

НД РБ
8 2 2 1 - 2 0 1 6



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название препарата: МИДИАНА® (MIDIANA®)

Международное непатентованное название (МНН):
дроспиренон / этинилэстрадиол (drospirenone / ethinylestradiol)

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующие вещества: дроспиренон – 3 мг, этинилэстрадиол – 0,03 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; крахмал кукурузный; крахмал прежелатинизированный (кукурузный); повидон К-25; магния стеарат.

Пленочная оболочка (Опадрай II. белый): поливиниловый спирт, титана диоксид Цв. инд. 77891 (E171); макрогол 3350; тальк; лецитин (соевый).

Описание:

Белая или почти белая, круглая, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, диаметр: около 6 мм. Гравировка на одной стороне: «G63», другая сторона – без гравировки.

Фармакотерапевтическая группа: Прогестагены и эстрогены (фиксированные комбинации).

Код АТХ: G03AA12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Индекс Перля для неэффективности метода контрацепции: 0,11 (верхняя двусторонняя 97,5% граница доверительного интервала: 0,6).

Общий индекс Перля (неэффективность метода контрацепции + ошибки применения): 0,31 (верхняя двусторонняя 97,5% граница доверительного интервала: 0,91).

Данные о контрацептивной эффективности препарата Мидиана основаны на взаимодействии различных факторов, наиболее важными из которых являются подавление овуляции и изменения эндометрия.

Препарат Мидиана – это комбинированный пероральный контрацептив, содержащий этинилэстрадиол и прогестаген дроспиренон. В терапевтической дозе дроспиренон также обладает антиандрогенной и слабой антиминералокортикоидной активностью. Он лишен какой-либо эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активности. Это обеспечивает дроспиренону фармакологический профиль, очень близкий к профилю естественного гормона прогестерона.

В клинических исследованиях получены данные, указывающие на то, что слабые антиминералокортикоидные свойства приводят к достижению слабого антиминералокортикоидного эффекта препарата Мидиана таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакокинетика

Дроспиренон**Всасывание**

При пероральном приеме дроспиренон быстро и практически полностью всасывается. Максимальная концентрация действующего вещества в сыворотке, равная 37 нг/мл, достигается через 1–2 часа после однократного приема. Биодоступность составляет от 76% до 85%. Одновременный прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

Распределение и связывание с белками плазмы крови

После перорального приема наблюдается двухфазное снижение уровня дроспиренона в сыворотке крови, конечный период полувыведения составляет 31 час. Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ).

Только 3–5% от общей сывороточной концентрации действующего вещества приходится на гормон в свободной форме. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона с белками сыворотки крови. Средний кажущийся объем распределения дроспиренона составляет $3,7 \pm 1,2$ л/кг.

Метаболизм

После перорального приема дроспиренон подвергается интенсивному метаболизму. Большинство метаболитов в плазме представлены кислотными формами дроспиренона, полученными при раскрытии лактонного кольца, и 4,5-дигидро-дросперинон-3-сульфатом, формирующихся путем редукции и последующего сульфатирования. Дроспиренон также является субъектом для оксидативного метаболизма, катализируемого ферментной системой CYP3A4.

В условиях *in vitro* дроспиренон способен ингибировать энзимы CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 системы цитохрома P450 от слабой до умеренной степени.

Выведение

Скорость метаболического клиренса дроспиренона в сыворотке крови составляет $1,5 \pm 0,2$ мл/мин/кг. Дроспиренон выделяется только в следовых количествах в неизменном виде. Метаболиты дроспиренона выводятся с калом и мочой в соотношении приблизительно 1,2–1,4. Период полувыведения метаболитов с мочой и калом составляет примерно 40 часов.

Состояние динамического равновесия

Во время одного цикла лечения максимальная равновесная концентрация дроспиренона в сыворотке крови (примерно 70 нг/мл) достигается приблизительно через 8 дней применения. Концентрация дроспиренона в сыворотке крови увеличивается приблизительно в три раза вследствие существующего соотношения конечного периода полувыведения и используемого интервала дозирования.

Отдельные группы пациентов**Нарушение функции почек**

Равновесная концентрация дроспиренона в сыворотке крови у женщин с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) = 50–80 мл/мин) была сопоставима с таковой у женщин с нормальной функцией почек (КК > 80 мл/мин). Концентрация дроспиренона в сыворотке крови в среднем была на 37% выше у женщин с умеренно выраженным нарушением функции почек (КК = 30–50 мл/мин) по сравнению с таковой у женщин с нормальной функцией почек. Терапия дроспиреноном хорошо переносилась женщинами как с легким, так и умеренно выраженным нарушением функции почек.

Лечение дроспиреноном не оказало клинически значимого влияния на содержание калия в сыворотке крови.

Нарушение функции печени

В исследовании однократного применения общий клиренс (CL/f) у добровольцев с умеренным нарушением функции печени был снижен примерно на 50% по сравнению с лицами с нормальной функцией печени.

Отмеченное снижение клиренса дроспиренона у добровольцев с умеренным нарушением функции печени не приводит к каким-либо значимым различиям в отношении содержания калия в сыворотке крови.

Даже при сахарном диабете и сопутствующем применении спиронолактона (два фактора, которые могут спровоцировать гиперкалиемию у пациентки) не отмечалось увеличения содержания калия в сыворотке крови выше верхней границы нормы.

Можно сделать вывод о том, что комбинация дроспиренон / этинилэстрадиол хорошо переносится пациентками с умеренным нарушением функции печени (класс В по Чайлд-Пью).

Этнические группы

Клинически значимых различий в фармакокинетике дроспиренона и этинилэстрадиола у женщин европейского и японского происхождения зарегистрировано не было.

Этинилэстрадиол

Всасывание

После приема внутрь этинилэстрадиол всасывается быстро и полностью. Максимальная концентрация в сыворотке крови после однократного приема лекарственного препарата внутрь достигается через 1–2 часа и составляет около 33 пг/мл. Абсолютная биодоступность в результате пресистемной конъюгации и «первичного» прохождения через печень составляет примерно 60%. Одновременный прием пищи снижал биодоступность этинилэстрадиола примерно у 25% обследованных пациенток; у других изменений не было.

