

## Листок-вкладыш – информация для пациента

**Мидиана®**, 3 мг + 0,03 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой  
Действующие вещества: дроспиренон, этинилэстрадиол

**Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.**

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

### Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Мидиана®, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед приемом препарата Мидиана®.
3. Прием препарата Мидиана®.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Мидиана®.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

#### **1. Что из себя представляет препарат Мидиана®, и для чего его применяют**

Препарат Мидиана® – комбинированный пероральный контрацептивный препарат (КОК), который содержит два вида женских половых гормонов: гестаген – дроспиренон и эстроген – этинилэстрадиол, и применяется для предупреждения беременности.

Контрацептивный эффект КОК основан на взаимодействии различных факторов, наиболее важными из которых являются подавление овуляции, повышение вязкости секрета шейки матки и изменения в эндометрии.

При правильном применении препарата Мидиана® индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

#### **Что важно знать о комбинированных гормональных контрацептивах:**

- При правильном применении это – один из наиболее надежных обратимых методов контрацепции.
- Эти препараты несколько повышают риск образования тромбов в венах и артериях, особенно в течение первого года применения или при возобновлении приема после перерыва длительностью 4 или более недель.
- Пожалуйста, будьте внимательны и обратитесь к врачу, если считаете, что у Вас появились симптомы тромбоза (см. раздел 2, «Тромбозы»).

#### **Показания к применению**

Пероральная контрацепция.

Препарат Мидиана® применяется только после наступления первой менструации (менархе) и не применяется после наступления менопаузы.

#### **2. О чем следует знать перед приемом препарата Мидиана®**

##### **Противопоказания**

При наличии любого из перечисленных ниже заболеваний, состояний или факторов риска Вам не следует принимать препарат Мидиана®.

Вы должны сообщить лечащему врачу, если у Вас имеется какое-либо из указанных заболеваний, состояний или факторов риска. Лечащий врач обсудит с Вами другие более подходящие методы контрацепции.

**Не принимайте препарат Мидиана®:**

- если у Вас аллергия на дроспиренон, этинилэстрадиол или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если у Вас имеется (или был раньше) тромбоз сосудов ног (тромбоз глубоких вен – ТГВ), легких (тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА) или других органов;
- если у Вас когда-либо был инфаркт миокарда или инсульт, или бывают (или были раньше) приступы сильной боли в груди (стенокардия), которые могут быть первым признаком инфаркта миокарда или быстро проходящие симптомы инсульта (транзиторная ишемическая атака – ТИА);
- если у Вас имеется заболевание, которое может вызывать образование тромбов, например, дефицит протеина С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина S или антитела к фосфолипидам;
- если у Вас есть выраженные или множественные факторы риска образования тромбов (курение в возрасте старше 35 лет, ожирение с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м<sup>2</sup> и более, любая операция на нижних конечностях, в области таза или нейрохирургическое оперативное вмешательство, осложненные пороки клапанов сердца, нарушение ритма сердца – фибрилляция предсердий), или какое-либо из следующих заболеваний, которые могут повышать риск образования тромбов в артериях:
  - тяжелый сахарный диабет с поражением кровеносных сосудов,
  - очень высокое артериальное давление,
  - очень высокий уровень липидов (холестерина или триглицеридов) в крови;
- если Вам предстоит объемное оперативное вмешательство с дальнейшим длительным соблюдением постельного режима;
- если у Вас бывает (или когда-либо было) состояние, которое называется «мигрень с аурой»;
- если у Вас есть нарушение функции почек (почечная недостаточность);
- если у Вас есть (или было раньше) заболевание печени и показатели функциональных проб печени отклоняются от нормы;
- если у Вас есть (или была раньше) опухоль печени (доброкачественная или злокачественная);
- если у Вас выявлена (или была раньше) или подозревается злокачественная опухоль молочной железы или половых органов;
- если у Вас бывают кровотечения из влагалища неясного происхождения;
- если у Вас аллергия на арахис или сою – препарат Мидиана® содержит соевый лецитин;
- если Вы беременны, или предполагаете, что беременны;
- если Вы кормите грудью;
- если у Вас непереносимость некоторых сахаров, например лактозы;
- если у Вас гепатит С и Вы принимаете лекарственные препараты, содержащие омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир или глекапревир и пибрентасвир.

Если что-то из перечисленного относится к Вам, обсудите это с лечащим врачом перед началом приема препарата.

**Особые указания и меры предосторожности**

Перед приемом препарата Мидиана® проконсультируйтесь с лечащим врачом.

**Сообщите лечащему врачу при наличии у Вас любого из нижеследующих состояний.**

В случае появления или ухудшения любого из этих состояний на фоне применения препарата Мидиана® также следует сообщить врачу:

- если у Вас возникли такие симптомы ангионевротического отека, как отек лица, языка и/или горла и/или затруднение при глотании или крапивница, возможно затруднение дыхания, немедленно обратитесь к лечащему врачу. Препараты, содержащие эстрогены, могут вызывать или усиливать симптомы наследственного или приобретенного ангионевротического отека;
- если у кого-то из близких родственников был обнаружен рак молочной железы;
- если у Вас имеется заболевание печени или желчного пузыря;
- если у Вас сахарный диабет;
- если у Вас депрессия или часто бывает резкая смена настроения;
- если у Вас имеется воспаление вен (тромбофлебит);
- если у Вас имеется варикозное расширение вен;
- если у Вас есть хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона или язвенный колит);
- если у Вас имеется нарушение свертывания крови, вызывающее почечную недостаточность (гемолитико-уремический синдром – ГУС);
- если у Вас имеется наследственное заболевание крови, сопровождающееся изменением эритроцитов (серповидно-клеточная анемия);
- если у Вас эпилепсия (см. раздел «Другие препараты и препарат Мидиана®»);
- если у Вас заболевание, поражающее иммунную систему (системная красная волчанка – СКВ);
- если у Вас имеется заболевание, которое появилось во время беременности или отмечалось раньше при применении половых гормонов (например, снижение слуха, заболевание крови – порфирия, кожная сыпь с пузырьками во время беременности – герпес беременных, заболевание нервной системы, вызывающее беспорядочные подергивания тела – хорей Сиденгама);
- если у Вас имеются (или были раньше) светло-коричневые пигментные пятна, особенно на лице («маска беременных») – хлоазма. В этом случае избегайте воздействия прямых солнечных лучей или ультрафиолетового излучения;
- если у Вас повышен уровень липидов в крови (гипертриглицеридемия) или у членов семьи имеются такие состояния. Гипертриглицеридемия повышает риск развития воспаления поджелудочной железы (панкреатит);
- если у Вас ранний послеродовый период, то у Вас повышен риск образования тромбов (тромбозов). Уточните у лечащего врача, через какое время после родов можно начать прием препарата Мидиана®.

**Тромбозы**

У женщин, принимающих КОК, такие как препарат Мидиана®, повышается риск развития тромбозов по сравнению с женщинами, не принимающими гормональные контрацептивы. Применение препаратов, содержащих левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, вызывает наименьший риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ). При применении других КОК, таких как препарат Мидиана®, риск развития ВТЭ в два раза выше.

В редких случаях тромб может закупорить кровеносный сосуд и вызвать серьезные осложнения.

Тромбы могут образовываться:

- в венах (венозный тромбоз, венозная тромбоэмболия – ВТЭ),
- в артериях (артериальный тромбоз, артериальная тромбоэмболия – АТЭ).

Тромбозы не всегда излечимы полностью. В редких случаях могут быть серьезные отдаленные последствия, и в очень редких случаях – летальный исход.

## Как распознать тромбоз

**Немедленно обратитесь в отделение скорой медицинской помощи, если заметите любой из следующих признаков или симптомов:**

У Вас появился любой из следующих признаков?	Вероятное состояние
<ul style="list-style-type: none"><li>- односторонний отек ноги и/или ступни или отек по ходу вены, особенно, если он сопровождается:<ul style="list-style-type: none"><li>- болью или болезненностью в ноге, которые могут ощущаться только в положении стоя или при ходьбе;</li><li>- повышением температуры пораженной ноги;</li><li>- изменением цвета кожи ноги, например, побледнением, покраснением или посинением.</li></ul></li></ul>	Тромбоз глубоких вен
<ul style="list-style-type: none"><li>- внезапная беспричинная одышка или учащенное дыхание;</li><li>- внезапный беспричинный кашель, который может сопровождаться кровохарканьем;</li><li>- острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе;</li><li>- ощущение слабости или сильное головокружение;</li><li>- учащенное или неритмичное сердцебиение;</li><li>- сильная боль в животе.</li></ul> <p>Если Вы не уверены, обратитесь к врачу, потому что такие симптомы, как кашель или одышка, могут сопровождать менее тяжелые состояния, такие как инфекции дыхательных путей (например, простуда).</p>	Тромбоэмболия легочной артерии
<p>Симптомы наиболее часто отмечаются в одном глазу:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- внезапная потеря зрения или</li><li>- нечеткость зрения без болевых ощущений, которая может прогрессировать до потери зрения</li></ul>	Тромбоз вен сетчатки глаз (тромб в сосудах глаза)
<ul style="list-style-type: none"><li>- боль, дискомфорт, ощущения давления, тяжести в грудной клетке;</li><li>- ощущение сжатия или распираания в грудной клетке, руке или за грудиной;</li><li>- ощущение переполнения желудка, нарушение пищеварения (диспепсия) или ощущение удушья;</li><li>- неприятные ощущения (дискомфорт) в верхней части тела, с иррадиацией в спину, нижнюю челюсть, горло, руку и желудок;</li><li>- потливость, тошнота, рвота или головокружение;</li><li>- сильная слабость, тревога или одышка;</li><li>- учащенное или неритмичное сердцебиение.</li></ul>	Инфаркт миокарда
<ul style="list-style-type: none"><li>- внезапная слабость или онемение лица, рук или ног, особенно с одной стороны тела;</li><li>- внезапная спутанность сознания, нарушение речи или ее понимания;</li></ul>	Инсульт

<ul style="list-style-type: none"> <li>- внезапное нарушение зрения в одном или обоих глазах;</li> <li>- внезапное нарушение походки, головокружение, нарушение равновесия или координации движений;</li> <li>- внезапная, сильная или продолжительная головная боль без видимой причины;</li> <li>- потеря сознания или обморок с судорожным приступом или без него.</li> </ul> <p>Иногда симптомы инсульта могут быть кратковременными с быстрым и полным восстановлением, но Вам все равно необходимо обратиться в отделение скорой помощи, так как существует риск повторного инсульта.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- отек и небольшое посинение конечности;</li> <li>- сильная боль в животе («острый живот»).</li> </ul>	Тромбозы других кровеносных сосудов

### **Тромбоз вен**

*Что может произойти при образовании тромба в вене?*

- Применение КОК связано с повышенным риском образования тромбов в венах (венозный тромбоз). Однако такие нежелательные реакции наблюдаются редко. Наиболее часто они возникают в течение первого года применения КОК.
- Если тромб образуется в вене ноги или стопы, он может вызвать тромбоз глубоких вен (ТГВ).
- Если тромб перемещается из ноги и попадает в легкие, он может вызвать тромбоэмболию легочной артерии.
- В очень редких случаях тромб может образоваться в венах других органов, например, глаза (тромбоз вен сетчатки).

*В каких случаях риск развития венозного тромбоза наиболее высокий?*

Риск венозного тромбоза наиболее высок в течение первого года применения КОК, назначенных впервые. Также риск может повышаться при возобновлении приема КОК (того же самого или другого КОК) после перерыва продолжительностью 4 или более недель.

### **Тромбоз артерий**

*Что может произойти при образовании тромба в артерии?*

Как и венозный тромбоз, артериальный тромбоз может вызвать серьезные осложнения. Например, он может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

### **Факторы, повышающие риск венозного и артериального тромбоза:**

- с увеличением возраста (особенно старше 35 лет);
- **если Вы курите.** При применении КОК, таких как Мидиана<sup>®</sup>, рекомендуется бросить курить. Если Вы не можете бросить курить, и Вы старше 35 лет, врач порекомендует Вам другой метод контрацепции;
- если у Вас избыточный вес (ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup>);
- если у Вас повышенное артериальное давление;
- если у одного из Ваших близких родственников был тромбоз ног, легких, сердца, головного мозга или других органов в относительно молодом возрасте (т.е. моложе

50 лет). В этом случае у Вас может быть наследственное нарушение свертываемости крови;

- если у Вас или у кого-либо из Ваших близких родственников повышен уровень липидов в крови (холестерина или триглицеридов);
- если у Вас бывает мигрень, особенно «мигрень с аурой»;
- если у Вас имеются заболевания сердца (пороки клапанов сердца, нарушение ритма сердца, такое как мерцательная аритмия);
- если у Вас сахарный диабет;
- если Вам требуется оперативное вмешательство, или Вы малоподвижны в связи с травмой или заболеванием, или Вам на ногу наложена гипсовая повязка. Возможно потребуется прекратить прием препарата Мидиана® за несколько недель до операции или в течение периода сниженной двигательной активности. Если Вам необходимо будет прекратить прием препарата Мидиана®, уточните у врача, когда Вы сможете возобновить его прием;
- первые несколько недель послеродового периода.

Риск тромбоза увеличивается, если у Вас имеется более одного из перечисленных выше состояний, или какое-то из них протекает особенно тяжело.

Авиаперелет продолжительностью более 4 часов может временно повышать риск тромбоза, особенно если у Вас имеются перечисленные выше факторы.

Важно сообщить врачу, если у Вас имеются какие-либо вышеуказанные состояния, даже если Вы не уверены в их наличии. Ваш врач может принять решение о прекращении приема препарата Мидиана®.

Если во время применения препарата Мидиана® произойдут изменения из перечисленных выше, например, Вы начали курить, или у Вашего близкого родственника обнаружится тромбоз по неизвестной причине, или у Вас существенно повысится масса тела, сообщите об этом лечащему врачу.

### **Гормональные контрацептивы и злокачественные опухоли**

Наиболее важным фактором риска развития рака шейки матки (РШМ) является инфицирование вирусом папилломы человека. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития РШМ при длительном применении пероральных контрацептивов. Однако связь с приемом этих препаратов не доказана.

Рак молочной железы у принимающих КОК женщин выявляется несколько чаще, но неизвестно, связано ли это с приемом препаратов. Например, возможно, что у женщин, принимающих комбинированные гормональные контрацептивы, опухоли чаще выявляются, потому что они регулярно проходят медицинские осмотры. Риск развития опухолей молочной железы постепенно снижается после прекращения приема комбинированных гормональных контрацептивов. Важно регулярно проводить осмотр молочных желез: если Вы обнаружите уплотнение, немедленно обратитесь к врачу.

В редких случаях у женщин, принимавших пероральные контрацептивы, были выявлены доброкачественные и еще реже – злокачественные опухоли печени. Если Вы испытываете необычно сильную боль в животе, обратитесь к врачу.

### **Нарушения психики**

Некоторые женщины, применяющие гормональные контрацептивы, включая препарат Мидиана®, сообщали о депрессии или депрессивном настроении. Депрессия может быть серьезным расстройством, и может иногда приводить к суицидальным мыслям. Если Вы заметили изменения настроения и депрессивные симптомы, обратитесь как можно скорее к лечащему врачу для получения дальнейшей консультации.

### **Лабораторные анализы**

При необходимости проведения лабораторных анализов сообщите врачу или лаборанту, что Вы принимаете препарат Мидиана<sup>®</sup>, так как пероральные контрацептивы могут повлиять на результаты некоторых анализов.

### **Отсутствие кровотечения во время семидневного перерыва в приеме таблеток**

Если Вы правильно принимали все таблетки, у Вас не было рвоты или тяжелой диареи, и Вы не принимали другие лекарственные препараты, беременность маловероятна.

Если кровотечение не появилось в течение двух циклов приема препарата, то Вы, возможно, беременны. Немедленно обратитесь к лечащему врачу. Не начинайте следующую упаковку, пока не убедитесь, что Вы не беременны.

### **Нерегулярные кровотечения**

В течение первых месяцев приема препарата Мидиана<sup>®</sup> у Вас могут возникать нерегулярные кровотечения (вне семидневного перерыва в приеме таблеток). Если нерегулярные кровотечения продолжаются более нескольких месяцев, или развиваются спустя несколько месяцев регулярных циклов, лечащий врач назначит обследование и выявит причину.

### **Медицинские осмотры**

Перед началом или возобновлением приема препарата Мидиана<sup>®</sup> врач проведет полное медицинское обследование (включая измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, определение индекса массы тела) и гинекологическое обследование (включая обследование молочных желез и цитологическое исследование шейки матки) и исключит беременность.

Во время приема препарата следует регулярно проходить медицинские осмотры примерно каждые 6 месяцев. Лечащий врач определит частоту и объем необходимых Вам обследований.

**Необходимо помнить, что препарат Мидиана<sup>®</sup> не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.**

### **Другие препараты и препарат Мидиана<sup>®</sup>**

Сообщите лечащему врачу, если Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Также сообщайте любому другому врачу, в том числе стоматологу, или работнику аптеки, которые могут назначить Вам другой препарат, что Вы принимаете препарат Мидиана<sup>®</sup>. Врач предупредит о необходимости использования дополнительных мер контрацепции (например, презерватив), о сроках их применения, а также об изменении режима приема назначенного Вам препарата.

Не принимайте препарат Мидиана<sup>®</sup>, если у Вас гепатит С, и Вы принимаете лекарственные препараты, содержащие омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир, глекапревир и пибрентасвир, так как совместный прием может привести к повышению показателей функции печени в крови (повышение уровня фермента печени – аланинаминотрансферазы). Врач назначит Вам другой метод контрацепции до начала лечения указанными лекарственными препаратами.

Прием препарата Мидиана<sup>®</sup> можно возобновить не раньше, чем через 2 недели после окончания курса терапии противовирусными препаратами. См. раздел 2, «Противопоказания».

Некоторые лекарственные препараты могут повышать или понижать концентрацию препарата в сыворотке крови.

Препараты, снижающие концентрацию препарата в сыворотке крови, могут уменьшать его эффективность и могут привести к нерегулярным кровотечениям. К таким препаратам относятся:

- препараты для лечения эпилепсии (например, барбитураты, карбамазепин, фенитоин, примидон, фелбамат, окскарбазепин, топирамат);
- препараты для лечения туберкулеза (например, рифампицин);
- препараты для лечения повышенного давления в сосудах легких – легочной гипертензии (бозентан);
- препараты для лечения заболеваний сердца и повышенного артериального давления (например, верапамил, дилтиазем);
- препараты для лечения ВИЧ-инфекции и гепатита С (ингибиторы протеазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как ритонавир, невирапин, эфавиренз);
- растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Если Вы уже принимаете препарат Мидиана® и планируете принимать растительные препараты, содержащие зверобой, предварительно Вам необходимо проконсультироваться с врачом.

Препараты, которые могут повышать концентрацию препарата в плазме крови:

- препараты для лечения грибковых инфекций (например, гризеофульвин, итраконазол, вориконазол, флуконазол);
- антибактериальные препараты – макролиды (эритромицин, кларитромицин);
- препараты для лечения воспаления суставов – артроза (эторикоксиб).

Препарат Мидиана® может оказывать влияние на действие других препаратов, например:

- препаратов для профилактики отторжения тканей после трансплантации, содержащих циклоспорин,
- противосудорожного препарата – ламотриджина (что может привести к учащению судорог),
- препарата для лечения бронхиальной астмы – теофиллина,
- препарата для лечения нарушений сна – мелатонина,
- препарата для лечения мышечного спазма – тизанидина.

### **Препарат Мидиана® с пищей и напитками**

Препарат Мидиана® можно принимать независимо от приема пищи, запивая при необходимости небольшим количеством воды. Грейпфрутовый сок может повышать концентрацию препарата в крови.

### **Беременность и грудное вскармливание**

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что можете быть беременны, или планируете беременность, перед началом приема препарата Мидиана® проконсультируйтесь с лечащим врачом.

#### *Беременность*

Если Вы беременны, не принимайте препарат Мидиана®. Если Вы забеременели во время применения препарата Мидиана®, немедленно прекратите прием препарата и обратитесь к лечащему врачу.

#### *Грудное вскармливание*



Прием препарата Мидиана® во время грудного вскармливания противопоказан. Если Вы хотите принимать препарат во время грудного вскармливания, проконсультируйтесь с врачом.

### **Управление транспортными средствами и работа с механизмами**

Информация о влиянии препарата Мидиана® на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами отсутствует.

Не выявлено никакого влияния на способность к управлению транспортными средствами и механизмами при приеме пероральных контрацептивных препаратов.

### **Препарат Мидиана® содержит молочный сахар (лактозу) и соевый лецитин**

Препарат Мидиана® содержит лактозы моногидрат. Если у Вас имеется непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом до начала приема препарата.

Препарат Мидиана® содержит соевый лецитин. Не принимайте препарат, если у Вас аллергия на арахис или сою.

### **3. Прием препарата Мидиана®**

Всегда принимайте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

#### **Когда и как принимать препарат Мидиана®?**

Принимайте 1 таблетку ежедневно, примерно в одно и то же время.

Блистер содержит 21 таблетку. Принимайте таблетки по порядку, указанному на блистере, непрерывно в течение 21 дня.

После этого не принимайте таблетки в течение 7 дней. В течение 7-дневного периода (период «отмены») должно начаться менструальноподобное кровотечение. Обычно такое кровотечение «отмены» начинается на 2-й или 3-й день после приема последней таблетки. На 8-й день после приема последней таблетки начните прием таблеток из следующей упаковки, даже если кровотечение не прекратилось. Прием таблеток из новой упаковки следует начинать в один и тот же день недели, соответственно кровотечение «отмены» будет каждый месяц примерно в одно и то же время.

Если Вы принимаете препарат Мидиана® указанным образом, то во время 7-дневного периода «отмены» контрацептивная эффективность также сохраняется.

#### **Начало приема первой упаковки**

*Если Вы не применяли гормональные контрацептивы в течение предыдущего месяца*

Начните прием препарата Мидиана® в первый день менструального цикла (то есть в первый день менструального кровотечения). Если Вы начали прием препарата Мидиана® в первый день менструации, Вы сразу же будете защищены от наступления беременности. Вы можете начать прием на 2-5-й день цикла, но в этом случае дополнительно используйте барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение первых 7 дней приема таблеток.

*При переходе с других комбинированных гормональных контрацептивных препаратов (перорального контрацептивного препарата, вагинального кольца или трансдермального пластыря)*

Вы можете начать прием препарата Мидиана® на следующий день после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней не содержащей гормонов таблетки (для препаратов, в упаковке которых 28 таблеток).

В случае прекращения использования вагинального кольца или трансдермального пластыря предпочтительно начинать прием препарата Мидиана® в день удаления вагинального кольца или трансдермального пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

*При переходе с контрацептивов, содержащих только гестаген («мини-пили»)*

Вы можете перейти с «мини-пили» на прием препарата Мидиана® в любой день (без перерыва), но в течение первых 7 дней приема таблеток необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции (например, презерватив).

*При переходе с контрацептивов, содержащих только гестаген (инъекционные формы, имплантат) или с внутриматочной терапевтической системы с высвобождением гестагена*

Вы можете перейти на прием препарата Мидиана® с имплантата или внутриматочного контрацептива с гестагеном – в день его удаления, с инъекционной формы – со дня, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях в течение первых 7 дней приема таблеток необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции (например, презерватив).

*После аборта, в том числе и самопроизвольного, в первом триместре беременности*  
Следуйте рекомендациям врача.

*После родов или прерывания беременности (в том числе самопроизвольного) во втором триместре*

Вы можете начать прием препарата Мидиана® на 21–28 день после родов (при отсутствии грудного вскармливания) или сразу после прерывания беременности (в том числе самопроизвольного) во втором триместре.

Если Вы начнете прием препарата позднее 28 дня, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение первых 7 дней приема препарата Мидиана®.

Если после родов у Вас был половой контакт до начала (возобновления) приема препарата Мидиана®, Вы должны сначала убедиться в отсутствии беременности или дождаться следующей менструации.

Если Вы не уверены, когда начинать прием препарата, проконсультируйтесь с врачом.

### **Путь и (или) способ введения**

Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на блистере, ежедневно примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды.

### **Если Вы приняли препарата Мидиана® больше, чем следовало**

О серьезных негативных последствиях после приема большого количества таблеток препарата Мидиана® не сообщалось.

Если Вы приняли сразу несколько таблеток, у Вас может появиться тошнота, рвота или начаться кровотечение из влагалища. При приеме препарата по неосторожности кровотечение может развиваться даже у девочек, у которых еще нет менструаций.

Проконсультируйтесь с врачом, если Вы обнаружите, что ребенок принял несколько таблеток препарата.

Если Вы приняли большое количество таблеток препарата Мидиана®, немедленно обратитесь к врачу.

### **Если Вы забыли принять препарат Мидиана®**

- Если опоздание в приеме препарата составило **менее 12 часов**, контрацептивная защита не снижается. Примите пропущенную таблетку как можно скорее, следующую таблетку примите в обычное время.
- Если опоздание в приеме таблеток составило **более 12 часов**, контрацептивная защита снижается. Чем больше таблеток Вы пропустили, тем выше риск забеременеть.

Риск снижения контрацептивной защиты возрастает, если Вы забыли принять таблетку в начале или в конце блистера. Поэтому Вам необходимо придерживаться следующих правил (см. также схему ниже):

- *Пропуск более 1 таблетки в упаковке*  
Обратитесь к врачу.

- *Пропуск 1 таблетки в первую неделю приема препарата*

Необходимо принять пропущенную таблетку как можно скорее, как только Вы вспомните об этом, даже если для этого нужно принять две таблетки одновременно. Следующую таблетку примите в обычное время. В течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать **барьерный метод контрацепции** (например, презерватив). Если половой контакт имел место в течение недели перед пропуском таблетки, необходимо учитывать возможность беременности. В этом случае обратитесь врачу.

- *Пропуск 1 таблетки во вторую неделю приема препарата*

Необходимо принять пропущенную таблетку как можно скорее, как только Вы вспомните об этом, даже если для этого нужно принять две таблетки одновременно. Следующую таблетку примите в обычное время. Контрацептивная защита не снижается, необходимости в дополнительных методах контрацепции нет.

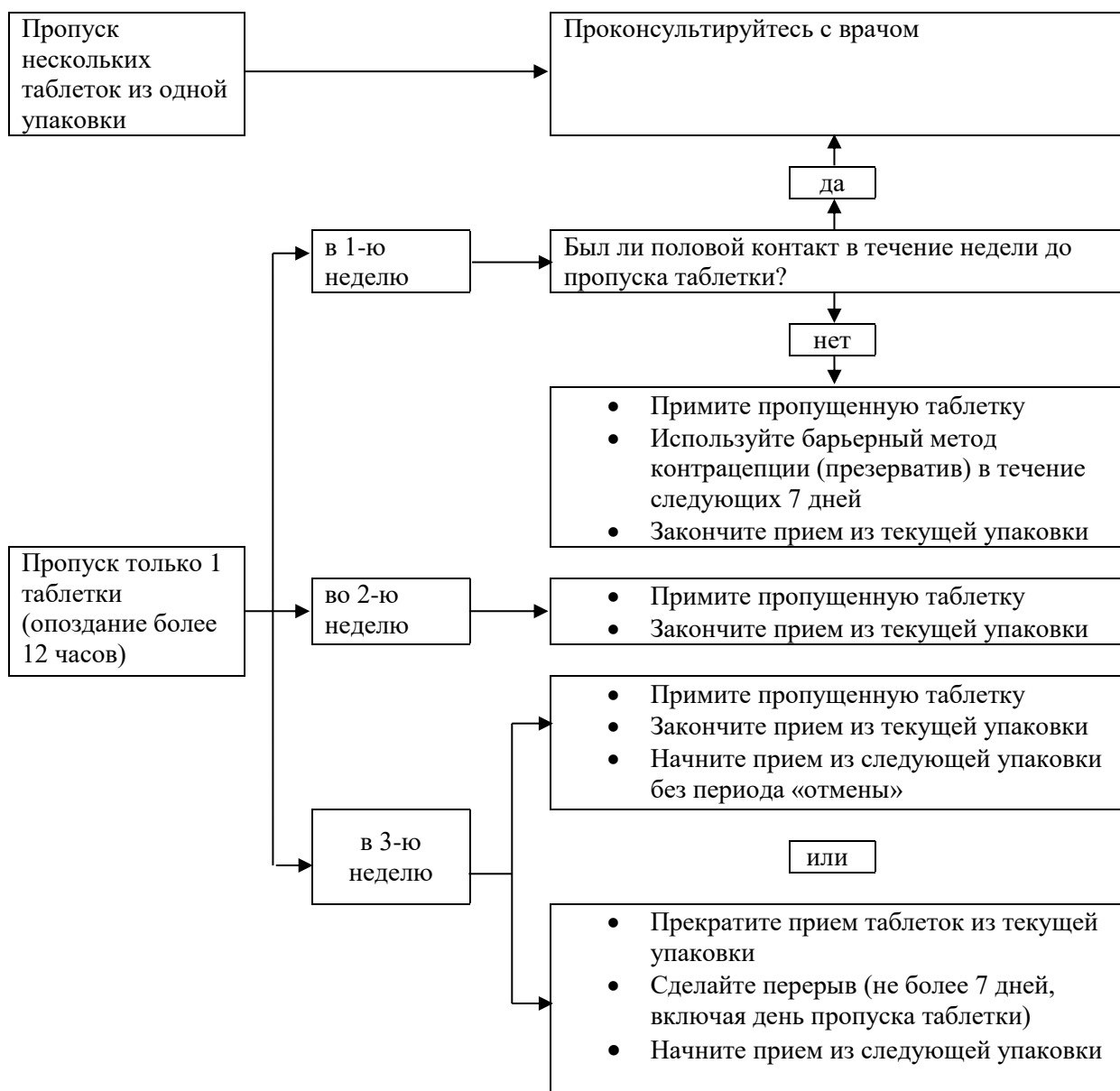
- *Пропуск 1 таблетки в третью неделю приема препарата*

Вы можете следовать одному из двух вариантов:

1. Необходимо принять пропущенную таблетку как можно скорее, как только Вы вспомните об этом, даже если для этого нужно принять две таблетки одновременно. Следующие таблетки принимайте в обычное время, пока не закончатся таблетки из текущей упаковки. Прием таблеток из следующей упаковки следует начать сразу же без обычного 7-дневного перерыва. Кровотечение «отмены» маловероятно, пока не закончатся таблетки из второй упаковки, но могут отмечаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения в дни приема препарата.
2. Вы можете прервать прием таблеток из текущей упаковки, сделать перерыв на 7 или менее дней, включая день пропуска таблеток (**запишите день, в который Вы забыли принять таблетку**), после чего начните прием таблеток из новой упаковки.

Если Вы будете следовать одному из двух вариантов, то дополнительных методов контрацепции не понадобится.

В случае пропуска приема таблеток и отсутствия во время перерыва в приеме кровотечения «отмены» необходимо исключить беременность. Проконсультируйтесь с врачом до начала использования следующей упаковки.



### Что нужно делать в случае рвоты или тяжелой диареи

Если в течение 3–4 часов после приема таблеток отмечается рвота или диарея, всасывание препарата может быть неполным. В этом случае следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток. После прекращения рвоты или диареи Вам необходимо как можно скорее принять другую таблетку из запасной упаковки. По возможности, примите таблетку **не позднее 12 часов** после обычного времени приема таблетки. Если опоздание в приеме таблеток составило **более 12 часов**, следуйте рекомендациям в подразделе «Если Вы забыли принять препарат Мидиана®».

### Отсрочка начала менструального кровотечения: что Вам нужно знать

Вы можете отсрочить день начала менструации (кровотечения «отмены»), для этого необходимо продолжить дальнейший прием таблеток из новой упаковки препарата без 7-дневного перерыва. Таблетки из новой упаковки могут приниматься так долго, как это необходимо, в том числе до тех пор, пока таблетки из упаковки не закончатся. На фоне приема препарата из второй упаковки могут отмечаться «мажущие» (капли или пятна крови) выделения и/или «прорывные» кровотечения. Возобновите прием препарата из очередной упаковки после обычного 7-дневного перерыва.

Если Вы сомневаетесь, проконсультируйтесь с врачом.

#### **Изменение дня начала менструального кровотечения: что Вам нужно знать**

Если Вы принимаете таблетки в соответствии с инструкциями, менструальное кровотечение/кровотечение «отмены» начнется в течение 7-дневного перерыва в приеме таблеток. Если Вы хотите перенести этот день, Вы можете сократить ближайший 7-дневный перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько хотите (но ни в коем случае не удлиняйте его!). Например, перерыв в приеме таблеток начинается в пятницу, а Вы хотите изменить этот день на вторник (на 3 дня ранее), Вам необходимо начать новую упаковку на три дня раньше, чем обычно. Чем короче перерыв в приеме таблеток, тем выше вероятность, что менструальноподобное кровотечение не наступит, и во время приема таблеток из второй упаковки будут наблюдаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения.

Если Вы сомневаетесь, проконсультируйтесь с врачом.

#### **Если Вы прекратили прием препарата Мидиана®**

Вы можете прекратить прием препарат Мидиана® в любое время. Если Вы не планируете беременность, обратитесь к врачу для подбора надежных методов контрацепции.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу или работнику аптеки.

#### **4. Возможные нежелательные реакции**

Как и все лекарственные препараты, этот препарат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех пациентов.

Если у Вас появится какая-либо нежелательная реакция, особенно тяжелая или длительная, или изменение в состоянии здоровья, которое, по Вашему мнению, может быть связано с приемом препарата Мидиана®, проконсультируйтесь с лечащим врачом.

У женщин, принимающих комбинированные гормональные контрацептивы, повышен риск тромбообразования в венах (ВТЭ) или артериях (АТЭ). Подробная информация о различных рисках приема комбинированных гормональных контрацептивов представлена в разделе 2, «О чем следует знать перед приемом препарата Мидиана®».

Если у Вас отмечается любая из следующих нежелательных реакций, **прекратите прием препарата Мидиана® и немедленно обратитесь к врачу или в отделение скорой помощи:**

- если у Вас возникли такие симптомы ангионевротического отека, как отек лица, языка и/или горла и/или затруднение при глотании или крапивница, возможно затруднение дыхания (неизвестно – исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно), см. также раздел «Особые указания и меры предосторожности»;
- приступы затрудненного дыхания, свистящие хрипы, кашель, ощущение тяжести в груди (бронхиальная астма) (редко, не более чем у 1 женщины из 1000);
- симптомы тромбов в венах или артериях (редко, не более чем у 1 женщины из 1000), например:
  - тромб в ноге или стопе (т.е. тромбоз глубоких вен – ТГВ),
  - тромб в сосудах легкого (тромбоэмболия лёгочной артерии – ТЭЛА),
  - инфаркт миокарда,
  - инсульт,
  - микроинсульт или быстро проходящие признаки инсульта (транзиторная ишемическая атака – ТИА),

- тромбы в сосудах печени, желудка/кишечника, почек или глаз.  
Риск образования тромба может быть выше, если у Вас имеются какие-либо состояния, повышающие риск (см. подробную дополнительную информацию о факторах, повышающих риск тромбозов, и о признаках и симптомах тромбозов в разделе 2).

### **Возможные нежелательные реакции при приеме препарата Мидиана®**

**Часто** (могут возникать более чем у 1 женщины из 10):

- депрессивное настроение,
- головная боль,
- приступы сильной головной боли (мигрень),
- тошнота,
- нарушения менструального цикла,
- межменструальное кровотечение (метроррагия),
- боль в молочных железах,
- чувствительность молочных желез,
- выделения из влагалища (лейкорей),
- грибковая инфекция влагалища (кандидозный вульвовагинит).

**Нечасто** (могут возникать не более чем у 1 женщины из 100):

- повышение полового влечения (либидо), снижение либидо,
- повышение артериального давления, снижение артериального давления,
- рвота,
- диарея,
- угревая сыпь (акне),
- воспалительное заболевание кожи (экзема),
- кожный зуд,
- выпадение волос (алопеция),
- увеличение молочных желез,
- воспаление влагалища (вагинит),
- задержка жидкости,
- повышение массы тела, снижение массы тела.

**Редко** (могут возникать не более чем у 1 женщины из 1000):

- аллергические реакции (гиперчувствительность),
- снижение слуха,
- плотные болезненные красного цвета узелки на коже (узловатая эритема),
- очаги воспаления на коже, похожие на мишень (многоформная эритема),
- выделения из молочных желез.

### **Сообщение о нежелательных реакциях**

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом, работником аптеки или медицинской сестрой. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через систему сообщений государств – членов Евразийского экономического союза. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

*Российская Федерация: «Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения»*

109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1  
+7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20  
pharm@roszdravnadzor.gov.ru  
<https://roszdravnadzor.gov.ru>

*Республика Армения:* «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ  
0051 г. Ереван, пр. Комитаса 49/5  
Отдел мониторинга безопасности лекарств  
+374-10-20-05-05, +374-96-22-05-05  
vigilance@pharm.am  
<http://www.pharm.am>

*Республика Беларусь:* Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»  
220037 г. Минск, пер. Товарищеский 2а  
Отдел фармаконадзора  
+375-17-242-00-29  
rcpl@rceth.by  
<https://rceth.by>

*Республика Казахстан:* РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
010000 г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (4 этаж)  
Департамент фармаконадзора и мониторинга безопасности, эффективности и качества медицинских изделий  
+7 (7172) 78-98-28  
pdlc@dari.kz  
<https://www.ndda.kz>

*Кыргызская Республика:* «Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения и социального развития Кыргызской Республики»  
720044 г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25  
+ 996-312-21-92-88  
vigilance@pharm.kg  
<http://www.pharm.kg>

## **5. Хранение препарата Мидиана®**

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на блистере и картонной пачке («Годен до:»).

Датой истечения срока годности является последний день месяца.

Хранить при температуре не выше 25° С в оригинальной упаковке (блистер в пачке) для того, чтобы защитить от света.

Не выбрасывайте препарат в канализацию или вместе с бытовым мусором. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

## **6. Содержимое упаковки и прочие сведения**

### **Препарат Мидиана® содержит**

Действующими веществами являются дроспиренон и этинилэстрадиол.  
Каждая таблетка содержит 3 мг дроспиренона и 0,03 мг этинилэстрадиола.

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются:

лактозы моногидрат,  
крахмал кукурузный,  
крахмал кукурузный прежелатинизированный,  
повидон-К25,  
магния стеарат.

Пленочная оболочка (Опадрай II белый\*):

поливиниловый спирт,  
титана диоксид (E171),  
макрогол-3350,  
тальк,  
лецитин соевый.

\* Код Colorcon 85G18490

### **Внешний вид препарата Мидиана® и содержимое его упаковки**

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета; на одной стороне гравировка «G63», другая сторона без гравировки. Вид на поперечном разрезе белый или почти белый.

По 21 таблетке в блистере из ПВХ/ПВДХ – алюминиевой фольги. По 1 или 3 блистера в картонную пачку вместе с листком-вкладышем. В картонную пачку вложен картонный плоский футляр для хранения блистера.

### **Держатель регистрационного удостоверения и производитель**

ОАО «Гедеон Рихтер»

Gedeon Richter Plc.

1103 Gyomroi st. 19-21, Budapest, Hungary

Телефон: +36-1-431-4000

Электронный адрес: [drugsafety@richter.hu](mailto:drugsafety@richter.hu)

За любой информацией о препарате, а также в случае возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения:

*Российская Федерация*

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 (495) 363-39-50

Электронный адрес: [drugsafety@g-richter.ru](mailto:drugsafety@g-richter.ru)

*Республика Армения*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения

0010 г. Ереван, ул. Закяна, д. 2

Телефон: +374-10-53-00-71

Электронный адрес: [drugsafety@gedeonrichter.am](mailto:drugsafety@gedeonrichter.am)

*Республика Беларусь*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375-17-272-64-87



Телефон, факс: +375-17-215-25-21  
Электронный адрес: [drugsafety.by@gedeonrichter.eu](mailto:drugsafety.by@gedeonrichter.eu)

*Республика Казахстан*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК  
050008 г. Алматы, ул. Толе Би 187  
Телефон: +7-(7272)-58-26-23 (претензии по качеству)  
+7-(7272)-58-26-22 (фармаконадзор), +7-701-787-47-01 (фармаконадзор)  
Электронный адрес: [info@richter.kz](mailto:info@richter.kz); [pv@richtergedeon.kz](mailto:pv@richtergedeon.kz)

*Кыргызская Республика*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике  
720005 г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1 "А",  
бизнес центр «Аврора», офис 703  
Телефон: +996-312-98-81-16  
Электронный адрес: [drugsafety.ky@gedeonrichter.eu](mailto:drugsafety.ky@gedeonrichter.eu)

**Листок-вкладыш пересмотрен**

Представленные данные о лекарственном препарате будут проверяться и дополняться новыми сведениями, и по мере необходимости листок-вкладыш будет обновляться.

**Прочие источники информации**

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза <https://ees.eaeunion.org>.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мидиана, 3 мг + 0,03 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: дроспиренон, этинилэстрадиол.

Каждая таблетка содержит 3 мг дроспиренона и 0,03 мг этинилэстрадиола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, лецитин соевый (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета; на одной стороне гравировка «G63», другая сторона без гравировки. Вид на поперечном разрезе белый или почти белый.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Пероральная контрацепция.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

Принимают по одной таблетке в сутки непрерывно в течение 21 дня. Прием таблеток из следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва, во время которого обычно развивается менструальноподобное кровотечение (кровотечение «отмены»). Как правило, оно начинается на 2–3 день после приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки. Прием таблеток из новой упаковки следует начинать в один и тот же день недели, соответственно кровотечение «отмены» будет каждый месяц примерно в одно и то же время.

*Начало приема препарата (гормональное контрацептивное средство не применялось в предыдущем месяце)*

Прием препарата Мидиана начинается в первый день менструального цикла (то есть в первый день менструального кровотечения). Допускается начало приема на 2–5 день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать

барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.

*При переходе с других комбинированных гормональных контрацептивных препаратов (перорального контрацептивного препарата (КОК), вагинального кольца или трансдермального пластыря)*

Предпочтительнее начинать прием препарата Мидиана на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней не содержащей гормонов таблетки (для препаратов, в упаковке которых 28 таблеток). Прием препарата следует начинать в день удаления вагинального кольца или трансдермального пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

*При переходе с контрацептивов, содержащих только гестаген («мини-пили», инъекционные формы, имплантат) или с внутриматочной терапевтической системы с высвобождением гестагена*

Перейти с «мини-пили» на препарат Мидиана можно в любой день (без перерыва), с имплантата или внутриматочного контрацептива с гестагеном – в день его удаления, с инъекционной формы – со дня, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях в течение первых 7 дней приема таблеток необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции (например, презерватив).

*После аборта, в том числе и самопроизвольного, в первом триместре беременности*

Начинать прием препарата можно немедленно – в день аборта. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительной контрацепции.

*После родов или прерывания беременности (в том числе самопроизвольного) во втором триместре*

Начинать прием препарата следует не ранее 21–28 дня после родов (при отсутствии грудного вскармливания) или сразу после прерывания беременности (в том числе самопроизвольного) во втором триместре. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если половой контакт имел место до начала приема препарата, должна быть исключена беременность.

*Прием пропущенных таблеток*

Если опоздание в приеме препарата составило менее 12 часов, контрацептивная защита не снижается. Следует принять пропущенную таблетку как можно скорее, следующая таблетка принимается в обычное время.

Если опоздание в приеме таблеток составило более 12 часов, контрацептивная защита снижается. В случае пропуска таблетки необходимо помнить:

1. прием препарата никогда не должен быть прерван более чем на 7 дней;
2. 7 дней непрерывного приема таблеток требуются для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции.

Соответственно, если опоздание в приеме таблеток превышает 12 часов (т.е. интервал с момента приема последней таблетки – более 36 часов), в зависимости от недели, когда пропущена таблетка, необходимо:

#### *Первая неделя приема препарата*

Принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующая таблетка принимается в обычное время. В течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив). Если половой контакт имел место в течение недели перед пропуском таблетки, необходимо учитывать возможность беременности.

#### *Вторая неделя приема препарата*

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Очередную таблетку препарата следует принять на следующий день в обычное время. При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, необходимости в использовании дополнительных методов контрацепции нет. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток, необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение последующих 7 дней.

#### *Третья неделя приема препарата*

Риск снижения контрацептивной надежности неизбежен из-за предстоящего перерыва в приеме таблеток. В этом случае необходимо придерживаться следующих рекомендаций:

- Если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные методы контрацепции. При приеме пропущенных таблеток руководствуйтесь пунктами 1 или 2.
- Если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, режим приема препарата нарушался, то в течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив) и в этом случае следует руководствоваться пунктом 1 для приема

пропущенных таблеток.

1. Необходимо принять пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся таблетки из текущей упаковки. Прием таблеток из следующей упаковки следует начинать сразу же без обычного 7-дневного перерыва. Кровотечение «отмены» маловероятно, пока не закончатся таблетки из второй упаковки, но могут отмечаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения в дни приема препарата.
2. Можно также прервать прием таблеток из текущей упаковки, сделать перерыв на 7 или менее дней (включая дни пропуска таблеток), после чего начинать прием таблеток из новой упаковки.

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

Допускается прием не более двух таблеток в один день.

*Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах*

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах (например, рвота или диарея) всасывание препарата может быть неполным, поэтому следует использовать дополнительные методы контрацепции.

Если в течение 3–4 часов после приема таблеток отмечается рвота или диарея, в зависимости от недели приема препарата следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток, указанные выше. Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема и переносить начало менструации на другой день недели, дополнительную таблетку следует принять из другой упаковки.

*Прекращение приема препарата*

Прием препарата Мидиана можно прекратить в любое время. Если женщина не планирует беременность, следует позаботиться о других методах контрацепции. Если планируется беременность, следует просто прекратить прием препарата и подождать естественного менструального кровотечения.

*Отсрочка начала менструальноподобного кровотечения*

Для того чтобы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения, необходимо продолжить дальнейший прием таблеток из новой упаковки препарата без 7-дневного перерыва. Таблетки из новой упаковки могут приниматься так долго, как это необходимо, в том числе до тех пор, пока таблетки из упаковки не закончатся. На фоне приема препарата из второй упаковки могут отмечаться «мажущие» кровянистые выделения из влагалища и/или «прорывные» маточные кровотечения. Возобновить прием препарата из очередной

упаковки следует после обычного 7-дневного перерыва.

#### *Изменение дня начала менструальноподобного кровотечения*

Для того чтобы перенести день начала менструальноподобного кровотечения на другой день недели, женщине следует сократить ближайший 7-дневный перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько женщина хочет. Чем короче перерыв в приеме таблеток, тем выше вероятность, что менструальноподобное кровотечение не наступит, и во время приема таблеток из второй упаковки будут наблюдаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациентки пожилого возраста (старше 65 лет)*

Не применимо. Прием препарата не показан после наступления менопаузы.

##### *Пациентки с нарушением функции почек*

Применение препарата Мидиана у пациенток с острой почечной недостаточностью или почечной недостаточностью тяжелой степени противопоказано.

##### *Пациентки с нарушением функции печени*

Препарат противопоказан у пациенток с острыми и тяжелыми заболеваниями печени до нормализации показателей функциональных проб печени.

#### Дети

Прием препарата Мидиана показан только после наступления менархе. Имеющиеся данные не предполагают коррекции дозы у данной возрастной группы.

#### Способ применения

Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды.

### **4.3. Противопоказания**

Прием комбинации дроспиренон + этинилэстрадиол противопоказан при наличии следующих заболеваний/состояний или факторов риска:

- Гиперчувствительность к дроспиренону, этинилэстрадиолу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Венозный тромбоз или тромбоэмболия (ВТЭ), в том числе тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), в настоящее время или в анамнезе.
- Артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда и инсульт; или продромальные состояния (транзиторная ишемическая атака, стенокардия).
- Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ или АТЭ, включая резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию,

дефицит антитромбина III, дефицит протеина C, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

- Наличие выраженных или множественных факторов риска ВТЭ или АТЭ (курение в возрасте старше 35 лет, ожирение с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м<sup>2</sup> и более, любая операция на нижних конечностях, в области таза или нейрохирургическое оперативное вмешательство, осложненные пороки клапанов сердца, фибрилляция предсердий), или одного серьезного фактора риска, такого как:
  - неконтролируемая артериальная гипертензия;
  - сахарный диабет с диабетической ангиопатией;
  - тяжелая дислипотеинемия.
- Объемные оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией.
- Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в настоящее время или в анамнезе.
- Хроническая почечная недостаточность тяжелой степени или острая почечная недостаточность.
- Печеночная недостаточность, острые или хронические заболевания печени тяжелой степени (до нормализации показателей функциональных проб печени).
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.
- Диагностированные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них.
- Кровотечение из половых путей неясной этиологии.
- Гиперчувствительность к арахису или сое.
- Беременность, в том числе предполагаемая.
- Период грудного вскармливания.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Совместное применение с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир или глекапревир/пибрентасвир (см. разделы 4.4 и 4.5). В случае выявления или развития впервые какого-либо из этих заболеваний/состояний или факторов риска на фоне применения препарата Мидиана прием препарата следует прекратить.

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

С осторожностью

Следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КОК в каждом индивидуальном случае при наличии следующих заболеваний/состояний и факторов риска:

- Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, ожирение, дислипотеинемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников).
- Другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен.
- Наследственный и приобретенный ангионевротический отек.
- Гипертриглицеридемия.
- Заболевания печени легкой и средней степени тяжести в анамнезе при нормальных показателях функциональных проб печени.
- Заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (в т.ч. желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама).
- Послеродовый период.

Если какие-либо из состояний, заболеваний или факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвесить потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КОК, в том числе комбинации дроспиренон + этинилэстрадиол, в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до начала приема препарата. В случае усугубления, усиления или первого проявления любого из этих состояний, заболеваний или факторов риска, женщина должна проконсультироваться со своим врачом для решения вопроса о прекращении приема препарата.

В случае подозрения или подтверждения венозного или артериального тромбоза применение комбинированных гормональных контрацептивов должно быть прекращено. В случае начала антикоагулянтной терапии необходимо назначить адекватную альтернативную контрацепцию по причине тератогенности антикоагулянтной терапии (кумарины).

#### Риск развития ВТЭ и АТЭ



Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КОК и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как ТГВ, ТЭЛА, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения). Данные заболевания регистрируются редко. Повышенный риск развития ВТЭ, связываемый с применением КОК, обусловлен наличием в его составе эстрогена. Лекарственные препараты, содержащие в качестве прогестагенного компонента левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, связаны с самым низким риском ВТЭ. При применении других КОК, таких как комбинация дроспиренон + этинилэстрадиол, риск развития ВТЭ в два раза выше. Выбор в пользу КОК с более высоким риском развития ВТЭ может быть сделан только после консультации с женщиной, позволяющей убедиться, что она полностью понимает риск ВТЭ, связанный с приемом данного контрацептива, влияние препарата на существующие у нее факторы риска и то, что риск развития ВТЭ максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск отмечается и при возобновлении применения КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). Повышенный риск развития ВТЭ присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев.

ВТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу (в 1–2% случаев). ВТЭ, проявляющаяся в виде ТГВ и/или ТЭЛА, может произойти при применении любых КОК.

Крайне редко при применении КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки глаза.

*Симптомы ТГВ:* односторонний отек нижней конечности или по ходу вены, боль или дискомфорт только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры, покраснение или изменение окраски кожных покровов в пораженной нижней конечности.

*Симптомы ТЭЛА:* затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в том числе с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других более часто встречающихся и менее тяжелых состояний (например, инфекция дыхательных путей).

АТЭ может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда.

*Симптомы инсульта:* внезапная слабость или потеря чувствительности лица, конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, сильная или

продолжительная головная боль без видимой причины, одно- или двухсторонняя потеря зрения; проблемы с речью и пониманием; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная потеря сознания или обморок с судорожным приступом или без него.

*Другие признаки окклюзии сосудов:* внезапная боль, отечность и незначительная синюшность конечностей, «острый» живот.

*Симптомы инфаркта миокарда:* боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди или за грудиной, с иррадиацией в спину, челюсть, верхнюю конечность, область эпигастрия; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение. АТЭ может оказаться жизнеугрожающей и привести к летальному исходу.

У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из факторов следует рассматривать возможность их взаимоусиления. В подобных случаях степень повышения риска может оказаться более высокой, чем при простом суммировании факторов. В этом случае прием комбинации дроспиренон + этинилэстрадиол противопоказан.

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоземболии или цереброваскулярных нарушений повышается:

- с возрастом;
- у курящих женщин (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно в возрасте старше 35 лет);
- при наличии семейного анамнеза (например, ВТЭ или АТЭ у близких родственников или родителей в возрасте менее 50 лет). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КОК;
- при ожирении (с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>);
- при дислипотеинемии;
- при артериальной гипертензии;
- при мигрени;
- при заболеваниях клапанов сердца;
- при фибрилляции предсердий;
- в случае длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях, в области таза или обширной травмы. В этих случаях следует прекратить применение КОК (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после

полного восстановления мобильности женщины.

Временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 часов) также может являться фактором риска развития ВТЭ, особенно при наличии других факторов риска.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и тромбоза поверхностных вен в развитии ВТЭ остается спорным.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоза в послеродовом периоде.

Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.

Увеличение частоты и тяжести мигрени (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) во время применения КОК является основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к развитию венозного или артериального тромбоза относятся: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

При оценке соотношения риска и пользы следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния/заболевания может уменьшить связанный с ним риск тромбоза.

### Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки (РШМ) является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития РШМ при длительном применении КОК. Однако связь с приемом КОК не доказана. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти данные связаны со скринингом на предмет патологии шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции, большее количество половых партнеров).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития РМЖ, диагностированного у женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что РМЖ отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение количества случаев РМЖ

у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших его недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием более ранней диагностики РМЖ у женщин, применяющих КОК (у них диагностируются более ранние клинические формы РМЖ, чем у женщин, не принимавших КОК), биологическим действием КОК или сочетанием обоих этих факторов.

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких – злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

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

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

#### Другие состояния

Депрессивное настроение и депрессия являются известной нежелательной реакцией при применении гормональных контрацептивов. 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.

Дроспиренон является антагонистом альдостерона, обладающим калийсберегающими свойствами. В большинстве случаев не должно наблюдаться повышение содержания калия в плазме крови. В клинических исследованиях у некоторых пациенток с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и сопутствующем приеме калийсберегающих препаратов содержание калия в плазме крови во время приема дроспиренона незначительно повышалось. Поэтому необходимо контролировать содержание калия в плазме крови в течение первого цикла приема препарата у пациенток с почечной недостаточностью и при изначальном содержании калия на верхней границе нормы, особенно при сопутствующем приеме калийсберегающих препаратов.

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

Несмотря на то, что незначительное повышение артериального давления (АД) было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение

отмечалось редко. Тем не менее, если на фоне применения КОК развивается стойкое клинически значимое повышение АД, прием КОК следует прекратить и начать лечение артериальной гипертензии. Прием КОК может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются, как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: холестатическая желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорей Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

Экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы наследственного и приобретенного ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены КОК до тех пор, пока показатели функции печени не вернуться в норму. Рецидив холестатической желтухи, развившейся впервые во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КОК.

Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, у пациенток с сахарным диабетом, применяющих низкодозированные КОК, как правило, коррекции дозы гипогликемических препаратов не требуется. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема КОК.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема КОК должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

#### Влияние на показатели функции печени

При проведении клинических исследований с участием пациенток, получающих курс терапии вирусного гепатита С (комбинацию лекарственных препаратов, содержащих омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир в сочетании с рибавирином или без), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 5 раз выше верхней границы нормы было зарегистрировано чаще у пациенток, применяющих этинилэстрадиолсодержащие КОК. Также отмечалось повышение активности АЛТ у женщин, принимавших этинилэстрадиолсодержащие КОК и получавших терапию комбинацией глекапревир/пибрентасвир (см. разделы 4.3 и 4.5).

В случае необходимости проведения курса терапии данной комбинацией препаратов пациентка, применяющая комбинацию дроспиренон + этинилэстрадиол, должна быть

переведена на альтернативные методы контрацепции (негормональные или контрацептивы, содержащие только гестаген) до начала лечения. Возобновить прием комбинации дроспиренон + этинилэстрадиол можно не раньше, чем через 2 недели после окончания курса терапии противовирусными препаратами.

#### Лабораторные тесты

Применение таких препаратов как дроспиренон + этинилэстрадиол может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, почек и надпочечников, концентрацию транспортных протеинов в плазме крови (например, транскортина, фракции липидов/липопротеидов, параметры углеводного метаболизма, коагуляции и фибринолиза). Эти изменения, как правило, остаются в пределах нормальных физиологических значений.

Дроспиренон увеличивает активность ренина плазмы и концентрацию альдостерона, что связано с его антиминералокортикоидным эффектом.

#### Снижение эффективности

Эффективность КОК может быть снижена в следующих случаях: в случае пропуска таблеток, желудочно-кишечных расстройств или в результате лекарственного взаимодействия.

#### Влияние на характер кровотечения

На фоне приема КОК могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения и/или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла приема препарата.

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

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток может не развиваться кровотечение «отмены». Если препарат принимался согласно рекомендациям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если режим приема препарата нарушался, или если отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», до продолжения его приема должна быть исключена беременность.

#### Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением приема препарата дроспиренон + этинилэстрадиол необходимо ознакомиться с анамнезом жизни и семейным анамнезом женщины, провести

тщательное общемедицинское (включая измерение АД, определение ИМТ) и гинекологическое обследование (с обязательным обследованием молочных желез и цитологическим исследованием эпителия шейки матки), исключить беременность. Объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяются индивидуально. Обычно контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в 6 месяцев.

Необходимо помнить, что препарат не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем!

Следует прекратить прием таблеток и немедленно проконсультироваться с врачом, если имеются возможные признаки тромбоза, инфаркта миокарда или инсульта: необычный кашель; необычно сильная боль за грудиной, отдающая в левую руку; неожиданно возникающая одышка, необычная, сильная и длительная головная боль или приступ мигрени; частичная или полная потеря зрения или двоение в глазах; нечленораздельная речь; внезапные изменения слуха, обоняния или вкуса; головокружение или обморок; слабость или потеря чувствительности в любой части тела; сильная боль в животе; сильная боль в нижней конечности или внезапно возникший отек любой из нижних конечностей.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

##### Влияние других лекарственных средств на комбинацию дроспиренон + этинилэстрадиол

Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта.

Индукция микросомальных ферментов печени может наблюдаться уже через несколько дней совместного применения и может сохраняться в течение 4 недель после отмены препарата-индуктора. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель.

Женщинам, которые получают терапию препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени одновременно с препаратом дроспиренон + этинилэстрадиол, следует временно использовать барьерный метод контрацепции или выбрать другой негормональный метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода терапии препаратом-индуктором микросомальных ферментов и еще в течение 28 дней после его отмены.

Если применение препарата-индуктора продолжается после приема последней таблетки препарата дроспиренон + этинилэстрадиол из текущей упаковки, следует начинать прием

таблеток из новой упаковки без обычного перерыва в приеме таблеток.

Для женщин, которым требуется длительная терапия такими препаратами, целесообразно рассмотреть другой надежный негормональный метод контрацепции.

*Вещества, увеличивающие клиренс комбинации дроспиренон + этинилэстрадиол (ослабляющие эффективность путем индукции ферментов)*

Фенитоин, бозентан, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, ритонавир, невирапин и лекарственные средства, используемые для лечения ВИЧ-инфекции (эфауиренз), и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также препараты, содержащие Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

*Вещества с различным влиянием на клиренс комбинации дроспиренон + этинилэстрадиол*

При совместном применении с препаратом дроспиренон + этинилэстрадиол многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогена или гестагена в плазме крови. В некоторых случаях это влияние может быть клинически значимо. В период терапии такими препаратами женщина должна дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

*Вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов)*

Сильные и средней степени активности ингибиторы изофермента СYP3A4, такие как азольные антимикотики (например, итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повышать плазменные концентрации эстрогена или прогестагена, или их обоих. Эторикоксиб в дозах 60 и 120 мг/сутки при совместном приеме с КОК, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола, повышает концентрацию этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4 и 1,6 раза соответственно.

Влияние комбинации дроспиренон + этинилэстрадиол на другие лекарственные препараты КОК могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме крови и тканях.

*In vitro* дроспиренон является слабым или средней степени активности ингибитором изоферментов системы цитохрома P450 – CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

На основании исследований взаимодействия *in vivo* у женщин-добровольцев, принимавших омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве маркерных субстратов, можно заключить, что клинически значимое влияние 3 мг дроспиренона на метаболизм лекарственных препаратов, опосредованный ферментами цитохрома P450, маловероятно.



*In vitro* этинилэстрадиол является обратимым ингибитором изоферментов CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также необратимым ингибитором изоферментов CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2. В клинических исследованиях применение гормонального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол, не приводило к какому-либо повышению или приводило лишь к небольшому повышению концентраций субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови (например, мидазолам); концентрации субстратов изофермента CYP1A2 в плазме крови могут возрастать незначительно (например, теофиллин) или умеренно (например, мелатонин и тизанидин).

#### Фармакодинамическое взаимодействие

Было показано, что совместное применение этинилэстрадиолсодержащих препаратов с противовирусными препаратами прямого действия, содержащими омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир или их комбинацию или комбинацию глекапревир/пибрентасвир, ассоциируется с повышением активности АЛТ в сравнении с верхней границей нормы у здоровых и инфицированных вирусом гепатита С женщин.

У пациенток с нормальной функцией почек сочетанное применение дроспиренона и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или нестероидных противовоспалительных препаратов не оказывает значимого эффекта на содержание калия в плазме крови.

Одновременное применение комбинации дроспиренон + этинилэстрадиол с антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками не изучено. При совместном приеме с данными препаратами содержание калия в плазме крови необходимо контролировать в течение первого цикла приема.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Беременность

Прием комбинации дроспиренон + этинилэстрадиол в период беременности противопоказан. В случае диагностирования беременности на фоне применения препарата Мидиана следует немедленно прекратить его прием. Многочисленные эпидемиологические исследования не выявили ни увеличения риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны до беременности, ни наличия тератогенного действия, когда половые гормоны принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

#### Кормление грудью

Применение препарата Мидиана, как и других КОК, может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому прием препарата противопоказан до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов

может проникать в грудное молоко и оказывать влияние на здоровье ребенка.

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

Исследований влияния приема препарата на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось.

Не выявлено никакого влияния на способность к управлению транспортными средствами и механизмами при приеме КОК.

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной деятельности MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

При применении комбинации дроспиренон + этинилэстрадиол сообщалось о следующих нежелательных реакциях.

Системно-органные классы	Часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Редко $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности Бронхиальная астма	Ухудшение симптомов наследственного или приобретенного ангионевротического отека
Психические нарушения	Депрессивное настроение	Повышение либидо Снижение либидо		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль			
Нарушения со			Снижение	

<b>стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</b>			слуха	
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>	Мигрень	Повышение артериального давления Снижение артериального давления	Венозная тромбоэмболия Артериальная тромбоэмболия *	
<b>Желудочно-кишечные нарушения</b>	Тошнота	Рвота Диарея		
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>		Акне Экзема Кожный зуд Алопеция	Узловатая эритема Многоформная эритема	
<b>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</b>	Нарушения менструального цикла Метроррагия Боль в молочных железах Чувствительность молочных желез Лейкорейя Кандидозный вульвовагинит	Увеличение молочных желез Вагинит	Выделения из молочных желез	
<b>Общие нарушения и реакции в месте введения</b>		Задержка жидкости Повышение массы тела Снижение массы тела		

\* Расчетная частота по данным эпидемиологических исследований, охватывающих группу КОК.

Венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения объединяют следующие нозологические формы: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и

тромбоэмболия/окклюзия легочных сосудов, тромбоз, эмболия и инфаркт/инфаркт миокарда/церебральный инфаркт и инсульт, не классифицированный как геморрагический.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

Ниже перечислены нежелательные реакции с очень низкой частотой возникновения или с отсроченным развитием симптомов, которые считаются связанными с применением КОК:

##### *Опухоли*

- У женщин, применяющих КОК, очень незначительно повышена частота выявления рака молочной железы (РМЖ). Поскольку РМЖ редко встречается у женщин моложе 40 лет, повышение частоты рака у женщин, применяющих КОК, незначительно по отношению к общему риску возникновения РМЖ. Причинно-следственная связь с применением КОК не выявлена.
- Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные).

##### *Прочие состояния*

- Наступление или ухудшение состояний, при которых связь с применением КОК не является неоспоримой: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; образование камней желчного пузыря; порфирия; эпилепсия; миома матки; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона, язвенный колит; хорея Сиденгама; гестационный герпес; потеря слуха, связанная с отосклерозом.
- У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека.
- Нарушения функции печени.
- Нарушения толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность.
- Хлоазма.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

*Российская Федерация:* «Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения»

109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

+7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

*Республика Армения:* «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

0051 г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Отдел мониторинга безопасности лекарств

+374-10-20-05-05, +374-96-22-05-05

[vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am)

<http://www.pharm.am>

*Республика Беларусь:* Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037 г. Минск, пер. Товарищеский 2а

Отдел фармаконадзора

+375-17-242-00-29

[rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

<https://rceth.by>

*Республика Казахстан:* РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000 г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (4 этаж)

Департамент фармаконадзора и мониторинга безопасности, эффективности и качества медицинских изделий

+7 (7172) 78-98-28

[pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz)

<https://www.ndda.kz>

*Кыргызская Республика:* «Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения и социального развития Кыргызской Республики»

720044 г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

+ 996-312-21-92-88

[vigilance@pharm.kg](mailto:vigilance@pharm.kg)

<http://www.pharm.kg>

#### **4.9. Передозировка**

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось.

Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота и кровотечение «отмены» (на основании суммарного опыта применения КОК). Последнее может возникать у девочек, не достигших возраста менархе, при приеме препарата по неосторожности.

Лечение: специфического антидота нет. Следует проводить симптоматическое лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген)

Код АТХ: G03AA12.

#### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Мидиана – комбинированный (эстроген + гестаген) пероральный контрацептивный препарат.

Контрацептивный эффект комбинированных пероральных контрацептивных препаратов (КОК) основан на взаимодействии различных факторов, наиболее важными из которых являются подавление овуляции, повышение вязкости секрета шейки матки и изменения в эндометрии.

При правильном применении препарата Мидиана индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

У женщин, принимающих КОК, менструальный цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструальноподобные кровотечения, уменьшается интенсивность и продолжительность кровотечения, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Также имеются данные о снижении риска развития рака эндометрия и яичников при приеме КОК.

Дроспиренон, входящий в состав препарата Мидиана, обладает антиминералокортикоидной активностью и способен предупреждать увеличение массы тела и появление других симптомов (например, отеков), связанных с эстрогензависимой задержкой жидкости. Дроспиренон оказывает положительное воздействие на предменструальный синдром. В сочетании с этинилэстрадиолом дроспиренон демонстрирует благоприятный эффект на липидный профиль, характеризующийся повышением липопротеинов высокой плотности. Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению угрей (акне), жирности кожи и волос (себореи). Эти особенности дроспиренона следует учитывать при выборе контрацептива женщинам с гормонозависимой задержкой жидкости, а также женщинам с акне и себореей.

Дроспиренон не обладает андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и

антиглюкокортикоидной активностью. Все это в сочетании с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием обеспечивает дроспиренону биохимический и фармакологический профиль, сходный с естественным прогестероном.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### *Дроспиренон*

#### Абсорбция

При приеме внутрь дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) дроспиренона в плазме крови, равная 38 нг/мл, достигается через 1–2 часа после однократного приема. Биодоступность составляет 76–85%. Прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

#### Распределение

Дроспиренон связывается с альбумином плазмы крови и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероидсвязывающим глобулином. Лишь 3–5% от общей концентрации активного вещества в плазме крови присутствует в виде свободного гормона, 95–97% вещества неспецифически связываются с альбумином. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона с белками плазмы крови. Средний кажущийся объем распределения составляет  $3,7 \pm 1,2$  л/кг.

#### Биотрансформация

После перорального приема дроспиренон полностью метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме крови представлены кислотными формами дроспиренона. Дроспиренон также является субстратом для окислительного метаболизма, катализируемого изоферментом CYP3A4. Скорость метаболического клиренса дроспиренона из плазмы крови составляет  $1,5 \pm 0,2$  мл/мин/кг.

#### Элиминация

Концентрация дроспиренона в плазме крови снижается двухфазно. Вторая, окончательная фаза имеет период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) около 31 ч. В неизменном виде дроспиренон экскретируется в следовых количествах. Метаболиты дроспиренона выводятся через желудочно-кишечный тракт и почками в соотношении примерно 1,2:1,4.  $T_{1/2}$  метаболитов дроспиренона составляет примерно 40 ч.

#### Равновесная концентрация

Концентрация ГСПГ не оказывает влияния на показатели фармакокинетики дроспиренона. При ежедневном применении препарата внутрь концентрация дроспиренона в плазме крови повышается в 2–3 раза, равновесная концентрация достигается через 8 дней приема препарата.

## Фармакокинетика у особых групп пациентов

### *Пациентки с почечной недостаточностью*

Исследования показали, что концентрация дроспиренона в плазме крови женщин с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина (КК) – 50–80 мл/мин) при достижении равновесного состояния и у женщин с нормальной функцией почек (КК >80 мл/мин) сопоставимы. Тем не менее, у женщин с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК – 30–50 мл/мин) средняя концентрация дроспиренона в плазме крови была на 37% выше, чем у женщин с нормальной функцией почек. Не отмечено изменения содержания калия в плазме крови при применении дроспиренона. Фармакокинетика дроспиренона не изучалась у пациенток с почечной недостаточностью тяжелой степени.

### *Пациентки с печеночной недостаточностью*

У женщин с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) сопоставима с соответствующим показателем у здоровых женщин с близкими значениями  $C_{max}$  в фазе абсорбции и распределения.  $T_{1/2}$  дроспиренона у пациенток с печеночной недостаточностью средней степени тяжести оказался в 1,8 раз выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациенток с печеночной недостаточностью средней степени тяжести отмечено снижение клиренса дроспиренона приблизительно на 50% по сравнению со здоровыми женщинами, при этом не отмечено различий в содержании калия в плазме крови в изучаемых группах.

При сахарном диабете и сопутствующем применении спиронолактона (оба состояния расцениваются как факторы, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии) не отмечалось повышения содержания калия в плазме крови.

Можно заключить, что дроспиренон хорошо переносится пациентками с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью).

Фармакокинетика дроспиренона не изучалась у пациенток с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

### *Этническая принадлежность*

Не установлено влияния этнической принадлежности (исследование проведено на группах женщин европеоидной расы и японок) на параметры фармакокинетики дроспиренона и этинилэстрадиола.

### *Этинилэстрадиол*

#### Абсорбция

Этинилэстрадиол после приема внутрь быстро и полностью абсорбируется.  $C_{max}$



достигается в течение 1–2 часов и составляет около 100 пг/мл. Во время всасывания и «первого прохождения» через печень этинилэстрадиол метаболизируется, в результате чего его биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 45% при высокой межиндивидуальной вариабельности – от 20 до 65%. Одновременный прием пищи в отдельных случаях сопровождается снижением биодоступности этинилэстрадиола на 25%.

#### Распределение

Этинилэстрадиол неспецифически, но прочно связывается с альбумином плазмы крови (около 98%) и индуцирует повышение концентрации в плазме крови ГСПГ. Предполагаемый объем распределения составляет 5 л/кг.

#### Биотрансформация

Этинилэстрадиол подвергается значительному пресистемному метаболизму в кишечнике и печени. Этинилэстрадиол и его окислительные метаболиты первично конъюгированы с глюкуронами или сульфатом. Скорость метаболического клиренса составляет около 5 мл/мин/кг.

#### Элиминация

Снижение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови носит двухфазный характер; первая фаза характеризуется периодом полувыведения около 1 часа, вторая – 20 часов. Этинилэстрадиол практически не выводится в неизменном виде. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и через кишечник в соотношении 4:6. Период полувыведения метаболитов составляет примерно 24 ч.

#### Равновесная концентрация

Состояние равновесной концентрации достигается во второй половине цикла приема препарата, когда концентрация этинилэстрадиола в плазме крови повышается на 40–110% по сравнению с применением разовой дозы.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

лактозы моногидрат,  
крахмал кукурузный,  
крахмал кукурузный прежелатинизированный,  
повидон-K25,  
магния стеарат.  
Пленочная оболочка (Опадрай II белый\*):  
поливиниловый спирт,  
титана диоксид (E171),

макрогол-3350,

тальк,

лецитин соевый.

\* Код Colorcon 85G18490

## **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25° С в оригинальной упаковке (блистер в пачке) для того, чтобы защитить от света.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 21 таблетке в блистере из ПВХ/ПВДХ – алюминиевой фольги. По 1 или 3 блистера в картонную пачку вместе с листком-вкладышем. В картонную пачку вложен картонный плоский футляр для хранения блистера.

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

Нет особых требований к утилизации.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Телефон: +36-1-431-4000

Электронный адрес: [drugsafety@richter.hu](mailto:drugsafety@richter.hu)

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

*Российская Федерация*

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 (495) 363-39-50

Электронный адрес: [drugsafety@g-richter.ru](mailto:drugsafety@g-richter.ru)

*Республика Армения*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения

0010 г. Ереван, ул. Закияна, д. 2

Телефон: +374-10-53-00-71

Электронный адрес: [drugsafety@gedeonrichter.am](mailto:drugsafety@gedeonrichter.am)

*Республика Беларусь*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375-17-272-64-87

Телефон, факс: +375-17-215-25-21

Электронный адрес: [drugsafety.by@gedeonrichter.eu](mailto:drugsafety.by@gedeonrichter.eu)

*Республика Казахстан*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК

050008 г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7-(7272)-58-26-23 (претензии по качеству)

+7-(7272)-58-26-22 (фармаконадзор), +7-701-787-47-01 (фармаконадзор)

Электронный адрес: [info@richter.kz](mailto:info@richter.kz); [pv@richtergedeon.kz](mailto:pv@richtergedeon.kz)

*Кыргызская Республика*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике

720005 г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1 "А",

бизнес центр «Аврора», офис 703

Телефон: +996-312-98-81-16

Электронный адрес: [drugsafety.ky@gedeonrichter.eu](mailto:drugsafety.ky@gedeonrichter.eu)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(000139)-(РГ-RU)

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 16 февраля 2021

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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