

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

ДИМИА®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг/0,02 мг

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ G03AA12.

Показания к применению

Пероральная контрацепция.

Перед назначением препарата ДИМИА следует учитывать наличие у женщины индивидуальных факторов риска, особенно в отношении венозной тромбоемболии (ВТЭ), а также следует сопоставить риск ВТЭ при применении препарата ДИМИА с риском ВТЭ при приеме других комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) (см. разделы «Противопоказания» и «Специальные предупреждения»).

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.

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав лекарственного препарата»
- Повышенная чувствительность к арахису или сое.
- Наличие или риск возникновения ВТЭ:
 - Наличие ВТЭ в настоящее время (прием антикоагулянтов) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен [ТГВ] или тромбоэмболия легочной артерии [ТЭЛА]).
 - Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ, например, резистентность к активированному протеину С (включая фактор V Лейдена), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S.
 - Обширные оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией (см. раздел «Специальные предупреждения»).
 - Высокий риск ВТЭ из-за многочисленных факторов риска (см. раздел «Специальные предупреждения»).
- Наличие или риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЭ):
 - Наличие АТЭ в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или предшествующих ей состояний (например, стенокардия).
 - Нарушение мозгового кровообращения - наличие инсульта в настоящее время или в анамнезе, или предшествующих ему состояний (например, транзиторная ишемическая атака [ТИА]).
 - Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к АТЭ, например, гипергомоцистеинемия и антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
 - Наличие в анамнезе мигрени с очаговой неврологической симптоматикой.
 - Высокий риск развития АТЭ из-за многочисленных факторов риска (см. раздел «Специальные предупреждения») или наличия одного серьезного фактора риска из нижеперечисленных:
 - сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
 - тяжёлая артериальная гипертензия;
 - тяжёлая дислипипротейнемия.
- Наличие в анамнезе или в настоящее время тяжелого заболевания печени до нормализации показателей функции печени.
- Тяжелая хроническая почечная недостаточность или острая почечная недостаточность.
- Наличие в анамнезе или в настоящее время опухолей печени (доброкачественных или злокачественных).
- Известные или подозреваемые гормонозависимые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочной железы);
- Кровотечения из влагалища неясной этиологии.

- До первого менструального цикла (менархе).
- Беременность или подозрение на нее, период грудного вскармливания.
- Постменопауза.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Детский возраст до 18 лет в связи с содержанием определенных красителей (см. раздел «Состав лекарственного препарата»).

Противопоказано одновременное применение препарата ДИМИА и лекарственных препаратов, содержащих омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир (см. разделы «Специальные предупреждения» и «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»).

Таблетки-плацебо содержат краситель «желтый солнечный закат» (E110), который может вызывать аллергические реакции.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

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 «Специальные предупреждения»). Поэтому женщины, принимающие препарат ДИМИА, должны перейти на альтернативный метод контрацепции (напр., контрацептивы, содержащие только прогестаген, или негормональные методы) до начала применения данной комбинации препаратов. Прием препарата ДИМИА можно возобновить через 2 недели после завершения такой комбинированной терапии.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на ДИМИА

Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, приведет к «прорывному» кровотечению и/или несостоятельности контрацептивного эффекта.

Тактика

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

Краткосрочное лечение

Женщинам, которые получают лечение препаратами - индукторами микросомальных ферментов, в дополнение к КОК рекомендуется временно использовать барьерный метод контрацепции или иной метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода сопутствующей терапии и еще в течение 28 дней после ее отмены. Если применение препарата продолжается после приема последней активной таблетки КОК из текущей упаковки, следует начать прием таблеток из новой упаковки, пропустив прием таблеток плацебо.

Долгосрочное лечение

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

В литературе описаны следующие взаимодействия:

Субстанции, приводящие к увеличению клиренса КОК (снижение эффективности КОК за счет индукции микросомальных ферментов), например:

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

Субстанции, оказывающие переменный эффект на клиренс КОК:

при одновременном назначении с КОК многие комбинации ингибиторов протеазы ВИЧ и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, в том числе комбинации с ингибиторами протеазы вируса гепатита С могут увеличивать или уменьшать концентрацию эстрогенов или прогестинов в плазме крови. Эффект данных изменений может быть в некоторых случаях клинически значимым.

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 любых сомнений женщинам, получающим ингибиторы протеазы или нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, следует использовать дополнительный барьерный метод контрацепции.

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 СYP3A4 кетоконазолом в течении 10 дней повышает AUC(0-24 h) дроспиренона и этинилэстрадиола в 2,7 раз и 1,4 раз 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.

Влияние ДИМИА на другие лекарственные препараты

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

Основываясь на результатах исследований ингибирования *in vivo* у женщин-добровольцев, принимающих омега-3, симвастатин и мидазолам в качестве маркеров-субстратов, клинически значимое влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм других действующих веществ, опосредованное системой цитохрома P450, маловероятно.

Клинические исследования свидетельствуют о том, что ингибирование этинилэстрадиолом клиренса субстратов СYP1A2 приводит к их слабому (например, теофиллин) или умеренному (например, тизанидин) повышению в плазме крови.

Другие формы взаимодействия

У пациентов без почечной недостаточности одновременное применение дроспиренона и иАПФ или НПВП не оказывает существенного влияния на содержание калия в сыворотке крови. Однако одновременное применение препарата ДИМИА 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.

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 крови, таких как кортикостероидсвязывающий глобулин и липидо/липопротеиновые фракции, показатели углеводного обмена, свертывания крови и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за пределы нормальных значений лабораторных показателей. Вследствие своей небольшой антиминокортикоидной активности дроспиренон повышает активность ренина и альдостерона в плазме крови.

Специальные предупреждения

При появлении любого из ниже перечисленных состояний или факторов риска, следует обсудить с женщиной обоснованность применения препарата ДИМИА.

В случае ухудшения или возникновения впервые любого из этих состояний или факторов риска, женщине рекомендуется обратиться к своему лечащему врачу и обсудить с ним возможность прекращения приема препарата ДИМИА.

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 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. **Препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциированы с наименьшим риском ВТЭ. Другие препараты, такие как ДИМИА, имеют в два раза более высокий риск. Решение о применении препарата, не входящего в список с наименьшим риском ВТЭ, следует принимать только после беседы с женщиной. Необходимо убедиться, что она понимает риск ВТЭ при приеме препарата ДИМИА, какое влияние на него оказывают имеющиеся у нее факторы риска, и о том, что наибольший риск развития ВТЭ отмечается в первый год применения препарата. Кроме того, существуют данные, согласно которым риск повышается при возобновлении приема комбинированных гормональных контрацептивов после перерыва в течение 4 недель и более.**

За год ВТЭ развивается примерно у 2 из 10 000 женщин, небеременных и не принимающих комбинированные гормональные контрацептивы. Однако индивидуальный риск у женщины может оказаться гораздо выше, учитывая имеющиеся у нее факторы риска (см. ниже).

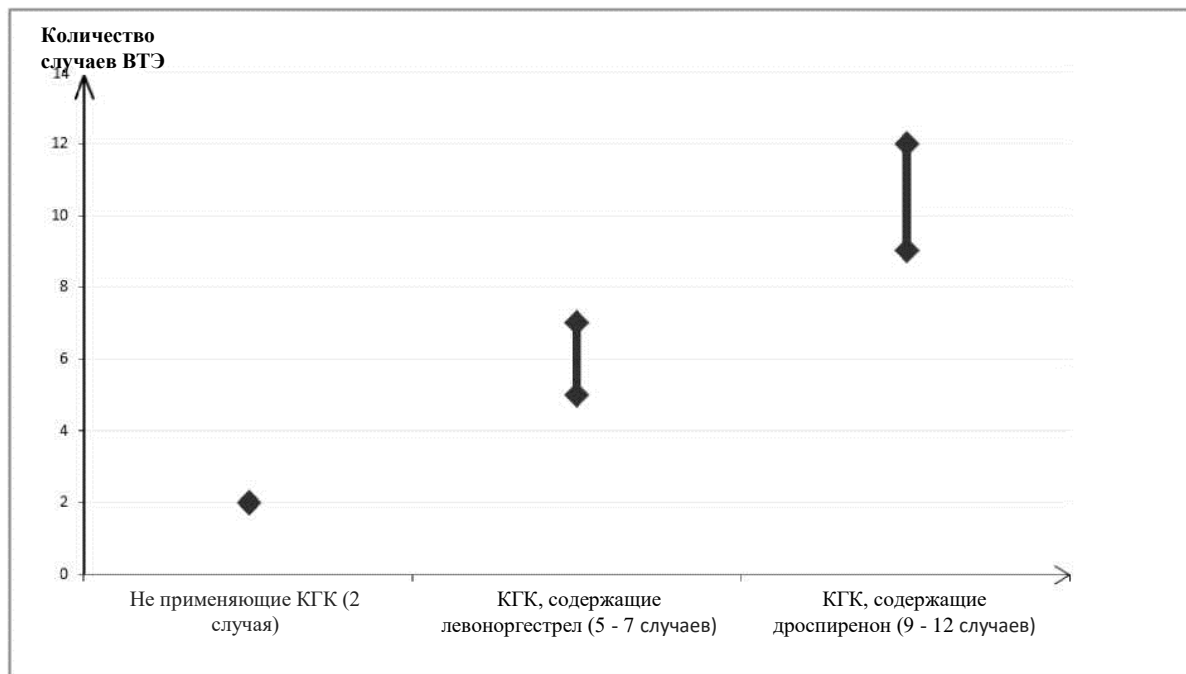
Согласно оценке¹, из 10000 женщин, которые применяют КГК, содержащие дроспиренон, у 9 - 12 в течение года развивается ВТЭ (по сравнению приблизительно с 6² женщинами, использующими КГК, содержащие левоноргестрел).

¹Такие значения частоты получили путем анализа совокупности данных эпидемиологических исследований, используя относительные риски для разных препаратов в сравнении с таковым для КГК, содержащих левоноргестрел.

²Медиана диапазона 5 - 7 на 10000 женщино-лет, основанная на относительном риске для КГК, содержащих левоноргестрел, в сравнении с не использованием, составляет приблизительно 2,3 - 3,6.

В обоих случаях количество ВТЭ за год оказывается меньшим, чем количество, ожидаемое во время беременности или послеродовой период. ВТЭ может закончиться летальным исходом в 1 - 2 % случаев.

Количество случаев ВТЭ на 10000 женщин в год



В очень редких случаях сообщалось о развитии у пациенток, принимающих КГК, тромбозов других сосудов (например, печеночных, мезентериальных, почечных или ретинальных вен и артерий).

Факторы риска развития ВТЭ

Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений при применении КГК может значительно вырасти у женщин с дополнительными факторами риска, в частности, с множественными факторами риска (см. таблицу).

Препарат ДИМИА противопоказан женщинам с множественными факторами риска, которые обуславливают попадание пациентки в группу высокого риска развития венозного тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). При наличии у женщины более одного фактора риска может сложиться ситуация, при которой риск повышается в большей степени, чем при простом суммировании индивидуальных факторов: в таком случае следует учитывать общий риск развития ВТЭ. Если соотношение польза-риск при оценке оказывается неблагоприятным, от назначения КГК следует отказаться (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица: Факторы риска развития ВТЭ

Фактор риска	Примечание
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м ²)	С повышением ИМТ риск возрастает значительно. Очень важно учитывать при наличии также других факторов риска.
Длительная иммобилизация, обширное оперативное вмешательство, любые оперативные вмешательства в области ног или таза, нейрохирургические операции или обширные травмы Примечание: временная иммобилизация, включая авиаперелеты продолжительностью свыше 4 часов, также может стать фактором риска развития ВТЭ, в особенности у женщин с дополнительными факторами риска	В таких ситуациях рекомендуется прекратить применение пластыря/таблетки/кольца (в случае планового оперативного вмешательства - не менее чем за четыре недели) и не возобновлять его до истечения двух недель после полного восстановления подвижности. Чтобы избежать нежелательной беременности, прибегают к другому методу контрацепции. В том случае, если прием препарата ДИМИА не был прекращен заранее, рассматривают возможность проведения антитромботической терапии.
Отягощенный семейный анамнез (случаи венозной тромбоэмболии у ближайших родственников - брата, сестры, родителя, особенно в относительно молодом возрасте, т. е. до 50 лет).	Если возникает подозрение о наследственной предрасположенности, женщина должна быть направлена на консультацию к специалисту до принятия решения об использовании любого КГК
Любые патологии, ассоциированные с ВТЭ	Онкологическое заболевание, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия
Возраст	Особенно после 35 лет

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

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоза во время беременности и особенно в первые 6 недель послеродового периода.

Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)

Женщины должны быть проинформированы о том, что в случае возникновения симптомов им следует обратиться за неотложной медицинской помощью и сообщить медицинскому работнику о применении КГК.

Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) могут включать в себя:

- Односторонний отек ног и/или ступней, или отек вдоль вены ноги;
- Боль или болезненность в ноге, которая ощущается только в положении стоя или во время ходьбы;
- Повышение температуры пораженной ноги; покраснение или изменение цвета кожи ноги.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) могут включать в себя:

- Внезапно начавшуюся беспричинную одышку или частое дыхание;
- Внезапный кашель без очевидной причины, может быть с кровью;
- Острую боль в груди,
- Выраженную дурноту или головокружение;
- Частое или неритмичное сердцебиение.

Некоторые из приведенных симптомов (например, одышка, кашель) неспецифичны и могут быть ошибочно приняты за более распространенные или менее тяжелые патологии (например, инфекционные заболевания дыхательных путей).

Прочие признаки закупорки сосудов могут включать в себя внезапную боль, отек и слабовыраженный цианоз конечности.

В случае развития закупорки сосудов в глазу симптомы могут варьировать от нечеткости зрения (без болевых ощущений) до (при прогрессировании) потери зрения. В отдельных случаях потеря зрения может развиваться практически сразу.

Риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЭ)

Результаты эпидемиологических исследований позволили связать применение КГК с повышенным риском развития артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда) или нарушением мозгового кровообращения (например, транзиторное нарушение мозгового кровообращения, инсульт). Случаи артериальной тромбоэмболии могут иметь летальный исход.

Факторы риска развития АТЭ

Риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или нарушений мозгового кровообращения при применении КГК возрастает у женщин с факторами риска (см. таблицу). Препарат ДИМИА противопоказан женщинам с одним серьезным фактором риска или множественными факторами риска развития АТЭ, которые обуславливают попадание пациентки в группу высокого риска развития артериального тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). При наличии у женщины более одного фактора риска может сложиться ситуация, при которой риск повышается в большей степени, чем при простом суммировании индивидуальных факторов: в таком случае следует учитывать общий риск. Если соотношение польза-риск при оценке оказывается неблагоприятным, от назначения КГК следует отказаться (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица: Факторы риска развития АТЭ

Фактор риска	Примечание
Возраст	Особенно после 35 лет
Курение	Женщинам, желающим применять КГК, рекомендуют отказаться от курения. Женщинам старше 35 лет, не отказавшимся от курения, настоятельно рекомендуют выбрать другие методы контрацепции.
Артериальная гипертензия	
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м ²)	С повышением ИМТ риск возрастает значительно. Это особенно важно для женщин с дополнительными факторами риска.
Отягощенный семейный анамнез (случаи артериальной тромбоэмболии у ближайших родственников - брата, сестры, родителя, особенно в относительно молодом возрасте, т. е. до 50 лет).	Если возникает подозрение о наследственной предрасположенности, женщина должна быть направлена на консультацию к специалисту до принятия решения об использовании любого КГК
Мигрень	Повышение частоты или степени тяжести мигрени во время применения КГК (что может быть предвестником нарушения мозгового кровообращения) могут стать причиной для немедленной отмены препарата.

Любые ассоциированные с нежелательными сосудистыми явлениями.	состояния,	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, порок сердца и фибрилляция предсердий, дислипотеинемия и системная красная волчанка.
---	------------	---

Симптомы АТЭ

Женщины должны быть проинформированы о том, что в случае возникновения симптомов им следует обратиться за неотложной медицинской помощью и сообщить медицинскому работнику о применении КГК.

Симптомы нарушения мозгового кровообращения могут включать в себя:

- Внезапную слабость или онемение лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела;
- Внезапные сложности при ходьбе, головокружение, потерю равновесия или координации;
- Внезапно возникшую спутанность сознания, нарушения речи или восприятия речи;
- Внезапное нарушение зрения в одном или обоих глазах;
- Внезапную, выраженную или длительную головную боль без известных причин;
- Потерю сознания или обморок с судорогами или без.

Временный характер симптомов позволяет предположить транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

Симптомы инфаркта миокарда (ИМ) могут включать в себя:

- Боль, дискомфорт, давление, тяжесть, ощущение стеснения или переполнения в груди, в руке или за грудиной;
- Дискомфорт с иррадиацией в спину, нижнюю челюсть, горло, руку, желудок;
- Ощущение переполнения, нарушения пищеварения или удушья;
- Потливость, тошноту, рвоту или головокружение;
- Крайнюю степень слабости, тревожность или одышку;
- Частое или неритмичное сердцебиение.

Опухоли

В некоторых эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития рака шейки матки при длительном приеме КОК (>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).

Согласно результатам метаанализа по данным 54 эпидемиологических исследований, существует незначительно повышенный относительный риск ($OR = 1,24$) развития рака молочной железы у женщин на фоне приема КОК. На протяжении 10 лет после прекращения приема КОК повышенный риск постепенно исчезает. Поскольку рак молочной железы у женщин до 40 лет встречается редко, дополнительное число случаев рака молочной железы, диагностированных у пациенток, постоянно принимающих и недавно начавших прием КОК, невелико по отношению к суммарному риску развития рака молочной железы. Эти исследования не представили доказательство причинно-следственной связи. Отмеченные особенности повышения риска могут быть обусловлены более ранней диагностикой рака молочной железы у пациенток, принимающих КОК, биологическими эффектами КОК или сочетанием обоих факторов. Раковые опухоли молочной железы у пациенток, когда-либо принимавших КОК, как правило, были менее запущенными клинически, чем у женщин, никогда не принимавших КОК.

В редких случаях у женщин, принимавших КОК, были отмечены доброкачественные и, еще реже, злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях такие опухоли приводили к внутрибрюшным кровотечениям с угрозой жизни. У женщин, принимающих КОК, в случае сильной боли в верхней части живота, увеличения печени или наличия признаков внутрибрюшного кровотечения, в рамках дифференциальной диагностики следует рассматривать опухоль печени.

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

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.

Прогестиновый компонент настоящего препарата является антагонистом альдостерона, способным задерживать калий. В большинстве случаев увеличения содержания калия в сыворотке крови не ожидается. Однако, в клиническом исследовании у отдельных пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести на фоне одновременного применения калийсберегающих лекарственных препаратов содержание калия в сыворотке крови незначительно, но увеличивались при применении дроспиренона. Таким образом, рекомендуется контролировать

содержание калия в сыворотке крови в первый цикл приема у пациентов с почечной недостаточностью и значениями содержания калия в сыворотке крови до лечения на верхней границе нормы, в особенности на фоне одновременного применения калийсберегающих лекарственных препаратов. См. также раздел «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами».

У женщин с гипертриглицеридемией или семейным анамнезом гипертриглицеридемии при приеме КОК следует учитывать возможный повышенный риск развития панкреатита.

Хотя у многих женщин, принимающих КОК было отмечено небольшое повышение артериального давления, клинически значимое повышение отмечается редко, Немедленное прекращение применения КОК оправдано лишь в таких редких случаях. Если во время приема КОК у женщин с имеющейся артериальной гипертензией значения артериального давления постоянно повышены или при значительном росте не снижаются в ответ на гипотензивную терапию КОК должны быть отменены. По необходимости прием КОК может быть возобновлен, если с помощью гипотензивной терапии удалось достичь нормальных значений артериального давления.

Сообщалось о развитии или прогрессировании при беременности и приеме КОК следующих состояний (однако связь с приемом КОК убедительно не доказана): желтуха и/или зуд, связанные с холестаазом; камни в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, обусловленная отосклерозом.

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

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены КОК до тех пор, пока показатели функции печени не вернуться к норме. Рецидив холестатической желтухи и/или связанного с холестаазом зуда, которые возникали ранее во время беременности или во время предыдущего приема половых стероидных гормонов, требует прекращения приема КОК.

Хотя КОК могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, данные в пользу необходимости изменения терапевтического режима у пациенток с сахарным диабетом, принимающих низкодозированные КОК (содержат <0,05 мг этинилэстрадиола), отсутствуют. Тем не менее женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться, особенно на раннем этапе приема КОК.

Сообщалось о прогрессировании эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита на фоне приема КОК.

Иногда может развиваться хлоазма (особенно у женщин с хлоазмой во время беременности в анамнезе). Пациенткам со склонностью к хлоазме следует избегать воздействия солнечных лучей или ультрафиолетового излучения во время приема КОК.

Медицинское обследование/консультация

До начала применения или повторного назначения препарата ДИМИА следует провести тщательный сбор анамнеза (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Следует измерить артериальное давление, провести физикальное обследование, руководствуясь информацией о противопоказаниях (см. раздел «Противопоказания») и особых указаниях и мерах предосторожности (см. раздел «Специальные предупреждения»). Важно обратить внимание женщины на риск возникновения венозного и артериального тромбоза, включая риск от применения препарата ДИМИА 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 гормональные контрацептивы не защищают от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может снижаться в случае пропуска приема активных таблеток (см. раздел «Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата»), расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта в период приема активных таблеток (см. раздел «Рекомендации в случае желудочно-кишечных расстройств») или при сопутствующем применении других лекарственных препаратов (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»).

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 приема таблеток плацебо. Если КОК принимались согласно указаниям, описанным в разделе «Режим дозирования», то маловероятно,

что у женщины наступит беременность. Тем не менее, если до первого отсутствия кровотечения «отмены» КОК принимались не в соответствии с инструкцией, или отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», то до продолжения приема КОК 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 «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»).

Дети

Препарат противопоказан детям до 18 лет в связи с содержанием определенных красителей (см. раздел «Состав лекарственного препарата»). Препарат ДИМИА показан только после наступления менархе. Безопасность и эффективность комбинированных оральных контрацептивов были изучены у женщин репродуктивного возраста.

Во время беременности или лактации

Беременность

Препарат ДИМИА не показан во время беременности.

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

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 веществ. Однако, исходя из совокупного опыта случайного применения КОК во время беременности, данных о реальном нежелательном действии у человека получено не было.

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

При повторном назначении препарата ДИМИА следует учитывать повышенный риск развития ВТЭ в послеродовом периоде (см. разделы «Режим дозирования» и «Специальные предупреждения»).

Кормление грудью

КОК могут влиять на лактацию, поскольку они могут уменьшать количество грудного молока и изменять его состав. Таким образом, применение КОК обычно не рекомендуется до тех пор, пока кормящая женщина полностью не отлучит ребенка от груди. Небольшие количества контрацептивных гормонов или их метаболитов могут проникать в грудное молоко во время применения КОК. Эти количества могут оказывать влияние на ребенка.

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

Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились. Среди женщин, принимающих КОК, не было отмечено влияния КОК на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Как принимать препарат ДИМИА

Таблетки нужно принимать ежедневно, примерно в одно и то же время, при необходимости запивая небольшим количеством воды, в порядке, указанном на контурной ячейковой упаковке. Перерывов между приемом таблеток быть не должно. Препарат следует принимать в непрерывном режиме в течение 28 дней по 1 таблетке в сутки. Прием каждой последующей упаковки следует начинать на следующий день после приема последней таблетки предыдущей упаковки. Кровотечение «отмены» обычно начинается на 2-3 день после начала приема зеленых плацебо таблеток (последний ряд) и необязательно заканчивается до начала приема следующей упаковки.

Как начинать прием препарата ДИМИА

Если ранее гормональные контрацептивы не использовались (в предыдущем месяце):

Прием таблеток следует начинать с 1 дня менструального цикла женщины (то есть с первого дня менструального кровотечения).

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

Для женщины предпочтительно начать прием препарата ДИМИА на следующий день после приема последней активной таблетки предыдущего КОК (последняя таблетка, содержащая активное вещество); в таких случаях прием препарата ДИМИА не должен начинаться позднее следующего дня после обычного перерыва в приеме таблеток или приема неактивных таблеток плацебо предыдущего КОК. В случае вагинального кольца или трансдермального пластыря прием препарата ДИМИА желательно начинать в день удаления предыдущего средства; в таких случаях прием

препарата ДИМИА должен начаться не позднее дня, когда следовало бы ввести новое кольцо или наклеить очередной пластырь.

При переходе с других препаратов, содержащих только прогестаген («мини-пили», инъекции, имплантаты) или с высвобождающей прогестаген внутриматочной системы (ВМС):

Женщина, принимающая «мини-пили», может перейти на прием препарата ДИМИА в любой день (использующая имплантат или внутриматочную систему - в день их удаления, применяющая инъекционные формы - в день, когда должна быть сделана следующая инъекция), но во всех этих случаях рекомендуется в первые 7 дней приема препарата использовать дополнительный барьерный метод контрацепции.

После прерывания беременности в первом триместре:

Можно начать прием препарата немедленно. В данном случае дополнительный метод контрацепции не требуется.

После родов или прерывания беременности во втором триместре:

Женщине рекомендуется начать прием препарата на 21-28 день после родов или прерывания беременности во II триместре. При начале приема препарата в более поздние сроки рекомендуется дополнительно применять 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.

При кормлении грудью см. раздел «Во время беременности или лактации».

Рекомендации в случае желудочно-кишечных расстройств

В случае возникновения тяжелых желудочно-кишечных расстройств (например, рвоты или диареи), всасывание может быть неполным и в этом случае следует применять дополнительные методы контрацепции.

Если рвота возникла в течение 3-4 часов после приема активной таблетки, то следует как можно быстрее принять другую (замещающую) таблетку. Если возможно, другую таблетку следует принять не позже 24 часов от обычного времени приема препарата. В случае если с данного момента прошло более 24 часов, нужно следовать инструкциям, касающимся пропуска приема препарата и указанным в разделе «Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата». Если женщина не хочет менять привычный режим приема препарата, ей следует принять дополнительную таблетку(-и) из другой упаковки.

Как отсрочить кровотечение «отмены»

Чтобы отсрочить наступление менструации, женщине следует сразу же начать прием таблеток из другой упаковки препарата ДИМИА, не принимая плацебо таблетки из текущей упаковки. Отсрочка может продолжаться столько, сколько желает женщина, пока не закончатся активные таблетки из второй упаковки. На фоне отсрочки менструации у женщины могут отмечаться мажущие кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения. Привычный прием препарата ДИМИА можно возобновить после периода приема плацебо таблеток.

Для переноса менструации на отличный от привычной схемы приема день недели, женщине рекомендуется сократить период приема плацебо таблеток на желаемое число дней. Чем короче этот 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 (также, как и в случае отсрочки начала менструации).

Особые группы пациентов

Пациентки пожилого возраста

Не применимо. Препарат ДИМИА не показан после наступления менопаузы.

Пациентки с печеночной недостаточностью

Препарат ДИМИА противопоказан женщинам с острыми или хроническими заболеваниями печени тяжелой степени, печеночной недостаточностью.

Пациентки с почечной недостаточностью

Нет данных о применении препарат у женщин с почечной недостаточностью.

Дети

Препарат противопоказан детям до 18 лет в связи с содержанием определенных красителей (см. раздел «Состав лекарственного препарата»). Препарат ДИМИА показан только после наступления менархе. Безопасность и эффективность комбинированных оральных контрацептивов были изучены у женщин репродуктивного возраста.

Метод и путь введения

Для приема внутрь

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

На данный момент не получено ни одного сообщения о фактах передозировки при применении препарата дроспиренон/этинилэстрадиол. На основании суммарного опыта применения комбинированных пероральных контрацептивов возможными симптомами передозировки могут быть: тошнота, рвота и кровотечение «отмены». Кровотечение «отмены» может быть даже у девочек до наступления менархе при случайном приеме препарата. Антидотов нет, дальнейшее лечение должно быть симптоматическим.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Пропуск приема плацебо таблеток (зеленых таблеток) из последнего (четвертого) ряда контурной ячейковой упаковки можно не учитывать. Однако их следует выбросить из упаковки, чтобы случайно не продлить период приема плацебо таблеток. Нижеследующие советы относятся только к **пропуску приема активных таблеток:**

Если опоздание в приеме таблетки составляет **менее 24 часов**, контрацептивная защита не снижается. Пропущенную таблетку следует принять сразу, как только женщина вспомнит об этом, и следующую таблетку следует принять в обычное время.

Если опоздание в приеме таблетки составляет **более 24 часов**, контрацептивная защита может снизиться. При этом следует руководствоваться следующими двумя основными правилами:

1. Рекомендуемый перерыв в приеме гормональных таблеток составляет 4 дня; прием препарата нельзя прерывать более чем на 7 дней.
2. Для достижения адекватного подавления регуляции гипоталамо – гипофизарно – яичниковой системы требуется 7 дней непрерывного приема препарата.

Соответственно в ежедневной практике могут быть даны следующие советы:

День 1-7

Пропущенную таблетку следует принять сразу, как только женщина вспомнит об этом, даже если ей придется принять две таблетки одновременно. Следующие таблетки следует принимать в обычное время. Дополнительно в течение первых 7 дней следует использовать барьерный метод контрацепции, например, презерватив. Если в течение предшествующих 7 дней имел место половой акт, следует исключить беременность. Чем больше таблеток было пропущено и чем ближе они находились к периоду приема плацебо таблеток, тем выше риск наступления беременности.

День 8-14

Пропущенную таблетку следует принять сразу, как только женщина вспомнит об этом, даже если ей придется принять две таблетки одновременно. Следующие таблетки следует принимать в обычное время. В случае если женщина принимала препарат правильно в течение 7 дней, предшествовавших первому пропуску приема препарата, не требуется применять никаких дополнительных методов контрацепции. Однако в случае пропуска приема более 1 таблетки, женщине рекомендуется в течение 7 дней принимать дополнительные меры предосторожности.

День 15-24

Риск снижения надежности контрацептивов очень высок, так как близок период приема плацебо 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. В ином случае женщина должна следовать согласно первому из приведенных методов и в течение следующих 7 дней принимать дополнительные меры предосторожности.

1. Пропущенную таблетку следует принять сразу, как только женщина вспомнит об этом, даже если ей придется принять две таблетки одновременно. Затем следует принимать препарат в обычное время, пока не закончатся активные таблетки. Четыре зеленые плацебо таблетки из последнего ряда нужно выбросить. Следующую упаковку нужно начать сразу же. Маловероятно, что кровотечение «отмены» начнется до окончания

приема активных таблеток второй упаковки, однако во время приема таблеток могут появляться мажущие кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения.

2. Женщине можно рекомендовать прекратить прием таблеток из данной упаковки. Далее ей следует принимать зеленые плацебо таблетки из последнего ряда до 4 дней, включая дни, в которые она пропустила прием таблеток, а затем продолжить прием следующей упаковки.

В случае пропуска в приеме таблеток и отсутствия кровотечения «отмены» в период приема плацебо таблеток необходимо исключить беременность.

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

Часто

- эмоциональная лабильность,
- головная боль,
- тошнота,
- боль в молочных железах,
- метроррагия,
- аменорея

Нечасто

- депрессия,
- нервозность,
- сонливость
- головокружение,
- парестезия,
- мигрень
- варикозное расширение вен,
- артериальная гипертензия
- боль в животе,
- рвота,
- диспепсия,
- вздутие живота,
- гастрит,
- диарея
- акне,
- зуд,
- сыпь
- боль в спине,
- боль в конечности,
- мышечные спазмы
- вагинальный кандидоз
- боль в области таза,
- увеличение молочных желез,
- фиброзно-кистозная мастопатия,

- маточное/вагинальное кровотечение*,
- выделения из влагалища,
- «приливы»,
- вагинит,
- нарушение менструального цикла,
- дисменорея,
- гипоменорея,
- меноррагия,
- сухость влагалища,
- подозрительный мазок Папаниколау,
- снижение либидо
- астения,
- повышенное потоотделение,
- отек (генерализованный отек, периферический отек, отек лица)
- увеличение массы тела

Редко

- кандидоз
- анемия,
- тромбоцитоз
- аллергические реакции
- эндокринные нарушения
- усиление аппетита
- анорексия,
- гиперкалиемия,
- аноргазмия,
- бессонница
- вертиго,
- тремор
- конъюнктивит,
- синдром сухого глаза
- заболевание глаз
- тахикардия
- венозная тромбоэмболия (ВТЭ),
- артериальная тромбоэмболия (АТЭ)
- флебит,
- заболевание сосудов,
- носовое кровотечение, обморок
- увеличение живота,
- желудочно-кишечное расстройство,
- ощущение переполнения желудочно-кишечного тракта, грыжа
- пищеводного отверстия - диафрагмы,
- кандидоз полости рта,
- запор, сухость слизистой оболочки полости рта
- боль в области желчного пузыря,
- холецистит

- хлоазма,
- экзема,
- алопеция,
- акнеформный дерматит,
- сухость кожи,
- узловатая эритема,
- гипертрихоз,
- нарушения со стороны кожи,
- кожные стрии,
- контактный дерматит,
- фотодерматит,
- кожные узелки
- диспареуния,
- вульвовагинит,
- посткоитальное кровотечение,
- кровотечение «отмены»,
- киста в молочной железе,
- гиперплазия молочных желез,
- новообразования в молочных железах
- полип шейки матки,
- атрофия эндометрия,
- кисты яичника,
- увеличение матки
- общее недомогание
- снижение массы тела

Неизвестно (по имеющимся данным частоту развития оценить невозможно)

- гиперчувствительность
- многоформная эритема.

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: дроспиренона кристаллического 3 мг,

этинилэстрадиола микронизированного 0,02 мг,

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный,

крахмал кукурузный прежелатинизированный, макроглола и спирта поливинилового сополимер, магния стеарат,
состав пленочной оболочки: Опадрай П. Белый 85G18490: спирт поливиниловый, титана диоксид (E171), макрогол 3350, тальк, лецитин соевый,

состав на одну таблетку плацебо: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, крахмал кукурузный прежелатинизированный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный,

состав пленочной оболочки (плацебо): Опадрай П. Зеленый 85F21389: спирт поливиниловый, титана диоксид (E 171), макрогол 3350, тальк, индигокармин (E 132), хинолиновый желтый (E 104), железа оксид черный (E 172), желтый солнечный закат (E 110).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, с гравировкой «G73» на одной стороне, диаметром около 6 мм.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой зеленого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, диаметром около 6 мм (плацебо).

Форма выпуска и упаковка

По 24 таблетки препарата и 4 таблетки плацебо в контурной ячейковой упаковке из ПВХ/ПЭ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги.

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

Срок хранения

2 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

Е-mail: racis@richter.hu

Держатель регистрационного удостоверения

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

Е-mail: racis@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 «Гедеон Рихтер» в РК, г. Алматы, ул. Толе Би 187

Е-mail: info@richter.kz; pv@richter.kz (фармаконадзор)

Телефон: 8-(7272)-58-26-22, 8-(7272)-58-26-23; 8-701-787-47-01