Распределение и связывание с белками плазмы крови

Концентрации этинилэстрадиола в сыворотке крови снижаются в две фазы, распределение в конечной фазе характеризуется периодом полувыведения, составляющим около 24 часов. Этинилэстрадиол прочно, но не специфично связывается с альбумином сыворотки крови (примерно 98,5%) и вызывает увеличение концентрации в сыворотке крови ГСПГ и кортикостероид-связывающего глобулина (КСГ). Кажущийся объем распределения составляет примерно 5 л/кг.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается значительному кишечному и первичному печеночному метаболизму. Первично этинилэстрадиол метаболизируется путем ароматического гидроксирования, при этом образуется широкий спектр гидроксированных и метилированных метаболитов, присутствующих в виде свободных метаболитов и конъюгатов с глюкуронидами и сульфатами. Скорость метаболического клиренса этинилэстрадиола составляет примерно 5 мл/мин/кг.

В условиях *in vitro* этинилэстрадиол является обратимым ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, также, как и CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2.

Выведение

Этинилэстрадиол практически не выводится в неизменном виде. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся с мочой и желчью в соотношении 4:6. Период полувыведения метаболитов составляет приблизительно одни сутки

Состояние динамического равновесия

Состояние равновесной концентрации достигается в течение второй половины цикла лечения, при этом концентрация этинилэстрадиола в сыворотке крови увеличивается приблизительно в 1,4–2,1 раза.

Показания к применению

Пероральная контрацепция.

Решение о назначении препарата Мидиана следует принимать с учетом имеющихся факторов риска у каждой женщины, в особенности при наличии венозной тромбоэмболии (ВТЭ), а также оценки риска развития ВТЭ на фоне применения препарата Мидиана по

сравнению с применением других комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Противопоказания

КГК не следует применять при наличии какого-либо из состояний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний развиваются впервые на фоне применения КГК, препарат должен быть немедленно отменен.

- Установленная гиперчувствительность к действующим веществам или любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе «Состав».
- Гиперчувствительность к арахису или сое.
- Наличие риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ):
 - наличие венозной тромбоэмболии в настоящее время (применение антикоагулянтов) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен [ТГВ] или тромбоэмболия легочной артерии [ТЭЛА]);
 - установленная наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию венозной тромбоэмболии, например резистентность к активированному протеину С (включая фактор V Лейдена), недостаточность антитромбина III, недостаточность протеина С, недостаточность протеина S;
 - обширное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией (см. раздел «Меры предосторожности»);
 - высокий риск развития венозной тромбоэмболии вследствие наличия множественных факторов риска (см. раздел «Меры предосторожности»);
 - наличие риска артериальной тромбоэмболии (АТЭ): артериальная тромбоэмболия в настоящее время, в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или предшествующее заболевание (например, стенокардия);
 - цереброваскулярное заболевание: инсульт в текущем периоде, в анамнезе или предшествующее состояние (например, транзиторная ишемическая атака [ТИА]);
 - установленная наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию артериальной тромбоэмболии, например, гипергомоцистеинемия и наличие антифосфолипидных антител (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт);
 - мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в анамнезе;
 - высокий риск артериальной тромбоэмболии вследствие наличия множественных факторов риска (см. раздел «Меры предосторожности») или наличие одного из следующих серьезных факторов риска:
 - сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
 - тяжелая артериальная гипертензия;
 - выраженная дислипотеинемия.
- Тяжелые заболевания печени (до нормализации «печеночных» проб) в настоящее время или в анамнезе.
- Тяжелая почечная недостаточность или острая почечная недостаточность.
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.
- Диагностированные гормонозависимые злокачественные заболевания половой системы (половых органов или молочных желез) или подозрение на них.
- Недиагностированное вагинальное кровотечение.

Противопоказано одновременное применение препарата Мидиана таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и лекарственных препаратов, содержащих омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Мидиана не показан во время беременности.

Если беременность наступила на фоне применения препарата Мидиана, его необходимо немедленно отменить. В ходе проведения расширенных эпидемиологических исследований не было выявлено ни увеличения риска врожденных дефектов у детей, чьи матери принимали КГК до беременности, ни тератогенного эффекта при непреднамеренном применении КГК во время беременности. Таких исследований с использованием препарата Мидиана не проводилось.

В исследованиях на животных были выявлены побочные эффекты во время беременности и лактации. Основываясь на этих данных, нельзя исключить побочных эффектов, связанных с гормональным влиянием действующих соединений. Однако, исходя из совокупного опыта случайного применения КГК во время беременности, данных о реальном побочном действии у человека получено не было.

Доступные данные по применению препарата Мидиана во время беременности слишком ограничены, чтобы можно было сделать заключение об отсутствии негативных эффектов препарата на беременность, здоровье плода или новорожденного. К настоящему времени не получено значимых данных эпидемиологических исследований.

При повторном назначении препарата Мидиана следует учитывать высокий риск развития ВТЭ в послеродовом периоде (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Меры предосторожности»).

Грудное вскармливание

КГК могут влиять на лактацию, поскольку они могут уменьшать количество грудного молока и изменять его состав. Таким образом, использование КГК обычно не рекомендуется до тех пор, пока кормящая женщина полностью не отлучит ребенка от груди. Небольшие количества контрацептивных гормонов или их метаболитов могут выделяться с грудным молоком во время применения КГК. Эти количества могут оказывать влияние на ребенка.

Способ применения и дозы

Способ применения

Для приема внутрь.

Как следует принимать препарат Мидиана

Таблетки необходимо принимать каждый день примерно в одно и то же время, при необходимости запивая небольшим количеством жидкости, в последовательности, указанной на блистерной упаковке. Необходимо принимать по одной таблетке в день в течение 21 дня подряд. Каждую последующую упаковку следует начинать после 7-дневного перерыва в приеме таблеток, в течение которого обычно наступает менструальноподобное кровотечение. Оно обычно начинается через 2–3 дня после приема последней таблетки и может не закончиться к моменту начала следующей упаковки.

Когда следует начинать прием препарата Мидиана

Если ранее гормональные контрацептивы не использовались (в последний месяц):

Прием препарата Мидиана начинается в первый день естественного менструального цикла женщины (то есть в первый день менструального кровотечения).

В случае замены другого комбинированного гормонального контрацептива (КГК) (комбинированного перорального контрацептива (КОК), вагинального кольца или трансдермального пластыря):

Для женщины предпочтительно начать прием препарата Мидиана на следующий день после приема последней активной таблетки предыдущего КОК; в таких случаях прием препарата Мидиана не должен начинаться позднее следующего дня после обычного

перерыва в приеме таблеток или приема неактивных таблеток ее предыдущего КОК. При замене вагинального кольца или трансдермального пластыря прием препарата Мидиана желательно начинать в день удаления предыдущего средства; в таких случаях прием препарата Мидиана должен начаться не позднее дня намеченной процедуры замены.

В случае замены метода с применением только прогестинов (мини-пили, инъекционные формы, имплантаты) или внутриматочной системы (ВМС) с высвобождением прогестинов:

Женщина может перейти с мини-пили, содержащих только прогестины, в любой день (с имплантата или ВМС [в день ее удаления], с инъекционной формы [со дня, когда должна была быть сделана следующая инъекция]). Однако во всех этих случаях желательно использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

После прерывания беременности в первом триместре:

Женщина может начать прием немедленно. При соблюдении этого условия нет необходимости в дополнительных мерах контрацепции.

После родов или прерывания беременности во втором триместре:

Женщине следует рекомендовать прием препарата Мидиана на 21–28 день после родов или прерывания беременности во втором триместре. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. В случае наличия полового контакта до начала применения КОК должна быть исключена беременность или необходимо дождаться первой менструации.

Для получения информации о применении у женщин в период грудного вскармливания, см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

Прием пропущенных таблеток

Если опоздание в приеме таблетки составило менее 12 часов, контрацептивная защита не снижается. Женщине необходимо принять таблетку как можно скорее, следующие таблетки принимаются в обычное время.

Если опоздание в приеме таблеток составило более 12 часов, контрацептивная защита может быть снижена. Коррекция пропущенных таблеток должна руководствоваться следующими двумя простыми правилами:

1. Прием таблеток нельзя прекращать более чем на 7 дней.
2. Чтобы достичь адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, необходимо 7 дней непрерывного приема таблеток.

Соответственно в ежедневной практике можно давать следующие советы:

Неделя 1

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции (например, презервативы) в течение следующих 7 дней. Если половой контакт имел место в течение 7 дней перед пропуском таблетки, необходимо учитывать вероятность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе этот пропуск к 7-дневному перерыву в приеме препарата, тем выше риск наступления беременности.

Неделя 2

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующую таблетку принимают в обычное время. Если женщина в течение предшествующих 7 дней принимала таблетки правильно, нет необходимости использовать дополнительные средства контрацепции. Однако, если имеет место другая ситуация, или она пропустила более одной таблетки, необходимо использовать дополнительные меры предосторожности в последующие 7 дней.

Неделя 3

Вероятность снижения контрацептивного эффекта значительна из-за предстоящего 7-дневного перерыва в приеме таблеток. Однако, корректируя расписание приема таблеток, можно предотвратить снижение контрацептивной защиты.

Если следовать любому из двух следующих советов, дополнительных способов контрацепции не понадобится, если в течение предшествующих 7 дней перед пропуском таблетки женщина принимала все таблетки правильно. Если это не так, она должна следовать первому из двух способов и также использовать дополнительные меры предосторожности в течение следующих 7 дней.

1. Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующую таблетку принимают в обычное время. Прием таблеток из новой упаковки должен быть начат, как только закончится текущая упаковка, то есть без перерыва между приемом двух упаковок. Вероятнее всего, кровотечения «отмены» не будет до окончания таблеток из второй упаковки, но могут наблюдаться мажущие кровянистые выделения или прорывное маточное кровотечение в дни приема таблеток.
2. Женщине можно рекомендовать прекратить прием таблеток из данной упаковки. Затем у нее будет 7-дневный перерыв в приеме таблеток, включая дни, когда она забывала принимать таблетки, и потом начать новую упаковку.

В случае пропуска в приеме таблеток и отсутствия в первый свободный от приема препарата интервал кровотечения «отмены» необходимо исключить беременность.

Рекомендации в случае возникновения нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта

В случае тяжелых реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (таких как рвота или диарея), всасывание может быть неполным, и необходимо применять дополнительные меры контрацепции.

В случае рвоты в пределах 3–4 часов после приема таблетки необходимо как можно скорее принять новую, заменяющую таблетку. Новую таблетку при возможности необходимо принять в течение 12 часов после обычного времени приема. Если пропущено больше 12 часов, по возможности необходимо соблюдать правила приема препарата, указанные в разделе «Способ применения и дозы», подразделе «*Прием пропущенных таблеток*». Если пациентка не хочет изменять нормальный режим приема препарата, она должна принять дополнительную таблетку (или несколько таблеток) из другой упаковки.

Как отсрочить кровотечение «отмены»

Для отсрочки дня начала менструации необходимо продолжить прием таблеток из новой упаковки без перерыва в приеме. Отсрочка возможна до окончания таблеток во второй упаковке.

Во время удлинения цикла могут отмечаться маточные прорывные кровотечения или мажущие кровянистые выделения из влагалища. Возобновить прием препарата Мидиана из новой пачки следует после обычного 7-дневного перерыва.

