

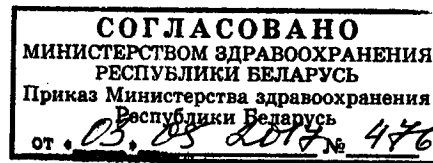
ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Фемоден® (Femoden®)

Торговое название

Фемоден®

МНН: гестоден + этинилэстрадиол**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой.

**Состав**

Каждая таблетка содержит:

Активные вещества: 0,075 мг гестодена и 0,03 мг этинилэстрадиола.*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, кукурузный крахмал, повидон К25, натрия кальция эдетат шестиводный, магния стеарат; *оболочка:* сахароза, повидон К90, макрогол 6000, кальция карбонат, тальк, воск монтангликолевый.**Описание**

Таблетки белого цвета круглой формы.

Фармакотерапевтическая группа

Контрацептивное средство (эстроген + гестаген).

Код АТХ: G03AA10

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Фемоден - низкодозированный монофазный пероральный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат.

Контрацептивный эффект Фемодена осуществляется посредством взаимодополняющих механизмов, к наиболее важным из которых относятся подавление овуляции и изменение свойств цервикального секрета.

Помимо контрацептивного действия, комбинированные пероральные контрацептивы оказывают позитивное воздействие, которое следует учитывать при выборе метода контроля за рождаемостью. Цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность кровотечения, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии.

Остаточный андрогенный эффект:

Прогестины, используемые преимущественно для оральной контрацепции, такие как производные 19-нор-тестостерона, оказывают остаточное андрогенное действие в экспериментах на животных. При приеме препарата Фемоден, имеющего выраженную диссоциацию между гестогенным и андрогенным эффектом, действие гестогена значительно слабее, чем при приеме других сопоставимых контрацептивов. Однако клинически оно не проявляется, т.к. сравнительно малые дозы необходимы для контрацептивного действия.

С другой стороны оральные контрацептивы приводят к подавлению эндогенной выработке андрогена в яичнике. Дополнительно при приеме препарата Фемоден повышается уровень ГСПГ, что способствует повышению связывания андрогенов и, следовательно, уменьшается количество свободного тестостерона на периферии.

Тем не менее, теоретически нельзя исключить, что в случае наступления беременности во время лечения, женские зародыши андрогенизируются в силу остаточного андрогенного эффекта.

Фармакокинетика

► Гестоден

Абсорбция. Принятый перорально гестоден быстро и полностью всасывается. После приема одной таблетки Фемодена, максимальная концентрация гестодена в сыворотке, равная 4 нг/мл, достигается через 1 час. Биодоступность гестодена составляет около 99% от принятой дозы.

Распределение. Гестоден связывается с сывороточным альбумином и глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС). Только около 1-2% общего сывороточного уровня гестодена находится в свободной форме, приблизительно 50-70% специфически связаны с ГСПС. В результате индукции этинилэстрадиолом синтеза связывающего белка, фракция, связанная с ГСПГ повышается, в то время как связанная с альбумином фракция снижается. Кажущийся объем распределения гестодена равен 0,7 л/кг.

Метаболизм. Гестоден полностью метаболизируется, проходя характерные для стероидов пути метаболизации. Скорость клиренса из сыворотки составляет 0,8 мл/мин/кг.

Выведение. Содержание гестодена в сыворотке крови подвергается двухфазному снижению. Период полувыведения в терминальную фазу составляет около 12-15 часов. Гестоден в неизменной форме не выводится, а только в виде метаболитов, которые выводятся с периодом полувыведения около 24 часов с мочой и желчью в соотношении примерно 6:4.

Равновесная концентрация. На фармакокинетику гестодена влияет уровень ГСПГ в сыворотке крови, который увеличивается примерно в два раза при одновременном приеме этинилэстрадиола. В результате ежедневного приема препарата уровень содержания веществ в сыворотке увеличивается примерно в четыре раза, а равновесная концентрация достигается во второй половине курса.

► Этинилэстрадиол

Абсорбция. После приёма внутрь этинилэстрадиол всасывается быстро и полностью. Максимальная концентрация в сыворотке крови, равная примерно 80 пг/мл, достигается за 1-2 часа. Во время всасывания и первого пассажа через печень этинилэстрадиол экстенсивно метаболизируется, в результате чего его биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 45%, причем отмечаются значительные индивидуальные различия в пределах 20—65%.

Распределение. Этинилэстрадиол практически полностью (98%), хотя и неспецифично, связывается альбумином. Этинилэстрадиол индуцирует синтез ГСПС. Кажущийся объем распределения этинилэстрадиола равен 2,8 - 8,6 л/кг

Метаболизм. Этинилэстрадиол подвергается пресистемному конъюгированию в слизистой тонкого кишечника и в печени. Этинилэстрадиол первично метаболизируется путем ароматического гидроксирования, при этом образуются разнообразные гидроксированные и метилированные метаболиты, представленные как в виде свободных метаболитов, так и в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами. Скорость метаболического клиренса этинилэстрадиола варьируется от 2,3 до 7,0 мл/мин/кг.

