

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Мидиана®**

**Регистрационный номер:** ЛП-№(000139)-(РГ-RU)

**Торговое наименование:** Мидиана®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:**  
дроспиренон + этинилэстрадиол

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### **Состав**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

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

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, крахмал кукурузный прежелатинизированный, повидон-К25, магния стеарат.

*Пленочная оболочка (Опадрай II белый Colorcon 85G18490):* поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк, лецитин соевый.

### **Описание**

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.

**Фармакотерапевтическая группа:** контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген)

**Код АТХ:** G03AA12

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакодинамика**

##### 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.

## **Фармакокинетика**

### ***Дроспиренон***

#### Всасывание

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 кортикостероид-связывающим 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 белками плазмы крови. Средний кажущийся объем распределения составляет  $3,7 \pm 1,2$  л/кг.

#### Метаболизм

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.

#### Выведение

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. Период полувыведения 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 концентрации 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 концентрации 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 концентрации 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***

##### Всасывание

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.

##### Метаболизм

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

#### Выведение

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.

#### **Показания к применению**

Пероральная контрацепция.

#### **Противопоказания**

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

- 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 проромальные 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 С, 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 дислиппротеинемия.
- 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 дроспиренону, этинилэстрадиолу или какому-либо из вспомогательных веществ в составе препарата.
- 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 и дасабувир.

В случае выявления или развития впервые какого-либо из этих заболеваний/состояний или факторов риска на фоне применения препарата Мидиана® прием препарата следует прекратить.

### **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, дислиппротеинемия, 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 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 холестаазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама).
- Послеродовой период.

## **Применение в период беременности и грудного вскармливания**

### 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.

### Период грудного вскармливания

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.

## **Способ применения и дозы**

Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день

примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды. 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 (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 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

##### *Девочки-подростки*

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

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

Не применимо. Прием препарата не показан после наступления менопаузы.

##### *Пациентки с почечной недостаточностью*

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

##### *Пациентки с печеночной недостаточностью*

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

#### **Побочное действие**

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной деятельности MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  и

<1/100); редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ).

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

<b>Системно- органные классы</b>	<b>Часто <math>\geq 1/100</math> до <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Нечасто <math>\geq 1/1000</math> до <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Редко <math>\geq 1/10000</math> до <math>&lt; 1/1000</math></b>
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>			Реакции гиперчувствительнос ти Бронхиальная астма
<b>Нарушения психики</b>	Депрессивное настроение	Повышение либидо Снижение либидо	
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	Головная боль		
<b>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</b>			Снижение слуха
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>	Мигрень	Повышение артериального давления Снижение артериального давления	Венозная тромбоэмболия Артериальная тромбоэмболия*
<b>Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта</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 половых органов и молочной железы</b>	Нарушения менструального цикла Боль в молочных железах Ациклические кровянистые выделения / кровотечения из половых путей Кандидозный вульвовагинит Выделения из влагалища Чувствительность молочных желез	Увеличение молочных желез Вагинит	Выделения из молочных желез
<b>Общие расстройства и нарушения 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 тромбоемболия/окклюзия легочных сосудов, тромбоз, эмболия и инфаркт/инфаркт миокарда/церебральный инфаркт и инсульт, не классифицированный как геморрагический.

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 холестаазом; 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.

**Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций усугубляются, или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, сообщите об этом лечащему врачу.**

#### **Передозировка**

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось. На основании суммарного опыта применения КОК симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота и кровотечение «отмены». Последнее может возникать у девочек, не достигших возраста менархе, при приеме препарата по неосторожности.

Лечение: специфического антидота нет. Следует проводить симптоматическое лечение.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

*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, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, ритонавир, невирапин и лекарственные средства, используемые для лечения ВИЧ-инфекции (эфавиренз), 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 CYP3A4, 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 возрасти 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, ассоциируется с повышением концентрации АЛТ (аланинаминотрансферазы) 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.

### **Особые указания**

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.

### ***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 тромбоэмболии 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 тромбофлебита 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 концентрации калия в плазме крови. В клинических исследованиях у некоторых пациенток с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и сопутствующем приеме калийсберегающих препаратов концентрация калия в плазме крови во время приема дроспиренона незначительно повышалась. Поэтому необходимо контролировать концентрацию калия в плазме крови в течение первого цикла приема препарата у пациенток с почечной недостаточностью и при изначальной концентрации 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; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы 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 АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы было зарегистрировано чаще у пациенток, применяющих этинилэстрадиолсодержащие КОК. 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.

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.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг + 0,03 мг.

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

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

### **Производитель**

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

### **Организация, принимающая претензии потребителей**

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

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



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

Телефон: (495) 363–39–50ё

# 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; 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

#### 4.2.1. 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.

#### 4.2.2. Особые группы пациентов

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

Не применимо. Прием препарата не показан после наступления менопаузы.

##### *Пациентки с почечной недостаточностью*

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

##### *Пациентки с печеночной недостаточностью*

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

#### 4.2.3. Дети

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

#### 4.2.4. 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 С, 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 и дасабувир.

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 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, хорей Сиденгама).
- Послеродовой 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 тромбоемболий (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 распираания 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 тромбоэмболии 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 тромбофлебита 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; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы 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.

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 развиться 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 (эфавиренз), 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 прогестгена, или их обоих.

Эторикокиб 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 – СYP1A1, СYP2C9, СYP2C19 и СYP3A4.

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 СYP2C19, СYP1A1 и СYP1A2, а также необратимым ингибитором изоферментов СYP3A4/5, СYP2C8 и СYP2J2. В клинических исследованиях применение гормонального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол, не приводило к какому-либо повышению или приводило лишь к небольшому повышению концентраций субстратов изофермента СYP3A4 в плазме крови (например, мидазолам); концентрации субстратов изофермента СYP1A2 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, 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**

##### **4.6.1. 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.

##### **4.6.2. 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**

##### **4.8.1. 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  $< 1/1000$ ).

При применении комбинации дроспиренон + этинилэстрадиол сообщалось о следующих

нежелательных реакциях.

<b>Системно-органные классы</b>	<b>Часто</b> ≥1/100 до <1/10	<b>Нечасто</b> ≥1/1000 до < 1/100	<b>Редко</b> ≥1/10000 до <1/1000
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>			Реакции гиперчувствительности и Бронхиальная астма
<b>Психические нарушения</b>	Депрессивное настроение	Повышение либидо  Снижение либидо	
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	Головная боль		
<b>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</b>			Снижение слуха
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>	Мигрень	Повышение артериального давления  Снижение артериального давления	Венозная тромбоэмболия Артериальная тромбоэмболия*
<b>Желудочно-кишечные нарушения</b>	Боль в животе	Рвота  Тошнота	
<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 тромбэмболические осложнения объединяют следующие нозологические формы: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и тромбэмболия/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 холестаазом; 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 лекарственного 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.

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

0051 г. Ереван, пр. Комитаса 49/4

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»

220045 г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15

Отдел фармаконадзора

+375-17-242-00-29

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

<https://rceth.by>

Республика Казахстан: «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
010000 г. Нур-Султан, пр. Бауыржана Момышулы, 2/3  
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  
Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики»  
720044 г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25  
+ 996 312 21 92 88  
vigilance@pharm.kg  
<http://www.pharm.kg>

Российская Федерация: «Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения»  
109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1  
+7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30  
pharm@roszdravnadzor.gov.ru  
<https://roszdravnadzor.gov.ru>

#### **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

5.1.1. Фармакотерапевтическая группа: контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген)

Код АТХ: G03AA12.

### 5.1.2. 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**

Ядро таблетки:

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

Пленочная оболочка (Опадрай II белый Colorcon 85G18490):

поливиниловый спирт,  
титана диоксид,

Макрогол-3350,  
тальк,  
лецитин соевый.

#### **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 инструкцией по применению. 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

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

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Республика Казахстан*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК, 050008 г. Алматы, ул. Толе Би 187

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

Электронный адрес: info@richter.kz; pv@richter.kz

*Российская Федерация, Республика Беларусь, Республика Армения*

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Телефон: (495) 363-39-50

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru

*Кыргызская Республика*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике  
720005 Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1 "А",  
бизнес центр «Аврора», офис 703.

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

Телефон: +996312988116

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(000139)-(РГ-RU)

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

Дата первой регистрации: 16.02.2021

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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