взаимодействие КГК с другими лекарственными средствами может привести к «прорывным» кровотечениям и/или неэффективности пероральных контрацептивов. В литературе описаны следующие взаимодействия.

Печеночный метаболизм: возможно взаимодействие с лекарственными или растительными препаратами – индукторами микросомальных ферментов печени, прежде всего ферментов цитохрома P450 (CYP), что может привести к увеличенному клиренсу и уменьшению концентрации половых гормонов в плазме крови, и соответственно к снижению эффективности КГК, в том числе и комбинации дезогестрел+этинилэстрадиол.

К таким лекарственным препаратам относятся препараты, содержащие фенитоин, фенобарбитал, примидон, бозентан, карбамазепин, рифампицин; а также, возможно, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин; некоторые ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, эфавиренз); растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Индуцирование ферментов может происходить через несколько дней после сопутствующего применения. Максимальное индуцирование ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель. Индуцирование может сохраняться в течение 4 недель после отмены терапии препаратами-индукторами.

При совместном применении с гормональными контрацептивами многие комбинации ингибиторов протеазы ВИЧ (например, нелфинавира) и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (например, невирапина) и/или комбинации с препаратами для лечения вирусного гепатита С (например, боцепревиром, телапревиром) могут увеличить или уменьшить концентрацию в плазме прогестагена (включая этоногестрел – активный метаболит дезогестрела) или эстрогена. В некоторых случаях суммарный эффект этих изменений может быть клинически значимым.

Женщинам, которые принимают любой из вышеуказанных лекарственных или растительных препаратов, индуцирующих микросомальные печеночные ферменты, следует сообщить, что эффективность комбинации дезогестрел+этинилэстрадиол может быть снижена.

Во время сопутствующего приема препаратов, индуцирующих микросомальные печеночные ферменты, и в течение 28 дней после их отмены в дополнение к приему комбинации дезогестрел+этинилэстрадиол следует использовать барьерный метод контрацепции.

Если сопутствующее применение препарата-индуктора продолжается после окончания таблеток в текущей упаковке КГК, то прием КГК из следующей упаковки следует начинать сразу же без обычного 7-дневного перерыва в приеме таблеток.

При длительной терапии лекарственными препаратами-индукторами целесообразно рассмотреть вопрос о выборе альтернативного метода контрацепции, не подверженного влиянию лекарственных препаратов-индукторов.

Совместное применение сильных (например, кетоконазола, итраконазола, кларитромицина) или средних (например, флуконазола, дилтиазема, эритромицина) ингибиторов CYP3A4 может увеличивать концентрацию эстрогена или прогестагена в плазме крови, в том числе и этоногестрела.

Было показано что дозы эторикоксиба от 60 до 120 мг/сутки при совместном применении с КГК, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола, повышают концентрацию этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4–1,6 раз, соответственно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Пероральные контрацептивы могут влиять на метаболизм других лекарственных средств. Соответственно, концентрации лекарственных препаратов в плазме крови могут повышаться (например, циклоспорина) или снижаться (например, ламотриджина).
Данные клинических исследований показывают, что этинилэстрадиол подавляет клиренс субстратов изофермента CYP1A2, приводя к небольшому (например, теофиллин) или умеренному (например, тизанидин) увеличению их концентраций в плазме крови.
Одновременный прием комбинации дезогестрел+этинилэстрадиол с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, с рибавирином или без него, или глекапревир/пибрентасвир, может увеличивать риск повышения активности АЛТ (см. раздел 4.3 и раздел 4.4, подраздел «Особые указания»). Женщины, получающие комбинацию дезогестрел+этинилэстрадиол, должны перейти на альтернативный метод контрацепции (только прогестагенами или негормональными методами контрацепции). Прием комбинации дезогестрел+этинилэстрадиол должен быть прекращен до начала проведения противовирусной терапии и может быть возобновлен через 2 недели после завершения терапии комбинацией данных противовирусных препаратов.
Одновременное применение с некоторыми другими комбинациями лекарственных препаратов для лечения вирусного гепатита С, например, содержащими глекапревир/пибрентасвир, может повышать риск увеличения активности АЛТ (см. раздел 4.4, подраздел «Особые указания»).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность
Применение комбинации дезогестрел+этинилэстрадиол в период беременности противопоказано. В случае возникновения беременности при применении препарата Дезогестрел+Этинилэстрадиол следует прекратить прием препарата. В большинстве эпидемиологических исследований не было выявлено увеличения риска развития врожденных пороков у детей, чьи матери до беременности принимали КОК. Не было отмечено тератогенных эффектов при случайном приеме КОК на ранних сроках беременности.
Лактация
КОК могут оказывать влияние на лактацию, так как они снижают количество и изменяют состав грудного молока. Следовательно, применение КОК не рекомендуется до полного прекращения грудного вскармливания. Небольшие количества контрацептивных половых гормонов и/или их метаболитов могут выводиться с грудным молоком, однако данных об их нежелательном влиянии на здоровье новорожденного нет. Необходимо принимать во внимание повышение риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в послеродовом периоде при возобновлении приема препарата Дезогестрел+Этинилэстрадиол (см. раздел 4.2 и 4.4, подраздел «Особые указания»).

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

Влияния комбинации дезогестрел+этинилэстрадиол на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не отмечено.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности
Как и при применении всех КОК, могут наблюдаться изменения характера менструальноподобных кровотечений, особенно в течение первых месяцев применения. Это может проявляться в виде измененной частоты (отсутствует, реже, чаще или непрерывно), интенсивности (слабее или сильнее) или продолжительности кровотечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

У женщин, принимающих КОК, наблюдался повышенный риск артериальных и венозных тромботических и тромбоэмболических реакций, включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные ишемические атаки, венозный тромбоз и тромбоэмболию легочной артерии. Данные реакции более подробно описаны в разделе 4.4.

Табличное резюме нежелательных реакций

Возможно связанные с приемом препарата нежелательные реакции (НР), которые отмечались при проведении клинических и обсервационных исследований комбинации дезогестрел+этинилэстрадиол или других КГК, приведены в таблице ниже в соответствии с классификацией MedDRA (синонимы или сопутствующие состояния не перечислены, однако также должны учитываться).

Системно-органный класс	Часто (≥1/100 до <1/10)	Нечасто (≥1/1000 до <1/100)	Редко (≥1/10000 до <1/1000)
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность
Нарушения метаболизма и питания		Задержка жидкости	
Психические расстройства	Депрессия, смена настроения	Снижение либидо	Повышение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Мигрень	
Нарушения со стороны органа зрения			Непереносимость контактных линз
Нарушения со стороны сосудов			Венозная тромбоэмболия[1], артериальная тромбоэмболия[1]
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота, боль в животе	Рвота, диарея	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Кожная сыпь, крапивница	Узловатая эритема, многоформная эритема
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Боль в груди, чувствительность молочных желез	Увеличение молочных желез	Выделения из влагалища, выделения из молочных желез
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение массы тела		Снижение массы тела

[1] Количество случаев по данным наблюдательных когортных исследований: ≥1/10000 – < 1/1000 женщин-лет (ЖЛ).

НР, которые отмечались у женщин при приеме КОК, подробно описаны в разделе 4.4, подразделе «Особые указания» и включают: венозные и артериальные тромбоэмболии, повышение артериального давления, гормонозависимые опухоли (например, опухоли печени, рак молочной железы), ухудшение симптомов наследственной и приобретенной форм ангионевротического отека, хлоазму.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 (800) 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы
Тошнота, рвота, у молодых девушек – кровянистые выделения из влагалища.
Лечение
Специфических антидотов не существует, проводят симптоматическую терапию.

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: G03AA09.

Механизм действия
Контрацептивный эффект КОК основан на взаимодействии различных факторов, самыми важными из которых являются подавление овуляции и изменение цервикальной секреции.
Фармакодинамические эффекты
Помимо контрацептивных свойств КОК обладают рядом других положительных эффектов, которые могут учитываться при выборе метода контрацепции. Менструальноподобные реакции становятся более регулярными, протекают менее болезненно и сопровождаются менее выраженным кровотечением. Последнее обстоятельство приводит к снижению частоты железодефицитной анемии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Дезогестрел
Абсорбция
Дезогестрел при пероральном приеме быстро и полностью всасывается и затем превращается в этоногестрел. Его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5 часа. Биодоступность составляет 62–81%.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Распределение

Этоногестрел связывается с альбумином плазмы крови и с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Только 2–4% от общей концентрации этоногестрела присутствуют в плазме крови в свободном виде, 40–70% специфически связываются с ГСПГ. Увеличение концентрации ГСПГ, вызванное этинилэстрадиолом, оказывает влияние на распределение между белками крови, приводя к увеличению ГСПГ-связанной фракции и уменьшению альбумин-связанной фракции. Кажущийся объем распределения дезогестрела составляет 1,5 л/кг.

Биотрансформация

Этоногестрел полностью метаболизируется по известным путям метаболизма половых гормонов. Скорость метаболического выведения из плазмы крови составляет 2 мл/мин/кг. Не обнаружено взаимодействия этоногестрела с одновременно принимаемым этинилэстрадиолом.

Элиминация

Концентрация этоногестрела в плазме крови уменьшается в 2 стадии. Заключительная стадия характеризуется периодом полувыведения ($T_{1/2}$), составляющим около 30 часов. Дезогестрел и его метаболиты выводятся почками и через кишечник в соотношении примерно 6:4.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

На фармакокинетику этоногестрела оказывает влияние ГСПГ, концентрация которого возрастает под действием этинилэстрадиола в 3 раза. При ежедневном приеме концентрация этоногестрела в плазме крови увеличивается в 2–3 раза, достигая постоянного значения во второй половине цикла.

Этинилэстрадиол

Абсорбция

Этинилэстрадиол после перорального приема препарата быстро и полностью всасывается. Его максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1–2 часов после приема. Абсолютная биодоступность (результат пресистемного метаболизма) составляет около 60%.

Распределение

Этинилэстрадиол неспецифически связывается с альбумином плазмы крови практически полностью (98,5%) и способствует увеличению концентрации ГСПГ. Кажущийся объем распределения этинилэстрадиола составляет 5 л/кг.

Биотрансформация

Этинилэстрадиол подвергается пресистемному метаболизму как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в печени. Этинилэстрадиол первоначально метаболизируется в ходе ароматического гидроксилирования с образованием разнообразных гидроксилированных и метилированных метаболитов, которые присутствуют как в свободном состоянии, так и в виде конъюгатов с глюкуронидами и сульфатами. Скорость метаболического выведения этинилэстрадиола из плазмы крови составляет около 5 мл/мин/кг.

Элиминация

Концентрация этинилэстрадиола в плазме крови уменьшается в 2 стадии. Заключительная стадия характеризуется $T_{1/2}$ около 24 часов. В неизмененном виде препарат не выводится, метаболиты этинилэстрадиола экскретируются почками и через кишечник в соотношении 4:6. $T_{1/2}$ метаболитов составляет около суток.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Равновесная концентрация достигается после 3–4 дней приема, когда концентрация в плазме крови на 30–40% превышает концентрацию после приема одной дозы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

лактозы моногидрат
альфа-токоферол
повидон (К-30)
кремния диоксид коллоидный
тальк
крахмал кукурузный
стеариновая кислота
магния стеарат
пленочная оболочка:
Опадрай белый 03В28796 [гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макрогол].

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 21 таблетке в блистер из ПВХ пленки и алюминиевой фольги.
По 1 блистеру в ламинированное алюминиевое саше. По 1 саше вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Северная Македония / Republic of North Macedonia
АЛКАЛОИД АД Скопье / ALKALOID AD Skopje
Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье / Blvd. Aleksandar Makedonski 12, 1000 Skopje
Тел.: + 389 2 310 40 00
E-mail: alkaloid@alkaloid.com.mk

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «АЛКАЛОИД-РУС»
115114, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Замоскворечье, ул. Летниковская, д. 2, стр. 1, этаж 10, помещ./ком. I/1а
Тел.: (495) 502-92-97
E-mail: infoAlk@alkaloid.com.mk

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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