Выведение. Содержание этинилэстрадиола в сыворотке крови подвергается двухфазному снижению; первая фаза характеризуется периодом полувыведения около 1 часа, вторая — 10—20 часов. В неизменном виде из организма не выводится. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и печенью в соотношении 4:6 с периодом полувыведения около 24 часов.

Равновесная концентрация. Равновесная концентрация достигается примерно через одну неделю с учетом периода полувыведения конечной фазы и суточной дозы.

Показания**Контрацепция.**

Решение о назначении препарата Фемоден должно приниматься с учетом имеющихся индивидуальных факторов риска женщины, в том числе тех, которые связаны с риском развития ВТЭ. Также следует учитывать, насколько риск развития ВТЭ при приеме препарата Фемоден сопоставим с риском развития ВТЭ при приеме других КОК (см. раздел «Меры предосторожности»).

Противопоказания

Фемоден не должен применяться при наличии какого-либо из состояний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний развиваются впервые на фоне приема, препарат должен быть немедленно отменен.

- Наличие или риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ)
 - Венозная тромбоэмболия - ВТЭ в настоящее время (прием антикоагулянтов) или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).
 - Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к венозному тромбозу, такая как резистентность к активированному протеину С, (в том числе фактор V Лейдена), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S.
 - Обширное хирургическое вмешательство с продолжительной иммобилизацией (см. раздел «Меры предосторожности»)
 - Высокий риск венозного тромбоза вследствие наличия множественных факторов риска (см. раздел «Меры предосторожности»)
- Наличие риска артериального тромбоза
 - Артериальный тромбоз – артериальный тромбоз в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда), или продромальное состояние (например, стенокардия)
 - Цереброваскулярное расстройство – апоплексия головного мозга в настоящее время или в анамнезе, или продромальное состояние (например, преходящее нарушение мозгового кровообращения)
 - Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальному тромбозу, такая как гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела (антифосфолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт)
 - Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе.
 - Высокий риск артериального тромбоза вследствие наличия множественных факторов риска (см. раздел «Меры предосторожности») или серьезного фактора риска, такого как:
 - Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями
 - Гипертоническая болезнь в тяжелой форме
 - Дислиппротеинемия в тяжелой форме
- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (включая синдром Дубина-Джонсона и синдром Ротора) в настоящее время или в анамнезе.
- Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.
- Курящие женщины (см. раздел «Меры предосторожности»)
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.

- Выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них.

- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Прием противовирусных препаратов прямого действия, содержащих омбитасвир, паритапревир или дасабувир и их комбинаций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата Фемоден.

Способ применения и дозы

Комбинированные оральные контрацептивы, в том числе и Фемоден, отличаются высокой контрацептивной надежностью. Показатель «неудачи метода» составляет не более 1% в год. Контрацептивная надежность может снижаться при пропуске таблетки или неправильном их приеме.

Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время с небольшим количеством воды. Принимают по одной таблетке в сутки непрерывно в течение 21 дня. Прием каждой следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва, во время которого наблюдается менструальноподобное кровотечение. Оно обычно начинается на 2-3 день от приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема новой упаковки.

Прием первой упаковки Фемодена

► *Когда никакое гормональное противозачаточное средство не использовалось в предыдущем месяце*

Начните прием Фемодена в первый день цикла, то есть в первый день менструального кровотечения. Примите таблетку, которая промаркирована соответствующим днем недели. Затем принимайте таблетки по порядку. Вы можете также начать прием на 2-5 день менструального цикла, но в этом случае необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.

► *При переходе с комбинированных гормональных контрацептивов (комбинированного орального контрацептива) вагинального кольца, трансдермального пластыря*

Предпочтительно начать прием Фемодена на следующий день после приема последней гормонсодержащей таблетки из предыдущей упаковки, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва в приеме (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней таблетки, не содержащей гормон (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). При переходе с вагинального кольца или трансдермального пластыря предпочтительно начать прием Фемодена в день удаления последнего кольца или последнего пластыря из упаковки, но ни в коем случае не позднее того дня, когда следующее кольцо или пластырь должны были быть применены.

► *При переходе с контрацептивов, содержащих только гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплантат) или с высвобождающего гестаген внутриматочного контрацептива (Мирена).*

Женщина может перейти с мини-пили на Фемоден в любой день (без перерыва), с имплантата или внутриматочного контрацептива с гестагеном - в день его удаления, с инъекционной формы - со дня, когда должна была быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

► *После аборта в первом триместре беременности*

Женщина может начать прием препарата немедленно. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительной контрацептивной защите.

► *После родов или аборта во втором триместре беременности*

Рекомендуется начать прием препарата на 21-28 день после родов или аборта. Если прием начат

позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если женщина уже жила половой жизнью, до начала приема Фемодена должна быть исключена беременность или необходимо дождаться первой менструации.

Прием пропущенных таблеток

► Если опоздание в приеме очередной таблетки **меньше, чем 12 часов**, противозачаточное действие Фемодена сохраняется. Примите таблетку, как только вспомните об этом. Следующая таблетка примите в обычное время.

► Если опоздание в приеме таблетки составило **более 12 часов**, контрацептивная защита может быть снижена.

При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

► Прием препарата никогда не должен быть прерван, более чем на 7 дней.

► 7 дней непрерывного приема таблеток требуются для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции.

Соответственно могут быть даны следующие советы, если опоздание в приеме таблеток составило более 12 часов:

► Первая неделя приема препарата

Женщина должна срочно принять последнюю пропущенную таблетку (даже, если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение следующих 7 дней. Если половой контакт имел место в течение недели перед пропуском таблетки, надежность препарата снижается, поэтому необходимо учитывать вероятность наступления беременности.

По мере увеличения количества пропущенных таблеток и приближения периода регулярного перерыва в приеме, возрастает вероятность наступления беременности.

► Вторая неделя приема препарата

Женщина должна срочно принять последнюю пропущенную таблетку (даже, если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время.

Если женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первому пропуску таблетки, нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

► Третья неделя приема препарата

Риск снижения надежности неизбежен из-за предстоящего перерыва в приеме таблеток.

Женщина должна строго придерживаться одного из двух следующих вариантов. При этом необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер нет, если в предыдущие 7 дней до пропуска таблеток прием препарата был правильным.

1. Женщина должна срочно принять последнюю пропущенную таблетку (даже, если это означает, прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время, пока не закончатся таблетки из текущей упаковки. Следующую упаковку следует начать сразу же. Кровотечение отмены маловероятно, пока не закончится вторая упаковка, но могут отмечаться мажущие выделения и прорывные кровотечения во время приема таблеток.

2. Женщина может также прервать прием таблеток из текущей упаковки. Затем она должна сделать перерыв на 7 дней, включая день пропуска таблетки и затем начать прием новой упаковки.

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

Рекомендации в случае рвоты и диареи

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах всасывание препарата может быть неполным. В этом случае следует принять дополнительные меры контрацепции.

Если у женщины в течение 3-4 часов после приема таблеток наблюдалась рвота, необходимо ориентироваться на советы, касающиеся пропуска таблеток. Если женщина не хочет изменять нормальный режим приема препарата, она должна принять при необходимости дополнительную таблетку (или 2 таблетки из другой упаковки).

Отсрочка начала менструации

Для того чтобы отсрочить начало менструации, женщина должна продолжить прием таблеток из новой упаковки Фемодена сразу после того, как приняты все таблетки из предыдущей, без перерыва в приеме. Таблетки из новой упаковки могут приниматься так долго, как желает женщина (до тех пор, пока упаковка не закончится). На фоне приема препарата из второй упаковки у женщины могут отмечаться мажущие выделения или прорывные маточные кровотечения. Возобновить прием Фемодена из новой пачки следует после обычного 7-дневного перерыва.

Для того чтобы перенести день начала менструации на другой день недели, женщине необходимо рекомендовать укоротить ближайший перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько она хочет. Чем короче интервал, тем выше риск, что у нее не будет кровотечения отмены, и в дальнейшем, будут мажущие выделения и прорывные кровотечения во время приема второй упаковки (так же как в случае, когда она хотела бы отсрочить начало менструации).

Побочные действия

Следующие нежелательные эффекты были описаны у женщин, принимающих Фемоден:

Система органов	Очень часто (≥1/10)	Часто (≥1/100 и <1/10)	Нечасто (≥1/1000 и <1/100)	Редко (≥1/10 000 и <1/1000)
Орган зрения				плохая переносимость контактных линз (неприятные ощущения при их ношении)
Желудочно-кишечный тракт		тошнота, боли в области живота	рвота, диарея	
Иммунная система			крапивница	аллергические реакции
Общие симптомы		увеличение массы тела		снижение массы тела

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Метаболизм		задержка жидкости/отеки, изменения уровня липидов в крови, в том числе гипертриглицеридем	нарушение толерантности к глюкозе, снижение Serumfolatspiegels	порфирия
Нервная система		головная боль	мигрень	
Психиатрические расстройства		снижение настроения, в том числе депрессивные состояния, снижение либидо		
Репродуктивная система и молочные железы	мажущие и межменструальные кровотечения	болезненность и нагрубание молочных желез, чувствительность молочных желез, гипертрофия молочных желез, вагинальные выделения, выделения из молочных желез		
Кожа и подкожные ткани			сыпь, хлоазма	узловатая эритема, мультиформная эритема
Сердечно-сосудистая система				венозная тромбоэмболия (ВТЭ), артериальный тромбоз (АТ)

Ниже перечислены побочные реакции с очень редкой частотой возникновения или с отсроченными симптомами, которые, как полагают, могут быть связаны с приемом препаратов из группы пероральных комбинированных контрацептивов (см. также «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

- Венозная тромбоэмболия;
- Артериальная тромбоэмболия;
- Гипертензия;
- Опухоли печени;
- Возникновение или ухудшение заболеваний, для которых не была окончательно продемонстрирована связь с применением комбинированного перорального контрацептива: Болезнь Крона, язвенный колит, эпилепсия, фиброиды матки, порфирия, системная красная волчанка, гестационный герпес, хорея Сиденгама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха;

- Хлоазма;
- Острое или хроническое нарушение функции печени может потребовать прекращения приема комбинированного перорального контрацептива, пока функциональные печеночные пробы не вернуться к норме.
- У женщин с наследственной ангиоэдемой экзогенно вводимые эстрогены могут вызывать или усиливать симптомы ангиоэдемы.

Частота диагноза рака молочной железы немного выше у принимающих пероральные контрацептивы. Так как рак молочной железы редко возникает у женщин моложе 40 лет, дополнительный риск является небольшим по сравнению с общим риском развития рака молочной железы. Причинно-следственная связь с применением комбинированного перорального контрацептива неизвестна. Дополнительную информацию см. в разделах «Противопоказания» и «Меры предосторожности».

Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими лекарственными средствами (индукторы ферментов) может привести к прорывным кровотечениям и/или снижению контрацептивной эффективности (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Если любой из нежелательных эффектов становится серьезным или если Вы заметили какие-нибудь нежелательные эффекты, не указанные в инструкции, пожалуйста, сообщите об этом Вашему доктору или фармацевту.

Предоставление сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях

Важным является предоставление сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения пользы и риска для лекарственного средства. Специалистов системы здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях посредством национальной системы предоставления сообщений.

Передозировка

Клинические случаи передозировки отсутствуют. На основании суммарного опыта применения комбинированных пероральных контрацептивов симптомы, которые могут отмечаться при передозировке, следующие: тошнота, рвота, прорывное кровотечение. Прорывное кровотечение может возникать даже у молодых девушек до наступления менархе при случайном приеме препарата. Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

Меры предосторожности

При принятии решения о назначении препарата Фемоден, лечащий врач должен учитывать индивидуальные факторы риска для каждой женщины, в особенности, касательно венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Также необходимо провести сравнение риска применения препарата Фемоден с другим комбинированным оральным контрацептивом (КОК). (см. раздел «Риск развития венозной тромбоэмболии»).

Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы или фруктозы (например, дефицит лактазы Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция) или недостаточностью сахаразы-изомальтазы не следует принимать препарат Фемоден.

Основания для немедленного прекращения приема препарата Фемоден:

- наступившая беременность или подозрение на нее

- постоянно повышенное артериальное давление со значениями свыше 140/90 мм. рт. ст. Может быть рассмотрено повторное назначение комбинированных пероральных контрацептивов, если после противогипертензивной терапии артериальное давление нормализуется
 - сильные боли в верхней части живота, увеличение печени или признаки внутрибрюшного кровотечения (возможное указание на опухоль печени)
 - возникновение желтухи, гепатита, генерализованного кожного зуда, холестаза, а также нарушение функции печени. При ограничении функции печени стероидные гормоны метаболизируются в меньшем количестве
 - острая декомпенсация при сахарном диабете
 - возникновение или рецидив порфирии
- Заболевания/факторы риска, требующие особого медицинского наблюдения:**
- заболевания сердца и почек, поскольку этинилэстрадиол может приводить к задержке жидкости
 - повышенное артериальное давление (свыше 140/90 мм. рт. ст.)
 - нарушение жирового обмена. У пациенток с нарушением жирового обмена, принимающих данное лекарственное средство, этинилэстрадиол, эстрогенный компонент препарата Фемоден, может привести к значительному повышению количества триглицеридов в плазме крови и последующему развитию панкреатита и прочих осложнений
 - серповидноклеточная анемия
 - заболевания печени в анамнезе
 - заболевания жёлчного пузыря
 - депрессия. Следует выяснить, связана ли депрессия с приемом препарата Фемоден. При необходимости следует использовать другие, негормональные методы контрацепции.
 - ухудшение переносимости глюкозы/сахарный диабет. Поскольку комбинированные пероральные контрацептивные средства могут воздействовать на периферическую инсулинорезистентность и переносимость глюкозы, возможно, возникнет необходимость изменить требуемую дозу инсулина или другого противодиабетического средства.
 - курение
 - эпилепсия
 - малая хорей (хорей Сиденгама)
 - хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит).
 - гемолитико-уремический синдром
 - миома матки
 - отосклероз
 - ожирение
 - системная красная волчанка
 - возраст старше 40 лет

Особые предупреждения

Возможность приема лекарственного средства Фемоден необходимо обсудить с пациенткой, чтобы выяснить, имеется ли у нее какое-либо из нижеперечисленных заболеваний или факторов риска.

При ухудшении или первом появлении одного из данных заболеваний или факторов риска пациентке, принимающей данный препарат, рекомендуется обратиться к своему врачу, чтобы решить, следует ли продолжать прием препарата Фемоден.

Риск развития венозной тромбозной болезни (ВТЭ)

Прием любых комбинированных оральных контрацептивов (КОК) повышает риск развития

венозной тромбозмболии (ВТЭ) по сравнению с отсутствием приема. Лекарственные средства, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, связаны с наименьшим риском ВТЭ. Другие препараты, такие как Фемоден, могут повышать данный риск в 2 раза. Решение о назначении приема данного препарата пациенткам с риском развития ВТЭ должно приниматься только после беседы с пациенткой.

В ходе беседы необходимо установить, что она понимает следующее:

- риск возникновения ВТЭ при приеме препарата Фемоден,
- каким образом указанные индивидуальные факторы риска влияют на данный риск
- риск развития ВТЭ в первый год применения является самым высоким.

Кроме того, существуют указания на то, что риск повышается, если прием КОК возобновляется после 4-недельного или более длительного перерыва.

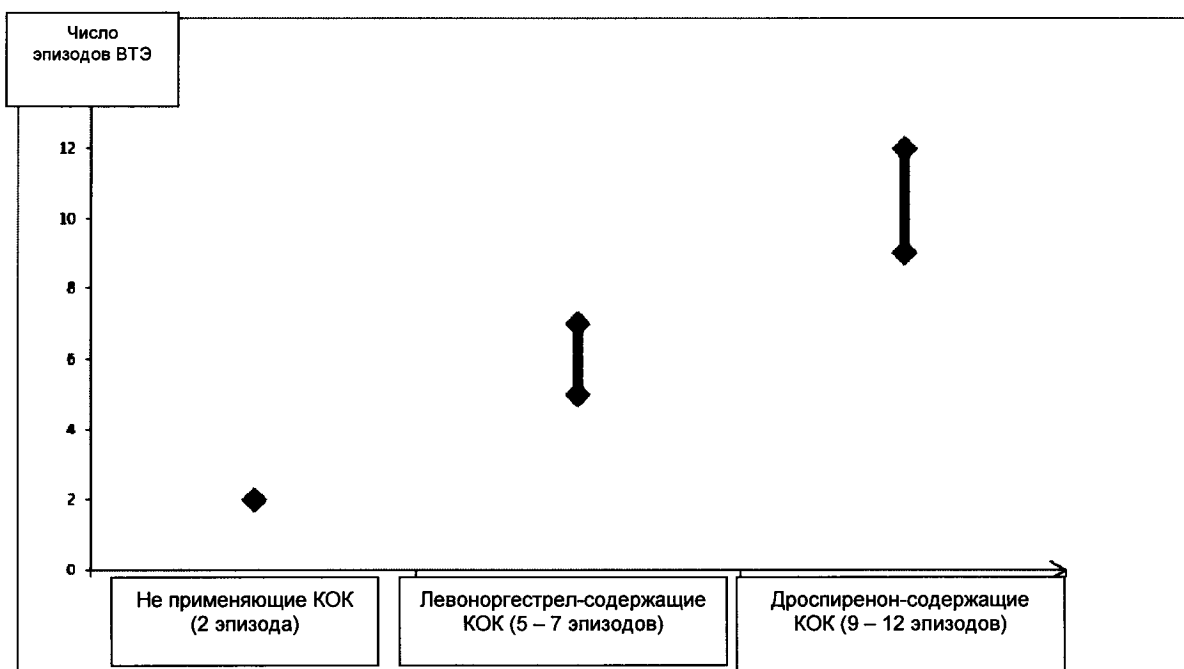
Примерно у 2 из 10 000 женщин, которые не применяют КОК и не являются беременными, развивается ВТЭ в течение одного года. Однако у некоторых женщин этот риск может быть намного выше, в зависимости от фоновых факторов риска (см. ниже).

По оценкам,¹ из 10 000 женщин, которые применяют дроспиренон-содержащие КОК, у 9–12 женщин разовьется ВТЭ в течение одного года; по сравнению, с приблизительно 6² среди женщин, применяющих левоноргестрел-содержащие КОК.

В обоих случаях количество эпизодов ВТЭ в год ниже ожидаемого количества во время беременности или в послеродовой период.

ВТЭ может привести к летальному исходу в 1-2% случаев.

Число эпизодов ВТЭ в год на 10 000 женщин



¹ Эти значения частоты оценивались из совокупности данных эпидемиологического исследования, с использованием относительных рисков для различных продуктов, по сравнению с левоноргестрел-содержащими КОК

² Средняя точка диапазона 5-7 на 10 000 пациенто-лет, на основании относительного риска для левоноргестрел-содержащих КОК, против отсутствия применения приблизительно 2,3–3,6

Крайне редко при использовании комбинированных пероральных контрацептивов возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки.

Таблица: Факторы риска развития ВТЭ

Фактор риска	Комментарий
Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м ²)	Риск существенно увеличивается при увеличении ИМТ. Особенно важно учитывать наличие других факторов риска.
Длительная иммобилизация, серьезное хирургическое вмешательство, любая операция на ногах или тазу, нейрохирургическая операция или обширная травма Примечание: временная иммобилизация, включая авиаперелет >4 часов, также может являться фактором риска для ВТЭ, особенно у женщин с другими факторами риска	В этих ситуациях желательно прекратить использование таблеток (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации. Следует использовать другой способ контрацепции во избежание нежелательной беременности. Следует рассмотреть назначение антитромботической терапии, если препарат Логест не был предварительно отменен.
Положительный семейный анамнез (венозная тромбоэмболия когда-либо у сестры или брата или у одного из родителей, особенно в сравнительно молодом возрасте, например, до 50 лет).	В случае предполагаемой наследственной предрасположенности женщина должна быть осмотрена специалистом для решения вопроса о возможности приема любых КОК
Другие клинические состояния, связанные с ВТЭ	Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническая воспалительная болезнь кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия
Возраст	Особенно старше 35 лет

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в возникновении или развитии тромбоза вен остается спорным.

Следует учитывать повышенный риск тромбоэмболии при беременности и, особенно, в течение 6 недель после родов (см. раздел «*Беременность и лактация*»).

Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)

В случае появления указанных симптомов следует рекомендовать пациентке немедленно обратиться за неотложной медицинской помощью и проинформировать врача о том, что она принимает КОК.

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

- односторонний отек ноги или вдоль вены ноги;

- боль или болезненность в ноге, которая может ощущаться только в положении стоя или при ходьбе
 - повышение температуры в пострадавшей ноге; красная или обесцвеченная кожа на ноге.
- Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) могут включать в себя:
- внезапное развитие необъяснимой одышки или учащенное дыхание; ○ внезапный кашель, который может быть связан с кровохарканьем;
 - острая боль в груди;
 - тяжелое головокружение; ○ высокая или нерегулярная частота сердечных сокращений.

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

Другими признаками окклюзии сосуда могут являться: внезапная боль, отек и легкое посинение конечности.

В случае окклюзии сосуда глаза симптомы могут различаться: от безболезненного нарушения четкости зрения до прогрессирующей потери зрения. В некоторых случаях потеря зрения происходит практически внезапно.

Риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЭ)

Эпидемиологические исследования связывают применение КОК с повышенным риском артериальной тромбоэмболии (инфаркта миокарда) или острого нарушения мозгового кровообращения (например, транзиторная ишемическая атака, инсульт). Явления артериальной тромбоэмболии могут быть смертельными.

Факторы риска развития АТЭ

Риск артериальной тромбоэмболии или инсульта у пользователей КОК увеличивается у женщин с факторами риска (см. Таблицу ниже). Препарат Логест противопоказан женщине с одним серьезным или множественными факторами риска АТЭ, подвергающими ее высокому риску артериального тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). При наличии у женщины более одного фактора риска возможно, что увеличение риска больше суммы отдельных факторов — в таком случае следует оценивать общий риск женщины. Если отношение выгоды и рисков сочтено отрицательным, не следует назначать КОК (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица: Факторы риска развития АТЭ

Фактор риска	Комментарий
Возраст	Особенно старше 35 лет
Курение	Женщинам следует рекомендовать воздержаться от курения, если они хотят использовать КОК. Женщинам старше 35 лет, которые продолжают курение, следует настоятельно рекомендовать использовать другой способ контрацепции.
Гипертензия	
Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м ²)	Риск существенно увеличивается при увеличении ИМТ. Особенно большое значение имеет у женщин с дополнительными факторами риска

Положительный семейный анамнез (артериальная тромбоэмболия когда-либо у сестры или брата или у одного из родителей, особенно в сравнительно раннем возрасте, например, до 50 лет).	В случае предполагаемой наследственной предрасположенности женщина должна быть осмотрена специалистом для решения вопроса о возможности приема любых КОК
Мигрень	Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения КОК (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов
Другие клинические состояния, связанные с нежелательными явлениями со стороны сосудов	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, болезнь клапанов сердца и мерцание предсердий, дислипотеинемия и системная красная волчанка.

Симптомы АТЭ

В случае появления симптомов женщине следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью и проинформировать врача о том, что она принимает КОК.

Симптомы острого нарушения мозгового кровообращения могут включать в себя:

- внезапное онемение или слабость мышц лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела;
- внезапные затруднения с передвижением, головокружение, потеря чувства равновесия или координации движений;
- внезапную спутанность сознания, проблемы с речью и пониманием речи;
- внезапное нарушение зрения на одном или обоих глазах;
- внезапная, тяжелая или продолжительная головная боль без известной причины;
- потеря сознания или обморок с судорогами или без них.

Временные симптомы предполагают, что эпизод является транзиторной ишемической атакой (ТИА).

Симптомы инфаркта миокарда (ИМ) могут включать в себя:

- боль, ощущение дискомфорта, ощущение давления, тяжести, ощущение сдавливания или переполнения в груди, руке или под грудиной;
 - ощущение дискомфорта, иррадиирующее в спину, челюсть, горло, руку, живот;
 - ощущение переполнения желудка, расстройства желудка или удушья;
 - потливость, тошноту, рвоту или головокружение;
 - слабость в конечностях, тревогу или одышку;
- высокую или нерегулярную частоту сердечных сокращений.

► Опухоли

Наиболее важным фактором риска развития рака шейки матки является персистенция вируса папилломы человека (HPV). При длительном применении комбинированных пероральных контрацептивов риск может повышаться, однако остаются противоречивыми данные о том, в какой степени это может быть связано с другими факторами, в том числе с проведением скрининга шейки матки и особенностями полового поведения, включая использование барьерных методов контрацепции.

Мета-анализ 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 комбинированные пероральные контрацептивы. Риск постепенно снижается в течение 10 лет после прекращения приема оральных контрацептивов. Его связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих комбинированные пероральные контрацептивы. Раковые опухоли молочных желез у женщин, когда-либо употреблявших комбинированные пероральные контрацептивы, были клинически менее выражены, чем у женщин, никогда их не употреблявших.

В редких случаях на фоне применения комбинированных пероральных контрацептивов наблюдалось развитие доброкачественных опухолей печени и еще в более редких случаях развитие злокачественных опухолей печени. В отдельных случаях, опухоли печени могут проводить к жизнеугрожающим интраабдоминальным кровотечениям. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков интраабдоминального кровотечения, следует учитывать возможность наличия опухолей печени у женщин принимающих комбинированные пероральные контрацептивы.

Злокачественные опухоли могут угрожать жизни или иметь летальный исход.

► **Другие состояния**

У женщин с гипертриглицеридемией (или наличия этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема Фемодена.

Хотя небольшое повышение артериального давления было описано у многих женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема Фемодена развивается стойкое, клинически значимое повышение артериального давления (более 140/90 мм.рт.ст), следует отменить этот препарат и начать лечение артериальной гипертензии. Прием Фемодена может быть продолжен, если это необходимо только после нормализации давления на фоне гипотензивной терапии.

Следующие состояния, наблюдаемые при беременности, могут также появляться или ухудшаться при приеме комбинированных пероральных контрацептивов: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитический уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Однако взаимосвязь между развитием указанных состояний и приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана.

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены, содержащиеся в препарате могут провоцировать или обострять симптомы данного заболевания.

При наличии острых или хронических нарушений функции печени необходимо решить вопрос прекращения использования Фемодена до тех пор, пока показатели функции печени не вернуться в норму. При развитии рецидивирующей холестатической желтухи, которая развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов следует прекратить прием Фемодена.

Приём препарата необходимо прекратить при плановой операции (минимум за 4 недели до операции) и/или длительной иммобилизации (например, после аварий). Прием следует начинать не ранее чем через 2 недели после полной ремобилизации.

Хотя комбинированные пероральные контрацептивы могут оказывать влияние на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, использующих низкодозированные комбинированные пероральные контрацептивы (<0.05 мг этинилэстрадиола). Тем не менее,

женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема Фемодена. На фоне применения комбинированных пероральных контрацептивов наблюдались проявления болезни Крона и неспецифического язвенного колита.

В некоторых случаях может наблюдаться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе.

Женщины со склонностью к развитию хлоазмы должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения во время приема Фемодена.

Прием Фемодена может утяжелять депрессивные расстройства, эпилепсию. Необходимо выяснить, связана ли депрессия с применением препарата Фемоден. При необходимости применять другие негормональные методы контрацепции.

Для женщин старше 40 лет и пациенток с лейомиомой матки, применение Фемодена является фактором риска, поэтому данные пациентки требуют наблюдения.

Следует предупредить пациентку, что препарат Фемоден не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающиеся половым путем.

Лабораторные тесты

Прием Фемодена может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, уровень транспортных белков в плазме крови, показатели углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений.

Влияние на менструальный цикл

На фоне приема Фемодена могут отмечаться нерегулярные кровотечения (мажущие кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения.

Поэтому, оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток может не развиваться кровотечение отмены. Если Фемоден принимался согласно указаниям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если до этого комбинированные пероральные контрацептивы принимались нерегулярно или, если отсутствуют подряд два кровотечения отмены, до продолжения приема препарата должна быть исключена беременность.

Медицинские осмотры

Перед началом применения препарата Фемоден женщине рекомендуется пройти тщательное общемедицинское и гинекологическое обследование (включая исследование молочных желез и цитологическое исследование цервикальной слизи), исключить беременность.

Кроме того, следует исключить нарушения системы свертывания крови.

В случае длительного применения препарата необходимо через каждые 6 месяцев проводить контрольные обследования.

Пациенты детского возраста

Фемоден следует применять только после наступления менструаций.

Применение в пожилом возрасте

Не применимо. Фемоден не показан женщинам после наступления менопаузы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Примечание: для определения потенциального взаимодействия следует принимать во внимание инструкцию по применению сопутствующего лекарственного средства. Взаимодействие, возможное с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты, может привести к повышению клиренса половых гормонов, что в свою очередь может привести к прорывным кровотечениям и/или снижению контрацептивной эффективности препарата Фемоден. Индукция ферментов может наблюдаться уже через несколько дней лечения. Максимальная индукция ферментов, как правило, наблюдается в течение нескольких недель. После прекращения лекарственной терапии индукция ферментов может поддерживаться в течение около 4 недель.

Во время приема таких препаратов, женщине следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции или выбрать другой метод контрацепции. Во время приема препаратов и в течение 28 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции. Если период использования барьерного метода предохранения от нежелательной беременности заканчивается позже, чем таблетки в упаковке, нужно переходить к следующей упаковке Фемодена без обычного перерыва в приеме таблеток.

Индукция ферментов может наблюдаться уже через несколько дней лечения. Максимальная индукция ферментов, как правило, наблюдается в течение нескольких недель. После прекращения лекарственной терапии индукция ферментов может поддерживаться в течение около 4 недель.

Вещества, увеличивающие клиренс КОК (снижающие эффективность КОК через индукцию ферментов), например:

Фенитоин, барбитураты, бозентан, примидон, карбамазепин, рифампицин, а также препараты, используемые для лечения ВИЧ инфекции: ритонавир, невирапин и эфавиренз.

Вещества с различным действием на клиренс КОК, например:

При одновременном приеме с КОК многие ингибиторы протеазы ВИЧ/вируса гепатита С и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут увеличивать или снижать плазменные концентрации эстрогена или прогестина. В некоторых случаях эти изменения могут иметь клиническое значение.

При возникновении сомнений женщины должны использовать дополнительный барьерный метод контрацепции во время терапии ингибиторами протеазы или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

Вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов)

Клиническая значимость потенциальных взаимодействий с ингибиторами ферментов, остается неизвестной.

Совместный прием КОК и сильных ингибиторов СYP3A4 может привести к увеличению плазменных концентраций эстрогена или прогестина, или обоих гормонов.

Эторикокиб в дозах 60 – 120 мг/день показывал увеличение плазменных концентраций этинилэстрадиола в 1,4 – 16 раз, соответственно, при совместном приеме с комбинированными гормональными контрацептивами, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола.

Лекарственные средства с различными влияниями на клиренс комбинированных

гормональных контрацептивов относят:

Фемоден может влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорина) или уменьшению (например, ламотриджина) их концентрации в плазме крови и тканях.

Клинические данные свидетельствуют о том, что этинилэстрадиол ингибирует клиренс субстрата CYP1A2, что приводит к небольшому (например, теофиллин) или умеренному (например, тизанидин) повышению их концентрации в плазме крови.

Фармакодинамические взаимодействия

Совместный прием этинилэстрадиол-содержащих лекарственных средств с противовирусными препаратами прямого действия, содержащих омбитасвир, паритапревир или дасабувир, а также их комбинации связан с более чем 20-кратным увеличением уровней АЛТ в сравнении с верхним пределом нормы у здоровых испытуемых женщин и у женщин, инфицированных гепатитом С (см. раздел "Противопоказания").

Другие формы взаимодействия

Лабораторные анализы

Может наблюдаться увеличение СОЭ без наличия каких-либо заболеваний. Также были описаны случаи увеличения уровней меди и железа в сыворотке крови, а также щелочной фосфатазы лейкоцитов.

Адренокортикальная функция и функция щитовидной железы

У женщин, использующих эстроген-содержащие препараты, происходит увеличение связывания белков со стероидными гормонами и, следовательно, увеличение гормонов щитовидной железы и общей концентрации кортикостероидов в плазме. Однако, так как доля свободного, биологически активного гормона по существу остается неизменной, и практически не влияет на состояние питания организма и/или надпочечниковую функцию и функцию щитовидной железы.

Липидный обмен

В большинстве случаев уровень холестерина находится в норме или даже ниже нормы; как правило, наблюдается небольшое увеличение уровня фосфолипидов, в то время как уровень триглицеридов в плазме лишь немного изменяется при приеме гестоден-содержащих препаратов с низким содержанием эстрогена. При приеме препарата Фемоден уровни ЛПВП не уменьшаются, в некоторых случаях они даже увеличиваются.

Другие метаболические функции

В отдельных случаях могут наблюдаться нарушения метаболизма фолиевой кислоты и триптофана.

Беременность и лактация

Фемоден нельзя применять во время беременности и в период кормления грудью. Если беременность выявляется во время приема препарата Фемоден, препарат необходимо сразу же отменить и обратиться к врачу. Однако обширные эпидемиологические исследования не выявили никакого повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны до беременности, или при приеме половых гормонов по неосторожности в ранние сроки беременности.

Прием Фемодена может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав,

НД РБ

965 -2015

поэтому его использование не рекомендовано при лактации. Небольшое количество половых стероидов и/или их метаболитов может выводиться с молоком.

Влияние на способность управлять автомобилем и механизмами

Применение препарата не влияет на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами.

Форма выпуска

По 21 таблетке в блистере из ПВХ и алюминиевой фольги. Блистер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C в защищенном от света месте.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет. Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке!

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Байер Веймар ГмбХ и Ко.КГ,
Деберайнер штрассе 20, D-99427, Веймар, Германия
Bayer Weimar GmbH & Co.KG,
Dobereiner Str. 20, D-99427 Weimar, Germany

Дополнительную информацию можно получить по адресу:

220089 Минск, пр-т Дзержинского, 57, пом.54, 14 этаж.
Тел: + 375 (17) 2395420 (30), факс: + 375 (17) 2395439
www.bayerpharma.ru

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь