

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от « ____ » _____ 20 __ г.
№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Мидиана®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг/0,03 мг

Фармакотерапевтическая группа

Мочеполовая система и половые гормоны. Половые гормоны и модуляторы половой системы. Гормональные контрацептивы для системного применения. Прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации. Дроспиренон и этинилэстрадиол.

Код АТХ G03AA12

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).

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

КГК не следует применять при наличии любого из перечисленных ниже состояний. В случае если такое состояние развивается впервые во время приема КГК, прием препарата следует немедленно прекратить.

- Наличие или риск ВТЭ
 - Наличие ВТЭ в настоящее время (применение антикоагулянтов) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен [ТГВ] или тромбоэмболия легочной артерии [ТЭЛА]).
 - Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию ВТЭ, например, резистентность к активированному протеину С (включая фактор V Лейдена), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S.
 - Обширные хирургические вмешательства с длительной иммобилизацией.
 - Высокий риск развития ВТЭ вследствие наличия множественных факторов риска.
- Наличие или риск артериальной тромбоэмболии (АТЭ)
 - Наличие АТЭ в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или предшествующих ей заболеваний (например, стенокардия).
 - Нарушение мозгового кровообращения: инсульт в настоящее время или в анамнезе, или предшествующих ему состояний (например, транзиторная ишемическая атака [ТИА]).
 - Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию АТЭ, например, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
 - Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в анамнезе;
 - Высокий риск АТЭ вследствие наличия множественных факторов риска или наличие одного из следующих серьезных факторов риска:
 - сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
 - тяжелая артериальная гипертензия;
 - выраженная дислипидемия.
- Острые и хронические заболевания печени тяжелой степени (до нормализации показателей функции печени) в настоящее время или в анамнезе.
- Хроническая почечная недостаточность тяжелой степени или острая почечная недостаточность.
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.
- Диагностированные гормонозависимые злокачественные заболевания (половых органов или молочных желез) или подозрение на них.
- Кровотечение из половых путей неясной этиологии.
- Установленная гиперчувствительность к действующим веществам (дропиренон, этинилэстрадиол) или любому из вспомогательных веществ.
- Гиперчувствительность к арахису или сое.
- До первого менструального цикла (менархе).

- Беременность или подозрение на нее, период грудного вскармливания.
- Постменопауза.
- Непереносимость лактозы, непереносимость галактозы, дефицит фермента Ларр (ЛАПП)-лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Противопоказано одновременное применение препарата Мидиана и лекарственных препаратов, содержащих омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир.

Необходимые меры предосторожности при применении

Если у вас есть одно из следующих заболеваний, вам следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать это лекарство:

Гипертриглицеридемия (повышенное содержание липидов в крови), артериальная гипертензия (повышенное артериальное давление), сахарный диабет, болезнь Крона или язвенный колит (хронические воспалительные заболевания кишечника), отосклероз, депрессия, эпилепсия, хорей Сиденгама, порфирия (врожденное нарушение метаболизма пигмента крови (гемоглобина)), серповидно-клеточная анемия, гемолитико-уремический синдром, системная красная волчанка, хлоазма, наследственный ангионевротический отек.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

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. Поэтому женщины, принимающие препарат Мидиана, должны перейти на альтернативный метод контрацепции (напр., 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

Влияние 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.

Тактика

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

Краткосрочная терапия

Женщины, получающие препараты - индукторы микросомальных ферментов, должны временно использовать барьерный или другой метод контрацепции в дополнение к применению КОК. Барьерный метод контрацепции 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.

Вещества, повышающие клиренс КОК (снижение эффективности КОК за счет индукции микросомальных ферментов), например:

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

Вещества с различными эффектами на клиренс КОК:

При одновременном применении с КОК многие комбинации ингибиторов протеазы ВИЧ и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, включая комбинации с ингибиторами протеазы вируса гепатита С, могут повышать или снижать концентрации эстрогенов или прогестинов в плазме крови. Эффект этих изменений может быть клинически значимым в некоторых случаях.

Для выявления возможных лекарственных взаимодействий и связанных с этим рекомендаций следует проводить анализ информации, представленной в инструкциях по медицинскому применению сопутствующих препаратов, предназначенных для лечения ВИЧ-инфекции/гепатита С. В случае сомнений рекомендовано использование дополнительного метода барьерной контрацепции при лечении ингибитором протеаз или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

Вещества, 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 СYP3A4 могут привести к повышению концентрации эстрогена и прогестерона в плазме крови.

При совместном применении с комбинированными гормональными контрацептивами эторококсиб повышает концентрации этинилэстрадиола в плазме крови.

Влияние 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).

При приеме омепразола, симвастатина или мидазолама в качестве индикаторов-субстратов, клинически значимое влияние дроспиренона на метаболизм других действующих веществ, опосредованное системой цитохрома P450, маловероятно.

Ингибирование этинилэстрадиолом клиренса субстратов СYP1A2 приводит к их слабому (например, теофиллин) или умеренному (например, тизанидин) повышению в плазме крови.

Другие формы взаимодействия

У пациентов с нормальной функцией почек одновременное назначение дроспиренона и ингибиторов АКФ или НПВП не оказывает существенного влияния на содержание калия в сыворотке крови. Однако нет данных по одновременному применению препарата Мидиана с антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками. Поэтому необходимо проводить измерение содержания калия в сыворотке крови в течение первого цикла приема препарата.

Лабораторные исследования

Прием контрацептивных гормонов 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.

Специальные предупреждения

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 предполагаемой или установленной венозной или артериальной тромбоэмболии, прием КГК необходимо прекратить. В случае начала антикоагулянтной терапии следует начать адекватную альтернативную контрацепцию во избежание тератогенного действия антикоагулянтной терапии (кумаринов).

Нарушения со стороны системы кровообращения

Риск возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ)

Применение КГК повышает риск ВТЭ у пациентов, принимающих их, по сравнению с теми, кто не принимает данные препараты.

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.

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.

Препарат Мидиана противопоказан женщинам с наличием множественных факторов риска, на основании которых ее можно отнести в группу высокого риска развития венозного тромбоза. 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 неблагоприятное.

Факторы риска развития ВТЭ:

- Ожирение (индекс массы тела (ИМТ) свыше 30 кг/м²). Значительное увеличение риска при повышении ИМТ. Особенно важно при наличии дополнительных факторов риска.
- Длительная иммобилизация, обширное хирургическое вмешательство, любое хирургическое вмешательство на нижних конечностях или органах малого таза, нейрохирургическое вмешательство или обширная травма. В этих ситуациях

рекомендуется прекратить применение препарата (в случае плановой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять применение в течение двух 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. Временная иммобилизация, включая авиаперелеты продолжительностью более 4 часов, также может быть фактором риска развития ВТЭ, в особенности у женщин с наличием других факторов риска.

- 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 (онкологические заболевания, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника, например, болезнь Крона или неспецифический язвенный колит, и серповидно-клеточная анемия).
- Возраст (в особенности старше 35 лет).

Не достигнуто никакого согласия относительно возможной роли варикозного расширения вен и тромбофлебита поверхностных вен в возникновении или прогрессировании венозного тромбоза.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии при беременности и в особенности в первые 6 недель послеродового периода.

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 отека по ходу вены на нижней конечности;
- боль или болезненность в нижней конечности, которая может ощущаться только в положении стоя или при 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;
- внезапное возникновение кашля, который может быть с кровохарканьем;

- острая боль в груди;
- выраженное головокружение;
- частое или нерегулярное сердцебиение.

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, инфекционные заболевания дыхательных путей).

Другими признаками окклюзии сосудов могут быть: внезапная боль, отечность и слабовыраженный цианоз 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)

Применение КГК связано с высоким риском развития артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда) или нарушением мозгового кровообращения (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. Препарат Мидиана противопоказан женщинам с наличием одного серьезного или множественных факторов риска развития АТЭ, на основании которых ее можно отнести в группу высокого риска развития артериального тромбоза. 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 неблагоприятное.

Факторы риска развития АТЭ:

- 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 выше 30 кг/м²). 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.

- Мигрень. Увеличение частоты или степени тяжести мигрени во время использования КГК (что может предшествовать нарушению мозгового кровообращения) может быть основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.
- Другие заболевания, связанные с нежелательными сосудистыми явлениями (сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, порок сердца и фибрилляция предсердий, дислиппротеинемия 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 применении 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;
- внезапное появление выраженной 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 с иррадиацией 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;
- частое или неритмичное сердцебиение.

Опухоли

Имеется повышенный риск развития рака шейки матки при длительном применении КОК (более 5 лет). Однако сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти наблюдения связаны с половым поведением и другими факторами, например, инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ).

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдается 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 появление у женщины, применяющей КОК, сильной боли в верхних отделах живота, увеличения печени или признаков 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 и приводить к смертельному исходу.

Другие состояния

Подавленное настроение и депрессия являются известными нежелательными реакциями при применении гормональных контрацептивов. 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, у некоторых пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести и сопутствующим применением калийсберегающих лекарственных препаратов при приеме дроспиренона возможно небольшое увеличение содержания калия в сыворотке крови. Таким образом, рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови в первом цикле приема препарата у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов со значениями содержания калия до лечения на уровне верхней границы нормы, а также в случаях одновременного применения калийсберегающих лекарственных препаратов.

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

У женщин, применяющих КОК, отмечается небольшое повышение артериального давления, но в то же время клинически значимые повышения отмечаются 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 не снижаются в ответ 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 течение их усугубляется как во время беременности, так и на фоне применения КОК, однако их связь с применением КГК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестаазом; камни в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея 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 холестаазом 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.

До начала применения или повторного назначения препарата Мидиана следует провести тщательный сбор анамнеза (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Следует измерить артериальное давление, провести физикальное обследование, руководствуясь информацией о противопоказаниях и особых указаниях и мерах 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 листок-вкладыш с информацией для пациента и следовала представленным в нем 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, расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта или при сопутствующем применении других лекарственных препаратов.

Снижение контроля цикла

На фоне приема КОК могут отмечаться нерегулярные кровотечения (мажущие кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. 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 «Режим дозирования», 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

Было показано, что совместное применение этинилэстрадиолсодержащих препаратов (например, КГК) с противовирусными препаратами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него, ассоциируется с повышением концентрации АЛТ в сравнении с верхней границы нормы у инфицированных вирусом гепатита С женщин.

Информация о вспомогательных веществах

Препарат содержит лактозы моногидрат, поэтому лицам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы противопоказан.

Применение в педиатрии

Препарат Мидиана показан только после наступления менархе. Безопасность и эффективность комбинированных пероральных контрацептивов были изучены у женщин репродуктивного возраста.

Во время беременности или лактации

Беременность

Препарат Мидиана не показан во время беременности.

Если беременность наступила на фоне применения препарата Мидиана, его необходимо немедленно отменить.

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.

При повторном назначении препарата Мидиана следует учитывать высокий риск развития ВТЭ в послеродовом периоде.

Кормление грудью

КОК могут влиять на лактацию, поскольку они могут уменьшать количество грудного молока и изменять его состав. Таким образом, использование КОК 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 КОК. Эти количества могут оказывать влияние на ребенка.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Нет данных относительно влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Как 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 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.

Как 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).

При переходе с комбинированных гормональных контрацептивов (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 предыдущего КОК. В случае вагинального кольца или трансдермального пластыря прием препарата Мидиана желательно начинать в день удаления предыдущего средства; в таких случаях прием препарата Мидиана должен начинаться не позднее дня, когда следовало бы ввести новое кольцо или наклеить очередной пластырь.

При переходе с других препаратов, содержащих только прогестаген (мини-пили, инъекционные формы, имплантаты) или внутриматочной системы (ВМС) с высвобождением прогестогена

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 КГК должна быть исключена беременность или необходимо дождаться первой менструации. Для получения информации о применении у женщин в период грудного вскармливания см. раздел «Во время беременности или лактации».

Рекомендации в случае желудочно-кишечных расстройств

В случае возникновения тяжелых желудочно-кишечных расстройств (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. Если пропущено больше 12 часов, по возможности необходимо соблюдать правила приема препарата, указанные в разделе «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 препарата Мидиана 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 упаковки 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).

Особые группы пациентов

Пожилые пациентки

Неприменимо. Препарат Мидиана не показан после наступления менопаузы.

Нарушения функции печени

Препарат Мидиана противопоказан у женщин с нарушением функции печени.

Нарушения функции почек

Препарат Мидиана противопоказан у женщин с почечной недостаточностью тяжелой степени или острой почечной недостаточностью.

Дети

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

Метод и путь введения

Для приема внутрь.

Частота применения с указанием времени приема

Необходимо принимать по одной таблетке в день в течение 21 дня подряд. Каждую последующую упаковку следует начинать после 7-дневного перерыва в приеме таблеток.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

На данный момент не получено ни одного сообщения о фактах передозировки при применении препарата дроспиренон/этинилэстрадиол. 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.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

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 методы контрацепции 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 методы контрацепции 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.

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

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Определение частоты нежелательных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq$ от $1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq$ от $1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

Часто

- депрессия,
- головная боль,
- мигрень,
- боль в животе,
- тошнота
- нарушение менструального цикла, метроррагия, боль в области молочных желез, нагрубание молочных желез, выделения из влагалища, вагинальный кандидоз.

Нечасто

- повышение либидо, снижение либидо,
- артериальная гипертензия, артериальная гипотензия,
- рвота,
- акне, экзема, зуд, выпадение волос
- увеличение молочных желез, вагинит,
- задержка жидкости, повышение массы тела, снижение массы тела.

Редко

- реакция гиперчувствительности, бронхиальная астма,
- снижение слуха,
- венозная тромбоэмболия, артериальная тромбоэмболия,
- узловатая эритема, многоформная эритема,
- выделения из молочных желез.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому

работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов:

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активные вещества: дроспиренон кристаллический 3,000 мг и
этинилэстрадиол микронизированный 0,030 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный,
крахмал кукурузный прежелатинизированный,
повидон К-25, магния стеарат

состав пленочного покрытия: Опадрай II. Белый (85G18490): спирт
поливиниловый, титана диоксид (Е 171),
макрогол 3350, тальк, лецитин соевый.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «G63» на одной стороне и гладкие с другой стороны.

Форма выпуска и упаковка

По 21 таблетке в контурные ячейковые упаковки из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с картонным футляром и инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия

Н-1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21
Тел: +361-431-4000, +361-431-4782, +361-431-4985
Факс: +361-431-5944
E-mail: RA.CISRichter@richter.hu

Держатель регистрационного удостоверения
ОАО «Геден Рихтер», Венгрия
Н-1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21
Тел: +361-431-4000, +361-431-4782, +361-431-4985
Факс: +361-431-5944
E-mail: RA.CISRichter@richter.hu

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство ОАО «Геден Рихтер» в РК, г. Алматы, ул. Толе Би 187
E-mail: info@richter.kz; pv@richter.kz (фармаконадзор)
Телефон: 8-(7272)-58-26-22, 8-(7272)-58-26-23, 8-701-787-47-01