Для переноса дня начала менструации на другой день недели обычного расписания следует укоротить ближайший перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько это необходимо. Чем короче интервал, тем выше риск того, что кровотечения «отмены» не будет, а во время приема таблеток из следующей упаковки будут отмечаться прорывные кровотечения и мажущие кровянистые выделения (так же как и в случае отсрочки начала менструации).

Отдельные категории пациенток

Дети и подростки

Прием препарата Мидиана показан после первого менструального цикла. Данных о необходимости изменения дозы не получено.

Пожилые пациентки

Неприменимо. Препарат Мидиана не показан после наступления менопаузы.

Нарушение функции печени

Препарат Мидиана противопоказан у женщин с нарушением функции печени (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

Нарушение функции почек

Препарат Мидиана противопоказан у женщин с тяжелой почечной недостаточностью или острой почечной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

Побочное действие

Для ознакомления с информацией о серьезных побочных эффектах КГК см. раздел «Меры предосторожности».

В следующей таблице представлены нежелательные реакции, зарегистрированные во время применения препарата Мидиана, с учетом класса систем органов (КСО по MedDRA). Характеристики частоты возникновения основаны на данных клинических исследований.

Класс систем органов	Категория частоты возникновения		
	Часто $\geq 1/100$ и $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$	Редко $\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность, бронхиальная астма
Нарушения психики	Депрессия	Повышение либидо, снижение либидо	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			Снижение слуха
Нарушения со стороны сосудов	Мигрень	Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия	Венозная тромбоземболия (ВТЭ), артериальная тромбоземболия (АТЭ)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе	Тошнота, рвота	

Класс систем органов	Категория частоты возникновения		
	Часто $\geq 1/100$ и $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$	Редко $\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Акне, экзема, зуд, алопеция	Узловатая эритема, многоформная эритема
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Нарушения менструального цикла, метроррагии, боль в области молочных желез, болезненность молочных желез, лейкорей, кандидоз влагалища	Увеличение молочных желез, вагинит	Выделение секрета молочных желез
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Задержка жидкости, повышение массы тела, снижение массы тела	

Описание отдельных нежелательных реакций

Высокий риск развития артериальных и венозных тромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные ишемические атаки, венозный тромбоз и тромбоэмболию легочной артерии, был отмечен у женщин, применяющих КГК. Более подробная информация представлена в разделе «Меры предосторожности».

Ниже, в разделе «Меры предосторожности», рассматривались следующие серьезные нежелательные явления, зарегистрированные у женщин, применявших КГК:

- венозные тромбоэмболические осложнения;
- артериальные тромбоэмболические осложнения;
- артериальная гипертензия;
- опухоли печени;
- развитие или усугубление течения состояний, для которых связь с применением КГК не доказана: болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, эпилепсия, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, герпес беременных, хорея Сиденгама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха;
- хлоазма;
- острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены КОК до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся к норме;
- у женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызывать или усиливать симптомы ангионевротического отека.

Частота диагностики рака молочной железы среди женщин, применяющих КГК, повышена незначительно. Поскольку рак молочной железы у женщин моложе 40 лет встречается редко, повышение является небольшим по сравнению с общим риском развития рака молочной железы. Причинно-следственная связь с применением КГК неизвестна. Для

получения дополнительной информации см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности».

Взаимодействия

Прорывные кровотечения и/или снижение контрацептивной эффективности могут быть следствием взаимодействия других препаратов (индукторы ферментов) с пероральными контрацептивами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Отчетность по подозреваемым неблагоприятным побочным реакциям

Важным является получение отчетности по подозреваемым неблагоприятным побочным реакциям после регистрации лекарственного препарата. Это позволяет продолжить мониторинг соотношения польза/риск. Работники здравоохранения просят направлять сообщения обо всех подозреваемых неблагоприятных побочных реакциях с использованием национальной системы отчетности.

Передозировка

До настоящего времени не получено данных о сочетанной передозировке дроспиреноном и этинилэстрадиолом. Исходя из накопленного опыта применения комбинированных пероральных контрацептивов, ожидаемыми симптомами передозировки могут быть: тошнота, рвота, а у молодых девушек – небольшие вагинальные кровотечения. Специфического антидота не существует, следует проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Примечание: для выявления возможных лекарственных взаимодействий следует проводить анализ информации, представленной в инструкциях по медицинскому применению сопутствующих препаратов.

Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него может увеличивать риск повышения активности АЛТ (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»). Поэтому женщины, принимающие препарат Мидиана, должны перейти на альтернативный метод контрацепции (например, контрацептивы, содержащие только прогестаген, или негормональные методы) до начала применения данной комбинации препаратов. Прием препарата Мидиана можно возобновить через 2 недели после завершения такой комбинированной терапии.

Фармакокинетические взаимодействия

Эффекты других лекарственных препаратов на действие препарата Мидиана

Лекарственные взаимодействия могут возникать при применении с препаратами, которые индуцируют микросомальные ферменты, что может приводить к повышению клиренса половых гормонов и, соответственно, к возникновению прорывного кровотечения и/или снижению контрацептивной защиты.

Сопутствующая терапия

Индукция ферментов может наблюдаться уже через несколько дней лечения. Максимальная ферментативная индукция обычно достигается в течение нескольких недель. После отмены терапии индукция ферментов может сохраняться в течение приблизительно 4 недель.

Краткосрочное лечение

Женщины, получающие препараты, индуцирующие ферментную активность, должны временно использовать барьерный или другой метод контрацепции в дополнение к применению КОК. Барьерный метод необходимо использовать в течение всего периода сопутствующей терапии и в течение 28 дней после ее отмены. Если сопутствующая

лекарственная терапия начата в конце приема упаковки КОК, то следующую упаковку КОК следует начать сразу после окончания предыдущей без обычного перерыва в приеме.

Долгосрочное лечение

Женщинам, получающим длительную терапию препаратами, индуцирующими ферментную систему печени, рекомендовано использовать другой надежный негормональный метод контрацепции.

Следующие взаимодействия описаны в научной литературе:

Вещества, повышающие клиренс КОК (снижение эффективности КОК за счет ферментной индукции)

Барбитураты, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин и препараты для лечения ВИЧ ритонавир, невирапин и эфавиренз, и возможно также фелбамат, гризеофульвин, окскарбазепин, топирамат и продукты, содержащие Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

Вещества с различными эффектами на клиренс КОК

При комбинированном применении с КОК многие ингибиторы протеазы ВИЧ и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, включая комбинации с ингибиторами протеазы вируса гепатита С, могут повышать или снижать плазменные концентрации эстрогена или прогестина. Конечный эффект этих изменений может быть клинически значимым в некоторых случаях.

По этой причине необходимо обратиться к информации по применению сопутствующих препаратов для лечения ВИЧ/гепатита С для выявления возможных взаимодействий или соответствующих рекомендаций. В случае сомнений рекомендовано использование дополнительного метода барьерной контрацепции при лечении ингибитором протеаз или ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

Субстанции, приводящие к уменьшению клиренса КОК (ингибиторы микросомальных ферментов)

Остается неизвестным, имеются ли клинически значимые потенциальные взаимодействия с ингибиторами микросомальных ферментов.

Совместное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 могут привести к повышению концентрации эстрогена и прогестерона в плазме крови.

Исследование с применением многократной дозы комбинации дроспиренона (3 мг в сутки) с этинилэстрадиолом (0,02 мг в сутки) совместно с сильным ингибитором CYP3A4 кетоконазолом в течении 10 дней повышает AUC (0–24 ч) дроспиренона и этинилэстрадиола в 2,7 и 1,4 раза соответственно.

Дозы эторикоксиба 60 мг и 120 мг показали повышение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4 и 1,6 раз соответственно при совместном применении с комбинированными гормональными контрацептивами, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола.

Эффекты препарата Мидиана на действие других лекарственных препаратов

Пероральные контрацептивы могут влиять на метаболизм определенных действующих веществ. Кроме того, могут изменяться их концентрации в плазме и тканях – как повышаться (например, циклоспорин), так и снижаться (например, ламотриджин).

Основываясь на результатах исследований ингибирования *in vitro* и исследований взаимодействия *in vivo* у женщин-добровольцев, принимающих омега-3, симвастатин и мидазолам в качестве индикаторов-субстратов, влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм других действующих веществ маловероятно.

Клинические исследования свидетельствуют о том, что ингибирование этинилэстрадиолом клиренса субстратов CYP1A2 приводит к их слабому (например, теофиллин) или умеренному (например, тизанидин) повышению в плазме крови.

Другие виды взаимодействия

У пациенток без почечной недостаточности одновременное назначение дроспиренона и ингибиторов АПФ или НПВП не оказывает существенного влияния на содержание калия в сыворотке крови. Однако одновременное применение препарата Мидиана таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками не изучалось. В этом случае необходимо проводить измерение содержания калия в сыворотке крови в течение первого цикла приема препарата. См. также раздел «Меры предосторожности».

Лабораторные исследования

Прием КГК может влиять на результаты отдельных лабораторных тестов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, а также уровни транспортных белков плазмы, таких как кортикостероидсвязывающий глобулин и липидно-липопротеиновые фракции, показатели углеводного обмена, свертывания крови и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за пределы нормальных значений лабораторных показателей.

Вследствие своей небольшой антиминералокортикоидной активности дроспиренон повышает активность ренина и альдостерона в плазме крови.

Меры предосторожности

При наличии любого из перечисленных ниже состояний или факторов риска с женщиной следует обсудить целесообразность применения препарата Мидиана.

В случае ухудшения состояния или при впервые выявленном эпизоде возникновения любого из этих состояний или факторов риска женщину следует уведомить о необходимости обращения к своему лечащему врачу для решения вопроса о дальнейшем применении препарата Мидиана. В случае возможного или подтвержденного венозного или артериального тромбоза показана отмена КГК. В случае назначения антикоагулянтной терапии необходимо назначение альтернативного контрацептивного средства в связи с тератогенной активностью антикоагулянтной терапии (кумаринов).

Нарушения со стороны системы кровообращения

Риск возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ)

На фоне применения любого КГК увеличивается риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) по сравнению с отсутствием лечения. Применение препаратов, содержащих левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, связано с наименьшим риском возникновения ВТЭ. Для других препаратов, например, Мидиана, данный риск может быть в два раза выше. Решение о применении препарата, не относящегося к группе препаратов с наименьшим риском развития ВТЭ, должно быть принято только после обсуждения с женщиной в доступной для нее форме риска возникновения ВТЭ на фоне применения препарата Мидиана, влияния имеющихся у нее факторов риска на уровень данного риска и уведомления о том, что риск возникновения ВТЭ является самым высоким в первый год применения препарата. Имеются данные, указывающие на то, что риск увеличивается при повторном применении КГК после перерыва продолжительностью от 4 недель и более.

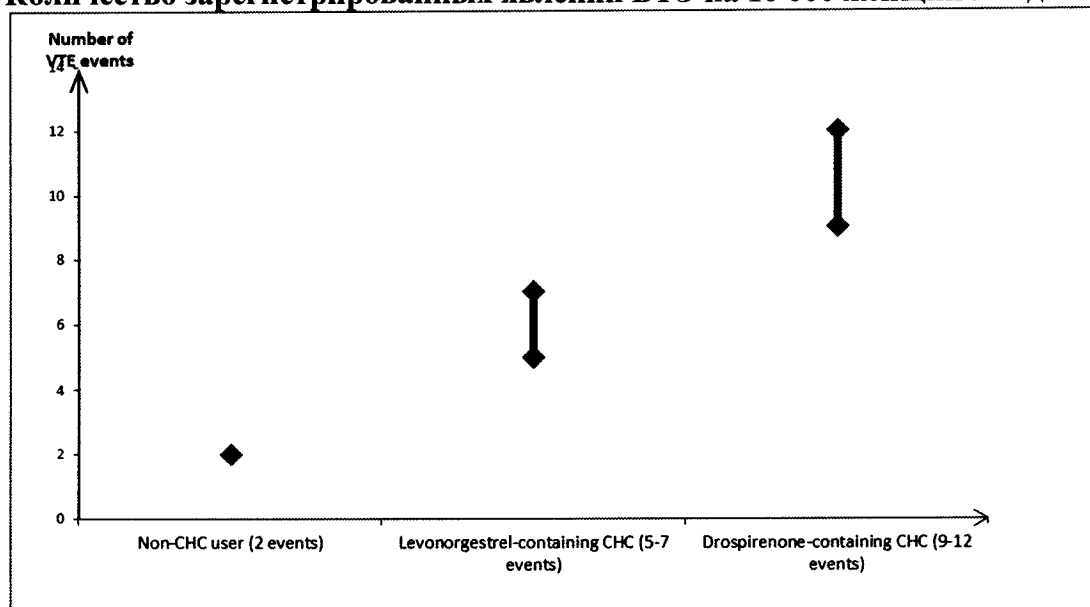
Среди женщин, не применяющих КГК и не являющихся беременными, частота возникновения ВТЭ составляет приблизительно 2 случая на 10 000 женщин в год. Однако у любой отдельно взятой женщины уровень риска может быть значительно выше, в зависимости от имеющихся у нее основных факторов риска (см. ниже).

Согласно оценкам¹, частота развития ВТЭ среди женщин, применяющих КГК, содержащие дроспиренон, составляет 9-12 случаев на 10 000 женщин в год, что сопоставимо с 6² случаями у женщин, применяющих КГК, содержащие левоноргестрел.

В обоих случаях зарегистрированное количество случаев ВТЭ в год меньше ожидаемого количества случаев во время беременности или в послеродовом периоде.

В 1-2% случаев ВТЭ заканчивается летальным исходом.

Количество зарегистрированных явлений ВТЭ на 10 000 женщин в год



По вертикали – число зарегистрированных случаев ВТЭ на 10 000 женщин в год.

По горизонтали – женщины, не использующие КГК, использующие левоноргестрел-содержащие КГК, использующие дроспиренон-содержащие КГК.

Среди женщин, применявших КГК, были описаны крайне редкие случаи тромбоза других кровеносных сосудов, – например, печеночных, мезентериальных, почечных или ретинальных вен и артерий.

Факторы риска развития ВТЭ

На фоне применения КГК риск развития венозных тромбоэмболических осложнений может значительно увеличиваться у женщин с дополнительными факторами риска, в особенности при наличии множественных факторов риска (см. таблицу).

Препарат Мидиана противопоказан женщинам с наличием множественных факторов риска, на основании которых ее можно отнести в группу высокого риска развития венозного тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). При наличии у женщины нескольких факторов риска возможно, что увеличение риска больше, чем сумма отдельных факторов, и в этом случае следует учитывать общий риск развития ВТЭ. КГК не следует назначать, если соотношение польза/риск оценивается как отрицательное (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица: Факторы риска развития ВТЭ

¹ Показатели частоты были установлены на основании всей совокупности данных эпидемиологических исследований с использованием относительных рисков для различных препаратов по сравнению с КГК, содержащими левоноргестрел.

² Медиана диапазона 5-7 случаев на 10 000 женщин основана на величине относительного риска, составляющего приблизительно 2,3-3,6 для КГК, содержащих левоноргестрел, по сравнению со случаями, не связанными с применением препаратов.

Фактор риска	Комментарий
Ожирение (индекс массы тела выше 30 кг/м ²).	Значительное увеличение риска при повышении ИМТ. Особенно важно при наличии дополнительных факторов риска.
Длительная иммобилизация (включая авиаперелеты продолжительностью более 4 часов), обширное хирургическое вмешательство, любое хирургическое вмешательство на нижних конечностях или органах малого таза, нейрохирургическое вмешательство или обширная травма. Примечание: временная иммобилизация, включая авиаперелеты продолжительностью более 4 часов, также может быть фактором риска развития ВТЭ, в особенности у женщин с наличием других факторов риска	В этих ситуациях рекомендуется прекратить применение пластыря/мини-пили/вагинального кольца (в случае плановой операции, по крайней мере, за 4 недели до нее) и не возобновлять применение в течение 2 недель после окончания иммобилизации. Для того чтобы избежать нежелательной беременности, следует использовать другой метод контрацепции. В том случае, если препарат Мидиана не был своевременно отменен, следует назначить антитромботическое лечение.
Отягощенный семейный анамнез (случаи венозной тромбоэмболии у братьев, сестер или родителей, особенно в относительно раннем возрасте, например моложе 50 лет).	При подозрении на наследственную предрасположенность до назначения КГК женщину следует направить на консультацию к соответствующему специалисту.
Другие заболевания, связанные с ВТЭ.	Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия
Возраст.	В особенности старше 35 лет

Не достигнуто единого мнения относительно возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в возникновении или прогрессировании венозного тромбоза.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии при беременности и в особенности в первые 6 недель послеродового периода (для получения информации о применении во время беременности и в период грудного вскармливания см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)

При возникновении соответствующих симптомов женщине необходимо в срочном порядке обратиться за медицинской помощью, при этом следует уведомить медицинского работника о том, что она применяет КГК.

Симптомами тромбоза глубоких вен (ТГВ) могут быть:

- односторонняя отечность нижней конечности и/или стопы или наличие отечности по ходу вены на нижней конечности;
- боль или болезненность в нижней конечности, которая может ощущаться только при стоянии или ходьбе;
- повышение температуры пораженной нижней конечности; покраснение или изменение цвета кожи нижней конечности.

Симптомами тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) могут быть:

- внезапное возникновение необъяснимой одышки или учащенного дыхания;
- внезапный кашель, который может быть связан с кровохарканьем;
- острая боль в груди;
- выраженное головокружение;
- частый или нерегулярный пульс.

Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифичными и по этой причине могут быть неверно интерпретированы как более распространенные или менее тяжелые явления (например, инфекции дыхательных путей).

Другими признаками окклюзии сосудов могут быть: внезапная боль, отечность и незначительное посинение конечности.

При окклюзии сосудов сетчатки возникающие симптомы могут варьировать от нечеткости зрения без болевых ощущений до прогрессирующей потери зрения. Иногда может отмечаться резкая потеря зрения.

Риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЭ)

В эпидемиологических исследованиях было установлено, что применение КГК связано с высоким риском развития артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда) или цереброваскулярного заболевания (например, транзиторной ишемической атаки, инсульта). Артериальные тромбоэмболические осложнения могут приводить к смертельному исходу.

Факторы риска развития АТЭ

Риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или нарушения мозгового кровообращения на фоне применения КГК увеличивается при наличии факторов риска (см. таблицу). Препарат Мидиана противопоказан женщинам с наличием одного серьезного или множественных факторов риска развития АТЭ, на основании которых ее можно отнести к группе высокого риска развития артериального тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). При наличии у женщины нескольких факторов риска возможно, что увеличение риска больше, чем сумма отдельных факторов, и в этом случае следует учитывать величину общего риска. КГК не следует назначать, если соотношение польза/риск оценивается как отрицательное (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица: Факторы риска развития АТЭ

Фактор риска	Комментарий
Возраст.	В особенности старше 35 лет.
Курение.	Женщинам следует рекомендовать отказаться от курения в случае их желания применять КГК. Женщинам старше 35 лет, продолжающим курить, следует настоятельно рекомендовать другой метод контрацепции.
Артериальная гипертензия.	
Ожирение (индекс массы тела свыше 30 кг/м ²).	Значительное увеличение риска при повышении ИМТ. Особенно важно при наличии дополнительных факторов риска.
Отягощенный семейный анамнез (случаи артериальной тромбоэмболии у братьев, сестер или родителей, особенно в относительно раннем возрасте, например моложе 50 лет).	При подозрении на наследственную предрасположенность до назначения КГК женщину следует направить на консультацию к соответствующему специалисту.

Фактор риска	Комментарий
Мигрень.	Увеличение частоты или тяжести мигрени во время использования КГК (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.
Другие заболевания, связанные с нежелательными сосудистыми явлениями.	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, клапанный порок сердца и фибрилляция предсердий, дислипотеинемия и системная красная волчанка.

Симптомы АТЭ

При возникновении соответствующих симптомов женщине необходимо в срочном порядке обратиться за медицинской помощью, при этом следует уведомить медицинского работника о том, что она принимает КГК.

Симптомами острого нарушения мозгового кровообращения могут быть:

- внезапное онемение или слабость мышц лица, верхних или нижних конечностей, в особенности на одной стороне тела;
- резкое нарушение походки, появление головокружения, нарушение равновесия или координации;
- внезапное проявление спутанности сознания, нарушения речи или ее понимания;
- резкое нарушение зрения на один или оба глаза;
- резкое появление тяжелой или продолжительной головной боли без известной причины;
- потеря сознания или обморок с или без приступа судорог.

Проходящие симптомы указывают на то, что данное явление является транзиторной ишемической атакой (ТИА).

Симптомами инфаркта миокарда (ИМ) могут быть:

- боль, дискомфорт, чувство давления, тяжести, сжатия или распирания в грудной клетке, верхней конечности или ниже грудины;
- дискомфорт, иррадиирующий в спину, нижнюю челюсть, горло, руку, желудок;
- ощущение переполнения желудка, нарушения пищеварения или удушье;
- потливость, тошнота, рвота или головокружение;
- состояние крайней слабости, тревожность или одышка;
- частый или нерегулярный пульс.

Опухоли

В некоторых эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития рака шейки матки при длительном применении КОК (более 5 лет), однако сохраняются противоречивые мнения относительно того, в какой степени эти находки относятся к сопутствующим эффектам полового поведения и других факторов, например, инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ).

например, исследованию на наличие рака шейки матки или использованию барьерных методов контрацепции.

Мета-анализ данных 54 эпидемиологических исследований продемонстрировал, что имеется несколько повышенный относительный риск ($RR=1,24$) развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, которые на момент исследования использовали КОК. Избыточный риск постепенно снижается в течение 10 лет после прекращения применения КОК. Поскольку рак молочной железы редко встречается у женщин моложе 40 лет, увеличение в последние годы количества случаев выявления рака молочной железы среди женщин, применявших ранее или применяющих в настоящее время КОК, является

небольшим по отношению к общему риску развития рака молочной железы. Эти исследования не подтверждают наличия причинно-следственной связи между применением КГК и развитием рака молочной железы. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КГК, биологическим эффектом КОК или сочетанием обоих вариантов. Среди женщин, когда-либо применявших КОК, была отмечена тенденция к меньшей выраженности клинических проявлений диагностированных случаев рака молочной железы, чем у женщин, никогда не использовавших КОК.

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных опухолей печени, а в еще более редких – злокачественных. В отдельных случаях эти опухоли вызывали опасное для жизни внутрибрюшное кровотечение. При дифференциальной диагностике опухоли печени нужно учитывать при появлении у женщины, применяющей ОК, сильной боли в верхних отделах живота, увеличении печени или признаках внутрибрюшного кровотечения.

Прием высокодозированных КОК (0,05 мг этинилэстрадиола) снижает риск развития эндометриоидного рака и рака яичников. Применимость этого наблюдения к низкодозированным КОК требует подтверждения.

Злокачественные опухоли могут быть опасными для жизни или приводить к смертельному исходу.

Другие состояния

Депрессивное настроение и депрессия являются известной нежелательной реакцией при применении гормональных контрацептивов (см. раздел «Побочное действие»). Депрессия может быть серьезным расстройством и является известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Женщинам следует посоветовать обратиться к своему врачу в случае появления изменений настроения и депрессивных симптомов, в том числе, вскоре после начала лечения.

Прогестероновый компонент препарата Мидиана является антагонистом альдостерона, обладающим калийсберегающими свойствами. В большинстве случаев не отмечается увеличения содержания калия в сыворотке крови. Тем не менее, в клиническом исследовании у некоторых пациенток с легкими или умеренно выраженными нарушениями функции почек и сопутствующим применением калийсберегающих лекарственных препаратов при приеме дроспиренона происходило небольшое увеличение содержания калия в сыворотке крови. Таким образом, рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови в первом цикле приема препарата у пациенток с почечной недостаточностью и у пациенток со значениями содержания калия до лечения на уровне верхней границы нормы, а также в случаях одновременного назначения лекарственных препаратов, задерживающих калий в организме. Также см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

У женщин с гипертриглицеридемией или семейным анамнезом данного нарушения нельзя исключить повышение риска развития панкреатита во время применения КОК.

Хотя небольшое повышение артериального давления было описано у многих женщин, применяющих КОК, клинически значимые повышения отмечались редко. Только в этих редких случаях оправдано немедленное прекращение применения КОК. Если во время применения КОК в случаях предшествующей артериальной гипертензии значения артериального давления постоянно повышены, или значительно повышенное артериальное давление адекватно не отвечает на гипотензивную терапию, КОК следует отменить. При необходимости, применение КОК может быть продолжено, если на фоне проведения гипотензивной терапии достигаются нормальные значения артериального давления.

Было отмечено, что следующие состояния развиваются, или их течение усугубляется как во время беременности, так и на фоне применения КОК, однако их связь с применением КОК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; конкременты желчного

пузыря; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорез Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом.

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

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать прекращения использования КОК до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся к норме. Рецидивирующая холестатическая желтуха и/или вызванный холестазом зуд, которые развиваются впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения применения КОК.

Хотя комбинированные гормональные контрацептивы могут оказывать влияние на периферическую резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у пациенток с сахарным диабетом, использующих низкодозированные КОК (содержащие $<0,05$ мг этинилэстрадиола). Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться врачом, особенно в начале применения КОК.

Также сообщалось об усугублении течения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и неспецифического язвенного колита при использовании КОК.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин, имевших хлоазму беременных в анамнезе. Женщины со склонностью к развитию хлоазмы во время применения КОК должны избегать длительного пребывания на солнце или воздействия ультрафиолетового излучения.

Медицинское обследование / консультация

До начала применения или повторного назначения препарата Мидиана следует провести тщательный сбор анамнеза (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Следует измерить артериальное давление, провести объективное обследование, руководствуясь информацией о противопоказаниях (см. раздел «Противопоказания») и особых указаниях и мерах предосторожности (см. раздел «Меры предосторожности»). Важно обратить внимание женщин на риск возникновения венозного и артериального тромбоза, включая риск применения препарата Мидиана по сравнению с другими КГК, на симптомы ВТЭ и АТЭ, а также на установленные факторы риска и предпринимаемые действия в случае подозрения на развитие тромбоза.

Необходимо, чтобы женщина внимательно прочла Инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства и следовала представленным в ней рекомендациям. Частота и вид осмотров должны основываться на разработанных практических рекомендациях с их адаптацией для каждой конкретной женщины.

Следует предупредить женщину, что пероральные контрацептивы не предохраняют от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность комбинированных гормональных контрацептивов может снижаться в случае пропуска таблеток (см. раздел «Способ применения и дозы»), расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта (см. раздел «Способ применения и дозы») или при сопутствующем применении других лекарственных препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Контроль уменьшенного цикла

На фоне приема КОК могут отмечаться нерегулярные кровотечения (мажущие кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых месяцев использования. По этой причине оценка любых нерегулярных кровотечений является значимой только после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует исключить негормональные причины с проведением соответствующих диагностических мероприятий для исключения злокачественных новообразований или беременности. Они могут включать диагностическое выскабливание. У некоторых женщин кровотечение «отмены» может не развиваться во время перерыва в приеме пероральных контрацептивов. Если КГК принимались согласно указаниям, описанным в разделе «Способ применения и дозы», то маловероятно, что у женщины наступит беременность. Тем не менее, если до первого отсутствия кровотечения «отмены» КГК принимались не в соответствии с инструкцией или отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», то до продолжения приема КГК должна быть исключена беременность.

Повышение активности АЛТ

В ходе клинических исследований с участием пациенток, получавших по поводу инфекции вируса гепатита С омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него повышение активности трансаминазы (АЛТ) более чем в 5 раз в сравнении с верхней границей нормы (ВГН) значительно чаще отмечалось у женщин, принимавших препараты, содержащие этинилэстрадиол, например, комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Вспомогательные вещества

В одной таблетке препарата Мидиана содержится 48,17 мг лактозы моногидрата. Препарат не следует принимать пациенткам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, полной лактазной недостаточностью или нарушением всасывания глюкозы-галактозы.

В одной таблетке этого лекарственного препарата содержится 0,070 мг соевого лецитина. Данный препарат не следует принимать пациенткам с гиперчувствительностью к арахису или сое.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами

Исследования по изучению влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились.

Упаковка

21 таблетка в блистере (ПВХ/ПВДХ – алюминиевая фольга).

1 или 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке. В картонную коробку вложен картонный плоский футляр для хранения блистера.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

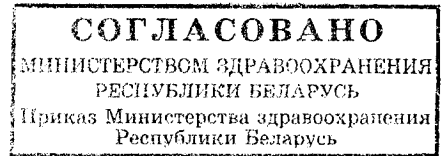
3 года

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

НД РЪ
8221 - 2016



Информация о производителе

ОАО «Гедеон Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Компания, представляющая интересы производителя и заявителя

ОАО «Гедеон Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru