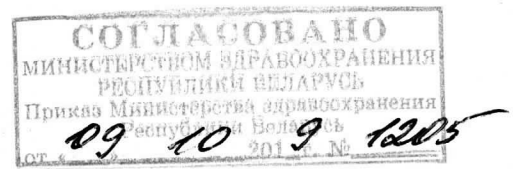


НД РБ
9153 - 2017



ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства
ЗОЭЛИ / ZOELY

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ЗОЭЛИ

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: номегэстрол и эстрадиол.

ОПИСАНИЕ

Таблетки с активным веществом, покрытые пленочной оболочкой: от белого до почти белого цвета, круглые, с нанесенным кодом «пе» на каждой стороне.

Таблетки плацебо, покрытые пленочной оболочкой: желтого цвета, круглые, с нанесенным кодом «р» на каждой стороне.

СОСТАВ

Каждая белая таблетка содержит:

активные вещества: 2,5 мг номегэстрола ацетата и 1,5 мг эстрадиола (в виде гемигидрата);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (E460), кросповидон (E1201), тальк (E553b), магния стеарат (E572), кремния диоксид коллоидный безводный, поливиниловый спирт (E1203), титана диоксид (E171), макрогол/ПЕГ 3350.

Каждая желтая таблетка содержит:

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (E460), кросповидон (E1201), тальк (E553b), магния стеарат (E572), кремния диоксид коллоидный безводный, поливиниловый спирт (E1203), титана диоксид (E171), макрогол/ПЕГ 3350, оксид железа желтый (E172), оксид железа черный (E172).

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Половые гормоны и модуляторы половой системы, прогестогены и эстрогены, фиксированные комбинации.

КОД АТХ: G03AA14.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Номегэстрола ацетат является высокоселективным прогестагеном, полученным из натурального стероидного гормона прогестерона. Номегэстрола ацетат обладает сильной аффинностью к рецепторам человеческого прогестерона, а также антигонадотропной активностью, антиэстрогенной активностью, обусловленной рецепторами прогестерона, умеренной антиандрогенной активностью, и не оказывает эстрогенного, андрогенного, глюкокортикоидного или минералокортикоидного действия.

Эстрогеном, входящим в состав препарата Зоэли, является 17β-эстрадиол. Это натуральный эстроген, идентичный эндогенному человеческому 17β-эстрадиолу (E2). Этот эстроген отличается от эстрогена этинилэстрадиола, который используется в других комбинированных пероральных контрацептивах по причине отсутствия этиниловой группы в 17-альфа позиции. При применении препарата Зоэли средние уровни E2 сопоставимы с уровнями E2 во время ранней фолликулярной и поздней лютеиновой фазы менструального цикла.

Контрацептивное действие препарата Зоэли основано на взаимодействии различных факторов, наиболее важные из которых проявляются как подавление овуляции и изменения цервикальной секреции.

Клиническая эффективность и безопасность

В двух рандомизированных, открытых исследованиях сравнения эффективности и безопасности более 3 200 женщин в возрасте от 18 до 50 лет принимали препарат Зоэли на протяжении 13 последовательных циклов и более 1 000 женщин принимали дроспиренон 3 мг / этинилэстрадиол 30 мкг (по схеме 21/7).

В группе препарата Зоэли сообщалось об увеличении массы тела у 8,6 % женщин (5,7 % в группе препарата сравнения), о патологическом кровотечении отмены (преимущественно об отсутствии кровотечения отмены) – у 10,5 % женщин (0,5 % в группе препарата сравнения), а также об акне сообщалось у 15,4 % женщин (7,9 % в группе препарата сравнения). Анализ возникновения акне на протяжении применения препарата Зоэли показал, что у большинства женщин (73,1 %) не наблюдалось изменений статуса акне при сравнении с исходным состоянием, а у 16,8 % женщин наблюдалось улучшение состояния акне и у 10,1 % – появление или ухудшение состояния акне.

В клиническом исследовании, проводившемся с применением препарата Зоэли в Европейском Союзе, Азии и Австралии, были получены следующие результаты индекса Пирла у женщин возрастной группы 18–35 лет:

- неэффективность метода: 0,40 (верхняя граница 95% доверительного интервала 1,03);
- неэффективность метода или неэффективность у потребителя: 0,38 (верхняя граница 95% доверительного интервала 0,97).

В клиническом исследовании, проводившемся с применением препарата Зоэли в США, Канаде и Латинской Америке, были получены следующие результаты индекса Пирла у женщин возрастной группы 18–35 лет:

- неэффективность метода: 1,22 (верхняя граница 95% доверительного интервала 2,18);
- неэффективность метода или неэффективность у потребителя: 1,16 (верхняя граница 95% доверительного интервала 2,08).

В рандомизированном открытом исследовании 32 женщины принимали препарат Зоэли на протяжении 6 циклов.

После прекращения применения препарата Зоэли возобновление овуляции происходит, в среднем, через 20,8 дней после приема последней таблетки; самая ранняя овуляция наблюдалась через 16 дней.

Фолиевая кислота является важным витамином на ранних сроках беременности. Уровни фолиевой кислоты в сыворотке крови оставались неизменными на протяжении и после прекращения применения препарата Зоэли в течение 6 последовательных циклов, при сравнении с исходными уровнями.

В рандомизированном открытом двухлетнем сравнительном исследовании женщины в возрасте от 21 до 35 лет принимали препарат Зоэли, что не сопровождалось клинически значащим влиянием на минеральную плотность кости.

Рандомизированное открытое сравнительное многоцентровое исследование проводилось для оценки влияния препарата Зоэли на гемостаз, липиды, углеводный обмен, функцию надпочечников и щитовидной железы, а также на андрогены. Шестидесять женщин в возрасте от 18 до 50 лет получали лечение препаратом Зоэли на протяжении 6 последовательных циклов. Переносимость глюкозы и чувствительность к инсулину оставались неизменными; не наблюдалось клинически значащего влияния на метаболизм липидов и гемостаз при применении препарата Зоэли. Препарат Зоэли повышал уровни белков-переносчиков ТСГ (тироксинсвязывающий глобулин) и КСГ (кортикоидсвязывающий глобулин) и индуцировал небольшое повышение ГСПГ (глобулин, связывающий половой гормон). Андрогенные показатели андростенедиона, ДЭАС (дегидроэпиандростерон-сульфата), общего и

свободного тестостерона были значительно снижены на протяжении применения препарата Зоэли.

Гистологическое исследование эндометрия проводилось в подгруппе женщин (n=32) в одном клиническом исследовании после 13 циклов лечения. Патологических результатов не было.

Дети

Нет данных относительно эффективности и безопасности у подростков в возрасте младше 18 лет. Имеющиеся данные по фармакокинетике представлены в разделе «Фармакокинетика».

Фармакокинетика

Номегэстрола ацетат

Всасывание. Номегэстрола ацетат при пероральном применении быстро абсорбируется.

Максимальная концентрация номегэстрола ацетата в плазме крови составляет около 7 нг/мл и достигается через 2 часа после разового применения. Абсолютная биодоступность номегэстрола ацетата после приема разовой дозы составляет 63 %. Не наблюдалось клинически значащего влияния приема пищи на биодоступность номегэстрола ацетата.

Распределение. Номегэстрола ацетат экстенсивно связывается с белками (97–98 %), но не связывается с ГСПГ или КСГ. Видимый объем распределения номегэстрола ацетата в равновесном состоянии составляет $1\ 645 \pm 576$ литров.

Метаболизм. Номегэстрола ацетат метаболизируется до нескольких неактивных гидроксилированных метаболитов при участии печеночных ферментов цитохрома P450, главным образом CYP3A4 и CYP3A5, с возможным содействием CYP2C19 и CYP2C8. Номегэстрола ацетат и его гидроксилированные метаболиты подвергаются 2-й фазе экстенсивного метаболизма с образованием глюкуронид- и сульфат-конъюгатов. Видимый клиренс при равновесном состоянии составляет 26 л/час.

Выведение. Период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 46 часов (в диапазоне от 28 до 83 часов) при равновесном состоянии. Период полувыведения метаболитов не установлен.

Номегэстрола ацетат выводится с мочой и калом. Приблизительно 80 % принятой дозы выводится с мочой и калом на протяжении 4 дней. Выведение номегэстрола ацетата является практически полным через 10 дней, препарат выводится в большем количестве с калом, чем с мочой.

Линейность. Пропорциональность дозы наблюдается при диапазоне доз от 0,625 до 5 мг (определялось у фертильных женщин и в период постменопаузы).

Равновесные состояния. ГСПГ не влияет на фармакокинетику номегэстрола ацетата. Равновесное состояние достигается через 5 дней. Максимальная концентрация номегэстрола ацетата в плазме крови составляет около 12 нг/мл и достигается через 1,5 часа после приема дозы. Средняя концентрация в плазме крови при равновесном состоянии составляет 4 нг/мл.

Взаимодействия с другими препаратами. Номегэстрола ацетат *in vitro* не оказывает заметной индукции или ингибиции каких-либо ферментов системы цитохрома P450, а также не проявляет клинически значащего взаимодействия с переносчиком Р-гликопротеина.

Эстрадиол (E2)

Всасывание. Эстрадиол подвергается существенному пресистемному метаболизму после перорального приема. Абсолютная биодоступность составляет приблизительно 1 %. Не наблюдалось клинически значащего влияния приема пищи на биодоступность эстрадиола.

Распределение. Распределение экзогенного и эндогенного эстрадиола аналогичное. Эстрогены широко распределяются в тканях организма и, как правило, в наибольших концентрациях – в органах-мишенях половых гормонов. Эстрадиол циркулирует в крови в связанном состоянии с ГСПГ (37 %) и альбумином (61 %), и только 1–2 % – в несвязанном состоянии.

Метаболизм. Экзогенный эстрадиол после перорального применения экстенсивно метаболизируется. Метаболизм экзогенного и эндогенного эстрадиола аналогичный. В кишечнике и печени эстрадиол быстро превращается в несколько метаболитов, главным

образом в эстрон, которые впоследствии конъюгируются и подвергаются печёчно-кишечной циркуляции.

Существует динамическое равновесие между эстрадиолом, эстроном и эстронсульфатом, являющееся следствием активности различных ферментов, включая эстрадиол-дегидрогеназы, сульфотрансферазы и арилсульфатазы. Окисление эстрона и эстрадиола происходит при участии ферментов цитохрома P450, главным образом CYP1A2, CYP1A2 (внепеченочный), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 и CYP2C9.

Выведение. Эстрадиол быстро выводится из циркулирующей крови. Вследствие метаболизма и печёчно-кишечной циркуляции в крови присутствуют крупные соединения эстрогенсульфатов и глюкурониды. Это приводит к высокой вариабельности периода полувыведения эстрадиола, скорректированного по исходному, который составляет $3,6 \pm 1,5$ часа после внутривенного введения.

Равновесные состояния. Максимальная концентрация эстрадиола в сыворотке крови составляет около 90 пг/мл и достигается через 6 часов после применения дозы. Средняя концентрация в сыворотке крови составляет 50 пг/мл; такие уровни эстрадиола соответствуют ранней и поздней фазе менструального цикла у женщины.

Отдельные группы

Дети. Фармакокинетика номегэстрола ацетата (основная цель) после разового перорального применения препарата Зоэли здоровыми девушками-подростками, у которых наступило менархе, и взрослыми женщинами была аналогичной. Экспозиция эстрадиола (вторичная цель) у подростков была аналогичной таковой у взрослых на протяжении первых 24 часов и более низкой через 24 часа. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

Влияние при нарушении функции почек. Не проводились исследования для оценки влияния заболеваний почек на фармакокинетику препарата Зоэли.

Влияние при нарушении функции печени. Не проводились исследования для оценки влияния заболеваний печени на фармакокинетику препарата Зоэли. Однако стероидные гормоны могут слабо метаболизироваться у женщин с нарушениями функции печени.

Этнические группы. Формальные исследования для оценки фармакокинетики в этнических группах не проводились.

Доклинические данные по безопасности

В исследованиях токсичности повторных доз эстрадиола, номегэстрола ацетата или их комбинации наблюдались ожидаемые эстрогенные и гестагенные эффекты. Исследования репродуктивной токсичности с применением этой комбинации продемонстрировали фетотоксичность, что согласуется с воздействием эстрадиола.

Исследования генотоксичности и канцерогенности этой комбинации препаратов не проводились. Номегэстрола ацетат не является генотоксичным.

Однако следует помнить о том, что половые стероидные гормоны могут активировать рост определенных гормонозависимых тканей и опухолей.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Средство контрацепции для перорального применения.

Принимая решение о назначении препарата Зоэли следует учитывать индивидуальные факторы риска у каждой женщины на настоящий момент, особенно относительно развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), а также сравнить риск развития ВТЭ при применении препарата Зоэли и других комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Дозировка

По 1 таблетке в сутки, ежедневно на протяжении 28 последовательных дней. Каждая

упаковка начинается с 24 белых таблеток с активными веществами, за которыми следуют 4 желтых таблетки плацебо. Следующую упаковку начинают непосредственно после окончания использованной, без перерыва в ежедневном применении и независимо от появления или отсутствия кровотечения отмены. Как правило, кровотечение отмены начинается через 2–3 дня после приема последней белой таблетки и может еще продолжаться, когда начата следующая упаковка (см. раздел «Меры предосторожности. Контроль цикла»).

Отдельные группы

Нарушение функции почек

Хотя нет данных относительно пациентов с нарушениями функции почек, маловероятно, что такие состояния будут влиять на выведение номегэстрола ацетата и эстрадиола.

Нарушение функции печени

Не проводились клинические исследования с участием пациентов с нарушениями функции печени. Поскольку у пациенток с тяжелыми формами заболевания печени метаболизм стероидных гормонов может ухудшаться, таким женщинам не показано применение препарата Зоэли до тех пор, пока показатели функции печени не нормализуются (см. раздел «Противопоказания»).

Способ применения

Для перорального применения.

Как принимать препарат Зоэли

Таблетки следует принимать каждый день, приблизительно в одно и то же время, независимо от приема пищи. Таблетки следует запивать водой, а извлекать из блистера согласно указанному на нем порядку. Прилагаются стикеры, на которых промаркированы 7 дней недели. Женщина должна выбрать стикер, который начинается с того дня, в который она начала принимать таблетки, и приклеить его на блистер.

Как начинать применение препарата Зоэли

Если никакое гормональное противозачаточное средство не использовалось (в предыдущем месяце)

Применение таблеток следует начинать в первый день цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения). При этом нет необходимости в применении дополнительных методов контрацепции. Также, можно начать прием препарата на 2–5 день менструального цикла, но в этом случае необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток белого цвета из первой упаковки (см. Рисунок 1).

При переходе от других комбинированных гормональных контрацептивов (комбинированных пероральных контрацептивов (КПК), вагинального кольца или трансдермального пластыря)

Желательно начинать применение препарата Зоэли на следующий день после того, как принята последняя действующая таблетка (последняя таблетка, содержащая активные вещества) из упаковки предыдущего препарата КПК, но не позже, чем на следующий день после обычного интервала без приема таблеток или приема таблеток плацебо предыдущего препарата КПК. Если ранее использовалось вагинальное кольцо или трансдермальный пластырь, прием препарата Зоэли предпочтительно начинать в день удаления кольца/пластыря, но не позже того дня, на который была запланирована замена кольца/пластыря.

При переходе с применения только прогестогена (мини-пили, имплантаты, инъекции) или с гормонсодержащих внутриматочных систем (ВМС)

Прием мини-пили можно прекратить в любой день, а на следующий день необходимо начать прием препарата Зоэли. Имплантат или ВМС можно удалить в любой день и в тот же день следует начать прием препарата Зоэли. При переходе от применения инъекционного прогестогена, применение препарата Зоэли необходимо начинать в день, в который бы

выполнялась следующая запланированная инъекция. Во всех этих случаях женщинам следует рекомендовать использовать дополнительный барьерный метод контрацепции на протяжении 7 дней непрерывного применения белых активных таблеток.

После преждевременного прекращения беременности в первом триместре

Прием препарата можно начинать непосредственно после аборта. При этом нет необходимости в применении дополнительных методов контрацепции.

После родов или преждевременного прекращения беременности во втором триместре

Применение препарата следует начинать на 21–28-й день после родов или преждевременного прекращения беременности во втором триместре. Если прием препарата начат позже, женщине следует рекомендовать использовать дополнительный барьерный метод контрацепции на протяжении первых 7 дней непрерывного применения белых действующих таблеток. В случае, если половой контакт уже произошел, беременность следует исключить до фактического начала использования КПК, или женщина должна ждать наступления первого менструального периода. При кормлении грудью см. раздел «Применение в период беременности и кормления грудью».

При возобновлении применения препарата Зоэли в послеродовом периоде следует принимать во внимание повышенный риск возникновения венозной тромбозии (ВТЭ) (см. раздел «Меры предосторожности»).

Прием пропущенных таблеток

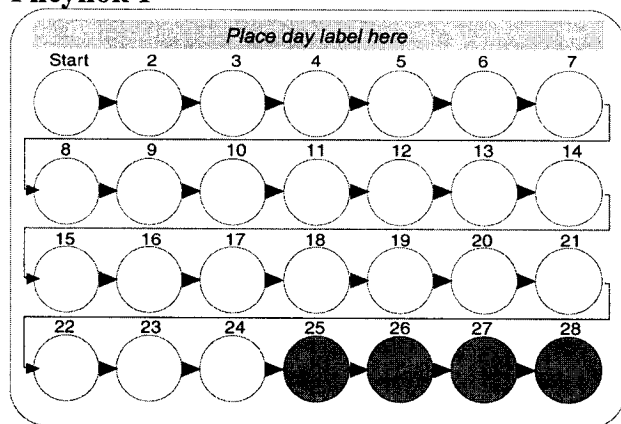
Следующие рекомендации касаются только пропуска приема белых активных таблеток:

Если прошло **менее 24 часов** с момента пропуска приема активной таблетки, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна принять пропущенную таблетку как можно скорее, а следующую противозачаточную таблетку – в обычное время.

Если прошло **более 24 часов** с момента пропуска приема активной таблетки, контрацептивная защита может быть снижена. При пропуске приема таблеток следует руководствоваться следующими двумя основными правилами:

- 7 дней непрерывного приема белых активных таблеток требуются для достижения адекватного подавления функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы;
- чем больше белых активных таблеток пропущено, и чем ближе они к 4 желтым таблеткам плацебо, тем выше риск наступления беременности.

Рисунок 1



Дни 1–7

Женщина должна принять последнюю пропущенную белую таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух противозачаточных таблеток одновременно. В дальнейшем таблетки следует принимать в обычное время. Кроме того, следует использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней непрерывного применения

белых таблеток. Если половой контакт имел место в течение предшествующих 7 дней, следует рассмотреть вопрос о возможном наступлении беременности.

Дни 8–17

Женщина должна принять последнюю пропущенную белую таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух противозачаточных таблеток одновременно. В дальнейшем таблетки следует принимать в обычное время. При условии, что женщина правильно принимала таблетки на протяжении 7 предшествующих дней перед пропуском 1 таблетки, нет необходимости в дополнительных методах контрацепции. Однако, если женщина пропустила прием более 1 таблетки, дополнительный метод контрацепции следует использовать в течение 7 дней непрерывного применения белых таблеток.

Дни 18–24

Риск снижения надежности контрацепции неизбежен, поскольку далее следует фаза приема желтых таблеток плацебо. Однако сниженная противозачаточная защита все еще может быть предотвращена путем коррекции схемы применения таблеток. Придерживаясь одной из двух схем приема препарата, нет необходимости в дополнительных мерах контрацепции, при условии, что на протяжении 7 дней до пропуска 1 таблетки женщина правильно принимала препарат. В противном случае ей следует придерживаться первой из двух схем препарата и применять дополнительные меры контрацепции на протяжении последующих 7 дней.

1. Женщина должна принять последнюю пропущенную белую таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух противозачаточных таблеток одновременно. 4 таблетки плацебо из последнего ряда следует выбросить и сразу же начать применение новой упаковки препарата. Маловероятно, что у женщины начнется кровотечение отмены до того, как она закончит принимать активные таблетки второй упаковки, но у нее могут наблюдаться мажущие прорывные маточные кровотечения или кровянистые выделения в период без приема таблеток.
2. Женщина также может прекратить прием активных таблеток из имеющейся упаковки, и на протяжении (максимум) 3-х дней принимать таблетки плацебо из последнего ряда. Затем принять не более 4-х активных таблеток и перейти к применению таблеток новой упаковки.

Если женщина пропустила прием таблеток и наступило кровотечение отмены во время приема таблеток плацебо, следует рассмотреть вопрос о наступлении беременности.

Обратите внимание: если женщина не помнит точное количество или цвет пропущенных таблеток, и непонятно какой рекомендации нужно следовать, следует использовать барьерный метод контрацепции в течение 7 дней непрерывного применения белых таблеток.

Пропущен прием желтых таблеток плацебо

Контрацептивная защита не снижается. Желтые таблетки из последнего (четвертого) ряда блистера можно не принимать во внимание. Однако пропущенные таблетки следует выбросить, чтобы избежать непреднамеренного продления фазы приема таблеток плацебо.

Рекомендации в случае нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта

В случае тяжелых нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (например, рвота или диарея), всасывание активных веществ может быть неполным, поэтому следует использовать дополнительные методы контрацепции.

Если у женщины была рвота в пределах 3–4 часов после приема белой таблетки, следует считать, что таблетка не была принята, и новую таблетку необходимо принять как можно скорее. Новую таблетку необходимо принять на протяжении 24 часов после обычного времени приема препарата, если возможно. Следующую таблетку необходимо принять в обычное время. Если после приема последней таблетки прошло более 24 часов, смотрите раздел «Способ применения и дозировка. Прием пропущенных таблеток» относительно действий при пропуске приема таблеток (если применимо). Если женщина не хочет изменять нормальный режим приема таблеток, она должна принять дополнительную белую таблетку

(или несколько таблеток) из другой упаковки этого препарата.

Как перенести день начала менструации или отсрочить начало менструации

Для того, чтобы отсрочить начало менструации, женщина должна продолжить прием противозачаточных таблеток из новой упаковки препарата Зоэли, не принимая желтые таблетки плацебо из текущей упаковки. Таблетки можно принимать так долго, как желает женщина, до тех пор, пока вторая упаковка белых активных таблеток не закончится. Регулярный прием препарата Зоэли возобновляют после того, как приняты желтые таблетки плацебо из второй упаковки. На фоне приема противозачаточных таблеток из второй упаковки у женщины могут отмечаться прорывные кровотечения или кровянистые выделения.

Чтобы перенести день начала менструации на другой день недели, женщине следует рекомендовать укоротить приближающуюся фазу приема желтых таблеток плацебо (максимальная длительность – 4 дня). Чем короче интервал, тем выше риск того, что у нее не будет кровотечения отмены и в дальнейшем будут прорывные кровотечения и кровянистые выделения во время приема следующей упаковки препарата (так же как в случае отсрочивания начала менструации).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Краткая характеристика профиля безопасности

Для оценки безопасности препарата Зоэли было проведено семь многоцентровых клинических исследований продолжительностью до 2 лет. В общем, были зарегистрированы и приняли участие 3 490 женщин в возрасте от 18 до 50 лет; количество циклов – 35 028.

Перечень побочных реакций в виде таблицы

Ниже указаны побочные реакции, возможно связанные с применением препарата, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований и постмаркетингового применения препарата Зоэли.

Все побочные реакции указаны согласно классам систем органов и частоте: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Класс систем органов	Побочные реакции, согласно терминам MedDRA ¹			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны метаболизма и питания			усиление аппетита, задержка жидкости	снижение аппетита
Нарушения со стороны психики		снижение либидо, депрессия/ угнетенное настроение, изменение настроения		усиление либидо
Нарушения со стороны нервной системы		головная боль, мигрень		нарушение внимания, инсульт, преходящее ишемическое нарушение мозгового кровообращения

Нарушения со стороны органов зрения				непереносимость контактных линз/сухость глаз
Нарушения со стороны сосудистой системы			приливы жара	венозная тромбоэмболия
Нарушения со стороны ЖКТ		тошнота	вздутие живота	сухость во рту
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы				желчекаменная болезнь, холецистит
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	акне ²		гипергидроз, алопеция, зуд, сухость кожи, себорея	хлоазма, гипертрихоз
Нарушения со стороны мышечной и соединительной ткани			чувство тяжести	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	патологическое кровотечение отмены	метроррагия, меноррагия, боль в молочных железах, боль в тазу	гипоменоррея, припухлость молочных желез, галакторея, маточные спазмы, предменструальный синдром, образование в молочной железе, диспареуния, вульвовагинальная сухость	запах из влагалища, ощущение дискомфорта в области вульвы и влагалища
Нарушения общего состояния и связанные со способом применения препарата			раздражительность, отеки	чувство голода
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований		увеличение массы тела	повышение уровня ферментов печени	

¹ Указаны наиболее соответствующие термины MedDRA (редакция 13.1) для описания определенной побочной реакции. Синонимы или связанные состояния не указаны, но должны приниматься во внимание.

² Акне – это скорее запрошенная, чем спонтанно сообщавшаяся реакция, которая оценивалась во

время каждого визита в ходе исследования.

Помимо вышеуказанных побочных реакций, сообщалось о реакциях гиперчувствительности у женщин, принимавших препарат Зоэли (частота неизвестна).

Описание отдельных побочных реакций

Повышенный риск артериальных и венозных тромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инфаркт миокарда, инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, тромбоз вен, эмболия легочных сосудов, наблюдались у женщин при применении КПК; эти реакции более подробно рассматриваются в разделе «Меры предосторожности».

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) не следует принимать при состояниях, перечисленных ниже. Поскольку на настоящее время нет эпидемиологических данных относительно КПК, содержащих 17 β -эстрадиол, при назначении препарата Зоэли придерживаются противопоказаний, касающихся КГК, содержащих этинилэстрадиол. Если любое из указанных ниже состояний впервые возникает во время использования Зоэли, следует немедленно прекратить применение препарата.

- Венозный тромбоэмболизм (ВТЭ) или риск его развития:
 - венозный тромбоэмболизм в настоящее время (применение антикоагулянтов) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен или эмболия легочных сосудов);
 - известная наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию венозного тромбоэмболизма, например, резистентность к активированному протеину С (включая фактор V Ляйдена), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S;
 - серьезное хирургическое вмешательство с длительным периодом иммобилизации (см. раздел «Меры предосторожности»);
 - высокий риск развития венозного тромбоэмболизма по причине наличия множественных факторов риска (см. раздел «Меры предосторожности»).
- Артериальный тромбоэмболизм (АТЭ) или риск его развития:
 - артериальный тромбоэмболизм в настоящее время, в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или продромальные состояния (например, стенокардия);
 - цереброваскулярное заболевание – инсульт в настоящее время или в анамнезе, или продромальное состояние (например, преходящее ишемическое нарушение мозгового кровообращения);
 - известная наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию артериального тромбоэмболизма, например, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);
 - в анамнезе – мигрень с очаговыми неврологическими симптомами;
 - высокий риск развития артериального тромбоэмболизма по причине наличия множественных факторов риска (см. раздел «Меры предосторожности») или наличие одного из следующих серьезных факторов риска: сахарный диабет с поражением сосудов, тяжелая форма артериальной гипертензии, тяжелая форма дислипидемии.
- Панкреатит, в том числе в анамнезе, в сочетании с тяжелой гипертриглицеридемией.
- Тяжелые заболевания печени (в настоящее время или в анамнезе), до нормализации показателей функции печени.
- Опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные).

- Диагностированные или подозреваемые злокачественные новообразования половых органов или молочных желез, зависящие от половых стероидных гормонов;
- Вагинальное кровотечение неустановленной этиологии.
- Гиперчувствительность к действующим веществам или любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»).
- Беременность (в том числе предполагаемая).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Женщины применяли многократные дозы препарата Зоэли, превышавшие в 5 раз суточную дозу, а также номегэстрола ацетат в разовых дозах, превышавших в 40 раз суточную дозу, что не сопровождалось проблемами, связанными с безопасностью.

Исходя из данных общего опыта применения КПК, возможно возникновение следующих симптомов: тошнота, рвота и (у молодых девушек) слабое вагинальное кровотечение. Антидота нет. Лечение передозировки должно быть симптоматическим.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Предупреждения

При наличии каких-либо состояний или факторов риска, указанных ниже, следует обсудить с женщиной целесообразность применения препарата Зоэли.

В случае ухудшения или первых проявлений этих состояний или факторов риска, женщина должна обратиться к своему лечащему врачу. Врач должен решить следует ли отменить применение препарата Зоэли. Вся информация, представленная ниже, это эпидемиологические данные, полученные относительно комбинированных гормональных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол. В состав препарата Зоэли входит 17β-эстрадиол. Поскольку до настоящего времени нет эпидемиологических данных относительно комбинированных гормональных контрацептивов, содержащих 17β-эстрадиол, эти меры предосторожности рассматриваются как применимые при использовании препарата Зоэли.

Риск возникновения венозного тромбоза (ВТЭ)

Применение какого-либо комбинированного гормонального контрацептива повышает риск развития венозной тромбозии по сравнению с непроведением такой терапии. **Препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциированы с более низким риском развития ВТЭ. В настоящее время неизвестно о сопоставимости рисков при применении препарата Зоэли и этих препаратов. Решение о применении любого препарата, отличного от имеющего более низкий риск развития ВТЭ, должно приниматься только после обсуждения с женщиной, чтобы гарантировать понимание: рисков развития ВТЭ при применении КГК, как имеющиеся у нее факторы риска влияют на данный риск и что риск ВТЭ выше на протяжении первого года применения препарата. Также есть некоторые доказательства, что риск повышается при возобновлении применения КГК после перерыва длительностью 4 недели и более.**

- Среди женщин, не применяющих КГК и не беременных, приблизительно у 2 из 10 000 человек будет развиваться ВТЭ на протяжении 1 года. Однако риск может быть намного выше, в зависимости от основных факторов риска у женщины (см. ниже).
- Эпидемиологические исследования с участием женщин, применяющих низкодозовые (<50 мкг этинилэстрадиола) комбинированные гормональные контрацептивы, показали, что у 6–12 из 10 000 женщин будет развиваться ВТЭ через 1 год.
- Установлено, что приблизительно у 6¹ из 10 000 женщин, применяющих левоноргестрел-содержащие КГК, через 1 год будет развиваться ВТЭ.

¹ Средний показатель составляет 5–7 на 10 000 женщин-лет, исходя из относительного риска для КГК, содержащих левоноргестрел, по сравнению с примерно 2,3 – 3,6 у не получающих такие препараты.

- На данное время неизвестно насколько риск ВТЭ при применении КГК, содержащих номегестрол, сопоставим с риском при применении низкодозовых левоноргестрел-содержащих КГК.
- Количество случаев ВТЭ в год при применении низкодозовых КГК меньше, чем ожидаемое количество случаев у женщин в период беременности или в послеродовой период.
- ВТЭ может быть в фатальным в 1–2% случаев.
- Крайне редко сообщалось о тромбозе других сосудов (печеночных, брыжеечных, почечных или сетчаточных вен и артерий) у женщин, применяющих КГК.

Факторы риска развития ВТЭ

Риск возникновения венозных тромбоэмболических осложнений у женщин, принимающих КГК, может существенно повышаться у женщин с дополнительными факторами риска, особенно при множественных факторах риска (см. таблицу).

Препарат Зоэли противопоказан женщинам с множественными факторами риска, которые приводят к высокому риску развития венозного тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). Если у женщины более одного фактора риска, возможно, что повышение риска выше, чем сумма индивидуальных рисков, – в этом случае следует рассмотреть общий риск развития ВТЭ. Если соотношение преимуществ и риска негативное, КГК назначать не следует (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица: Факторы риска развития ВТЭ

Фактор риска	Комментарий
Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м ²).	Риск существенно повышается при повышении ИМТ. Особенно важно это учитывать при наличии других факторов риска.
Длительная иммобилизация, обширное хирургическое вмешательство, любое хирургическое вмешательство на ногах или в полости таза, нейрохирургия или обширная травма. Примечание: временная иммобилизация, включая авиаперелет длительностью более 4 часов, также может быть фактором риска развития ВТЭ, особенно у женщин с другими факторами риска.	В этих ситуациях рекомендовано прекратить применение таблеток (в случае плановой операции – как минимум за 4 недели до ее проведения) и не возобновлять ранее, чем через 2 недели после полного восстановления подвижности. Чтобы избежать незапланированной беременности следует использовать другой метод контрацепции. Если препарат Зоэли не был отменен заранее, следует рассмотреть вопрос о назначении антитромботического лечения.
Положительный семейный анамнез (венозная тромбоэмболия у брата, сестры или родителя, особенно в относительно взрослом возрасте, например в возрасте до 50 лет).	Если подозревается врожденная предрасположенность, женщину следует направить на консультацию к специалисту перед тем, как принять решение о применении какого-либо КГК.
Другие медицинские состояния, связанные с ВТЭ.	Рак, системная красная волчанка, гемолитический уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.
Увеличение возраста.	Особенно старше 35 лет.

- Нет единого мнения о возможной роли варикоза вен и тромбофлебита поверхностных вен в возникновении или прогрессировании венозного тромбоза.

- Следует учитывать риск развития тромбоэмболии у беременных, особенно на протяжении 6 недель послеродового периода (см. раздел «Применение в период беременности и кормления грудью» относительно соответствующей информации).

Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и эмболия легочных сосудов)

В случае возникновения симптомов женщина должна немедленно обратиться к врачу и сообщить, что она принимает КГК.

Симптомы тромбоза глубоких вен могут включать:

- односторонний отек ног и/или стоп, или по ходу вены на ноге;
- боль или болезненность в ноге, которые чувствуются только при стоянии или ходьбе;
- более выраженное чувство тепла в пораженной ноге; покраснение или изменение цвета кожи на ноге.

Симптомы эмболии сосудов легких могут включать:

- внезапная одышка или быстрое дыхание;
- внезапное покашливание, которое может сопровождаться кровохарканьем;
- острая боль в грудной клетке;
- сильное головокружение;
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

Некоторые из этих симптомов (например «одышка», «покашливание») являются неспецифическими и могут быть неправильно интерпретированы как часто возникающие и менее тяжелые проявления (например, при инфекции респираторного тракта).

Другие признаки окклюзии сосудов могут включать: внезапную боль, отечность и голубоватый цвет кожи конечности.

Если окклюзия происходит в сосудах глаза, симптомы могут варьировать от болезненной нечеткости зрения с прогрессированием до потери зрения. Иногда потеря зрения может наступить практически внезапно.

Риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЭ)

Эпидемиологические исследования показали связь применения КГК с повышенным риском развития артериальной тромбоэмболии (инфаркта миокарда) или нарушения мозгового кровообращения (например, преходящее ишемическое нарушение мозгового кровообращения, инсульт). Артериальные тромбоэмболические осложнения могут быть фатальными.

Факторы риска развития АТЭ

Риск возникновения артериальных тромбоэмболических осложнений или нарушения мозгового кровообращения при применении КГК повышается у женщин с факторами риска (см. таблицу). Препарат Зоэли противопоказан женщинам с одним серьезным или множественными факторами риска развития АТЭ, которые приводят к высокому риску развития артериального тромбоза. Если у женщины более одного фактора риска, возможно, что повышение риска выше, чем сумма индивидуальных рисков, – в этом случае следует рассмотреть общий риск развития АТЭ. Если соотношение преимуществ и риска негативное, КГК назначать не следует (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица: Факторы риска развития АТЭ

Факторы риска	Комментарий
Увеличение возраста.	Особенно старше 35 лет.
Курение.	Женщине следует рекомендовать не курить, если она желает применять КГК. Женщинам в возрасте старше 35 лет, которые продолжают курить, следует настойчиво рекомендовать другой метод контрацепции.
Артериальная гипертензия.	

Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м ²).	Риск существенно повышается при повышении ИМТ. Особенно важно это учитывать при наличии других факторов риска.
Положительный семейный анамнез (артериальная тромбоэмболия у брата, сестры или родителя, особенно в относительно взрослом возрасте, например в возрасте до 50 лет).	Если подозревается врожденная предрасположенность, женщину следует направить на консультацию к специалисту перед тем, как принять решение о применении какого-либо КГК.
Мигрень.	Повышение частоты или тяжести мигрени в период применения КГК (что может являться продромальным признаком нарушения мозгового кровообращения) может быть причиной для немедленной отмены препарата.
Другие медицинские состояния, ассоциированные с побочными реакциями со стороны сосудов.	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, заболевание клапанов сердца и фибрилляция предсердий, дислиппротеинемия, системная красная волчанка.

Симптомы АТЭ

В случае возникновения симптомов женщина должна немедленно обратиться к врачу и сообщить, что она принимает КГК.

Симптомы нарушения мозгового кровообращения могут включать:

- внезапное онемение или слабость в области лица, руке или ноге, особенно на одной стороне тела;
- внезапное нарушение ходьбы, головокружение, потеря равновесия или координации движений;
- внезапная спутанность сознания, затруднение речи или понимания;
- внезапное нарушение зрения в одном или обоих глазах;
- внезапная, интенсивная или длительная головная боль без видимой причины;
- потеря сознания или обморок с/без судорог.

Преходящие симптомы указывают на транзиторное ишемическое нарушение мозгового кровообращения.

Симптомы инфаркта миокарда могут включать:

- боль, дискомфорт, чувство давления, тяжести, ощущение сжатости или переполнения в грудной клетке, руке или ниже грудины;
- дискомфорт, иррадиирующий в спину, челюсть, горло, руку, желудок;
- чувство сытости, расстройство пищеварения или поперхивание;
- повышенная потливость, тошнота, рвота или головокружение;
- чрезвычайная слабость, тревожность, одышка;
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

Опухоли

- В нескольких эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития рака шейки матки у женщин, длительное время применяющих КПК (>5 лет), но остаются противоречия относительно роли смешанного влияния сексуального поведения и других факторов, таких как вирус папилломы человека (HPV). Нет эпидемиологических данных о риске развития рака шейки матки у женщин, применяющих препарат Зоэли.
- При применении высокодозированных КПК (50 мкг этинилэстрадиола) риск рака эндометрия и яичников снижен. Относится ли это также к комбинированным пероральным контрацептивам, содержащим 17β-эстрадиол, еще не подтверждено.
- При мета-анализе 54 эпидемиологических исследований установлено, что существует

несколько повышенный относительный риск (ОР=1,24) диагностирования рака молочной железы у женщин, которые в настоящее время принимают комбинированные пероральные контрацептивы. Повышенный риск постепенно снижается на протяжении 10 лет после отмены комбинированного перорального контрацептива. Рак молочной железы возникает редко у женщин моложе 40 лет, превышающее количество диагнозов рака молочной железы у женщин, которые применяют или применяли ранее комбинированные пероральные контрацептивы, является низким при сравнении с общим риском возникновения рака молочной железы. Рак молочной железы, диагностированный у женщин, когда-либо применявших такие препараты, имеет тенденцию быть менее прогрессирующим клинически, чем рак, диагностированный у женщин, никогда не применявших эти препараты.

- В другом эпидемиологическом исследовании 1,8 миллиона датских женщин, которое длилось в среднем 10,9 лет, зарегистрированный ОР рака молочной железы среди пользователей КПК увеличился с более длительной продолжительностью использования по сравнению с женщинами, которые никогда не использовали КПК (общий показатель ОР = 1,19, ОР варьировался от 1,17 при использовании в течение от 1 до менее 5 лет, до 1,46 при более 10 лет использования). Сообщаемая абсолютная разница в рисках (количество случаев рака молочной железы среди пациентов никогда не использовавших КПК, по сравнению с текущими и недавними пользователями КПК) было небольшим: 13 на 100 000 женщин-лет.
- Эпидемиологические исследования не дают доказательств причинно-следственной связи. Наблюдаемая картина повышенного риска может быть связана с ранним диагнозом рака молочной железы у пользователей КПК, биологическими эффектами КПК или их сочетанием.
- В редких случаях сообщалось о доброкачественных опухолях печени и, еще реже, о злокачественных опухолях печени у женщин, применявших комбинированные пероральные контрацептивы. В отдельных случаях эти опухоли приводили к возникновению внутрибрюшных кровотечений, угрожающих жизни. Поэтому опухоль печени необходимо рассматривать при дифференциальной диагностике, когда у женщины, принимающей комбинированные пероральные контрацептивы, возникает сильная боль в верхней части живота, увеличение печени или признаки внутрибрюшного кровотечения.

Гепатит С

- Во время клинических исследований при применении комбинации препаратов от вируса Гепатита С (HCV) омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром или без него повышение уровня АЛТ в пять раз больше верхней границы нормы (ULN) наблюдалось значительно чаще у женщин, принимающих этинилэстрадиол-содержащие препараты, такие как КПК. Женщины, которые применяют препараты, содержащие другие эстрогены, кроме этинилэстрадиола, такие как эстрадиол, имели уровень АЛТ аналогичный тому, который наблюдается у женщин, не принимающих эстрогены. Однако из-за ограниченного числа женщин, принимающих другие эстрогены, необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с комбинацией препаратов омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром или без него (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

Другие состояния

- У женщин с гипертриглицеридемией, или наличием такого состояния в семейном анамнезе, может быть повышен риск развития панкреатита при применении КПК.
- Хотя сообщалось о небольшом повышении артериального давления у многих женщин, применяющих КПК, клинически значащие повышения наблюдались редко.

Взаимосвязь между применением КПК и клинической артериальной гипертензией не установлена. Однако, если во время применения КПК возникает стойкая клинически значащая гипертензия, целесообразно прекратить применение таблеток и провести лечение артериальной гипертензии. Если считается целесообразным, применение КПК может быть возобновлено, когда показатели нормального артериального давления будут достигнуты при проведении антигипертензивной терапии.

- О возникновении или ухудшении следующих состояний сообщалось при беременности и применении КПК, но данные о связи с применением КПК неубедительны: желтуха и/или зуд вследствие холестаза; формирование желчных камней; порфирия; системная красная волчанка; гемолитический уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха вследствие отосклероза.
- У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут индуцировать или обострять симптомы ангионевротического отека.
- При острых или хронических нарушениях функции печени может быть необходимым прекращение применения КПК на время, пока показатели функции печени не нормализуются. Рецидив холестатической желтухи, которая возникла впервые в период беременности или предыдущего применения половых стероидов, требует прекращения применения комбинированного перорального контрацептива.
- Хотя комбинированные пероральные контрацептивы могут влиять на периферическую резистентность к инсулину и переносимость глюкозы, нет оснований для изменения схемы лечения у больных диабетом, применяющих низкодозовые КПК (содержащие <math><0,05</math> мг этинилэстрадиола). Однако состояние женщин с сахарным диабетом следует тщательно наблюдать во время применения КПК, особенно в первые месяцы терапии.
- Болезнь Крона, язвенные колиты и ухудшение течения депрессии ассоциировано с применением КПК.
- Иногда может возникать хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщины со склонностью к хлоазме должны избегать воздействия солнечных и ультрафиолетовых лучей во время применения КПК.
- Пациентки с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или мальабсорбция глюкозы-галактозы, не должны принимать этот препарат.

Медицинское обследование/консультация

Перед началом или возобновлением применения препарата Зоэли следует полностью ознакомиться с медицинским анамнезом (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Следует измерить артериальное давление и провести врачебный осмотр с учетом противопоказаний и мер предосторожности (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»). Важно обратить внимание женщины на информацию о венозном и артериальном тромбозе, включая риск при применении препарата Зоэли и других КПК, о симптомах ВТЭ и АТЭ, известных факторах риска, а также сообщить, что делать в случае подозрения возникновения тромбоза.

Женщине также необходимо указать на необходимость внимательно перечитать инструкцию по применению и придерживаться рекомендаций. Частота и характер дальнейшего периодического контроля должны зависеть от установленных практических нормативов и быть индивидуально подобранными для каждой женщины.

Женщине следует напомнить, что пероральные контрацептивы не защищают от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность комбинированных пероральных контрацептивов может снижаться, если, например, пропущен прием таблеток (см. раздел «Способ применения и дозировка»), возникают нарушения со стороны ЖКТ в период приема действующих таблеток (см. раздел

«Способ применения и дозировка») или одновременно применяются другие лекарственные средства, которые снижают концентрацию номегэстрола ацетата в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Контроль цикла

При применении КПК могут возникать нерегулярные кровотечения (кровянистые выделения или кровотечение прорыва), особенно на протяжении первых месяцев применения. Поэтому оценка любого нерегулярного кровотечения является значащей только после интервала адаптации, составляющего приблизительно 3 цикла. Процент женщин, применяющих Зоэли, у которых возникает интрациклическое кровотечение после этого периода адаптации, колебался от 15 до 20%.

Если нерегулярные кровотечения продолжаются или возникают после ранее регулярных циклов, следует рассмотреть вопрос о негормональных причинах их возникновения, а также показано проведение соответствующей диагностики для исключения злокачественной опухоли или беременности. Может быть показано выскабливание.

Длительность кровотечения отмены у женщин, применяющих Зоэли, в среднем составляет 3–4 дня. У женщин, принимающих препарат Зоэли, также возможно отсутствие кровотечения отмены при отсутствии беременности. В ходе клинических исследований отсутствие кровотечения отмены наблюдалось в 18–32% случаев (на протяжении 1–12 циклов). В таких случаях отсутствие кровотечения отмены не связано с более высокой частотой возникновения кровотечения прорыва/кровянистых выделений в последующих циклах. У 4,6% женщин не было кровотечения отмены в каждом из первых трех циклов применения препарата. В этой подгруппе, количество женщин с отсутствием кровотечения отмены в последующих циклах было большим, от 76 до 87%. Из 28% женщин, у которых не было кровотечения отмены как минимум в одном цикле (на протяжении циклов 2, 3 или 4), у 51–62% также не было кровотечения отмены в последующих циклах.

Если кровотечение отмены отсутствует и женщина принимала препарат Зоэли согласно инструкциям, указанным в разделе «Способ применения и дозировка», наступление беременности маловероятно. Однако, если препарат Зоэли применяли не придерживаясь рекомендаций, или если не было кровотечения отмены в двух последовательных циклах, следует исключить беременность прежде, чем продолжать применение Зоэли.

Дети

Неизвестно, является ли достаточным количество эстрадиола в препарате Зоэли, чтобы поддерживать соответствующие уровни эстрадиола у подростков, в особенности для увеличения костной массы (см. раздел «Фармакокинетика»).

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

Беременность

Применение препарата Зоэли в период беременности не показано.

Если беременность наступает в период применения Зоэли, прием препарата следует прекратить. В большинстве эпидемиологических исследований не наблюдалось повышенного риска развития врожденной патологии у ребенка, если женщина применяла этинилэстрадиол-содержащие КПК, а также не наблюдалось тератогенных эффектов, если женщина непреднамеренно принимала такие препараты в начальном периоде беременности.

Клинические данные относительно небольшого количества беременностей указывают на отсутствие неблагоприятного воздействия препарата Зоэли на плод или новорожденного.

В исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность при применении комбинации номегэстрола ацетата/эстрадиола (см. раздел «Фармакологические свойства. Доклинические данные по безопасности»).

Кормление грудью

Применение КПК может оказывать влияние на лактацию, поскольку эти препараты

уменьшают количество и изменяют состав грудного молока. По этой причине применение КПК не рекомендовано до тех пор, пока кормящая женщина окончательно не прекратит грудное вскармливание; женщинам, которые кормят ребенка грудью, следует предложить альтернативные методы контрацепции. Контрацептивные стероиды и/или их метаболиты в небольших количествах могут выделяться с грудным молоком, но нет доказательств их неблагоприятного воздействия на здоровье ребенка.

Фертильность

Препарат Зоэли показан для предупреждения беременности. Информацию о восстановлении фертильности см. в разделе «Фармакодинамика».

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Не проводились исследования влияния препарата Зоэли на способность управлять автотранспортом и работать с другими механизмами. Однако у женщин, принимавших КПК, не наблюдалось влияния на способность управлять автотранспортом и механизмами.

ПРИМЕНЕНИЕ У ДЕТЕЙ

Нет данных относительно эффективности и безопасности у подростков в возрасте младше 18 лет. Имеющиеся данные по фармакокинетике представлены в разделе «Фармакокинетика».

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Взаимодействия

Примечание: Следует ознакомиться с инструкцией одновременно применяющегося препарата, чтобы определить потенциальные взаимодействия.

Влияние других лекарственных средств на препарат Зоэли

Взаимодействия между пероральными контрацептивами и препаратами, индуцирующими ферменты, могут приводить к возникновению кровотечения прорыва или даже к неэффективности контрацепции.

Метаболизм в печени. Возможно взаимодействие с лекарственными препаратами или препаратами растительного происхождения, индуцирующими микросомальные ферменты, в частности ферменты цитохрома P450 (CYP), что может привести к усилению клиренса, снижению концентрации половых гормонов в плазме крови и снижению эффективности комбинированных пероральных контрацептивов, включая Зоэли. К таким препаратам относятся: фенитоин, фенобарбитал, примидон, бозентан, карбамазепин, рифампицин и лекарственные или растительные препараты, содержащие зверобой. Менее выраженное действие оказывают оксакарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир и нелфинавир) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин и эфавиренз). Индукция ферментов может возникать через несколько дней после начала лечения. Максимальная индукция ферментов наблюдалась, как правило, через несколько недель. После прекращения терапии индукция ферментов может сохраняться на протяжении 28 дней. При одновременном применении с гормональными контрацептивами многие комбинации ингибиторов протеазы ВИЧ (например, нелфинавин) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (например, невирапин), и/или комбинации с препаратами против гепатита С (например, боцепревир, теллапревир), могут повышать или снижать плазменные концентрации прогестинов, включая номегэстрола ацетат или эстроген. В некоторых случаях эффект этих изменений может иметь клиническое значение.

Женщинам, получающим лечение каким-либо из указанных выше лекарственных препаратов, индуцирующих печеночные ферменты, или препаратов растительного

происхождения следует сообщить о снижении эффективности Зоэли. При лечении препаратами, индуцирующими печеночные ферменты, следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции и в течение 28 дней после прекращения.

Если одновременное применение активных таблеток подходит к концу в текущей упаковке, то следующая упаковка должна быть начата сразу же без обычного приема таблеток плацебо. В случае длительного курса лечения лекарственными препаратами, которые индуцируют печеночные ферменты, женщинам следует рассмотреть вопрос о применении другого метода контрацепции, на который не влияют лекарственные препараты, индуцирующие печеночные ферменты.

Одновременное применение с сильными (например, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин) или умеренными (например, флуконазол, дилтиазем, эритромицин) ингибиторами CYP3A4 может повышать концентрации эстрогенов и прогестинов в плазме крови.

Исследования взаимодействий препарата Зоэли с другими лекарственными средствами не проводились, но в двух исследованиях рифампицина и кетоконазола, соответственно, применялась комбинация номегэстрола ацетата-эстрадиола в максимальной дозе (3,75 мг номегэстрола ацетата + 1,5 мг эстрадиола) у женщин с менопаузой. Одновременное применение рифампицина снижало показатель $AUC_{0-\infty}$ номегэстрола ацетата на 95 % и повышало значение AUC_{0-t} послед. эстрадиола на 25 %. Одновременное применение кетоконазола (разовая доза 200 мг) не влияло на метаболизм эстрадиола, но повышало максимальную концентрацию (85 %) и $AUC_{0-\infty}$ (115 %) номегэстрола ацетата, что не было клинически значащим. Предполагается, что подобные результаты будут касаться женщин детородного возраста.

Влияние препарата Зоэли на другие лекарственные средства

Пероральные контрацептивы могут влиять на метаболизм других лекарственных средств. Соответственно, их концентрации в плазме крови и тканях могут повышаться (например, циклоспорин) или снижаться (например, ламотриджин).

Другие взаимодействия

Во время клинических исследований при применении комбинации препаратов от HCV омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром или без него повышение уровня АЛТ в пять раз больше верхней границы нормы (ULN) наблюдалось значительно чаще у женщин, принимающих этинилэстрадиол-содержащие препараты, такие как КГК. Женщины, которые применяют препараты, содержащие другие эстрогены, кроме этинилэстрадиола, такие как эстрадиол, имели уровень АЛТ аналогичный тому, который наблюдается у женщин, не принимающих эстрогены. Однако из-за ограниченного числа женщин, принимающих другие эстрогены, необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с комбинацией препаратов омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром или без него.

Лабораторные тесты

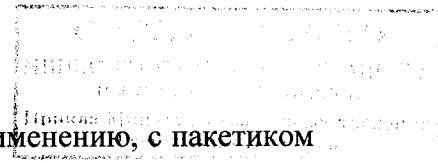
Применение КПК может оказывать влияние на результаты определенных лабораторных тестов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, уровень белков (переносчиков) в плазме крови, кортикостероид-связывающего глобулина и фракций липидов/липопротеинов, показатели углеводного обмена, а также показатели свертывания крови и фибринолиза. Как правило, изменения лабораторных показателей остаются в рамках нормальных значений.

ФОРМА ВЫПУСКА

Блистеры из ПВХ/алюминия, содержащие по 28 таблеток, покрытых пленочной оболочкой (24 белых таблетки, покрытых пленочной оболочкой, и 4 желтых таблетки, покрытых пленочной оболочкой).

НД РБ

9153 - 2017



По 1 блистеру в картонной пачке с инструкцией по медицинскому применению, с пакетиком и календарем-наклейкой с 7 днями недели.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре 2°C –30°C. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Дельфарм Лилль С.А.С., Парк дэ'активитис Рубе-Эст, 22 рю дэ Тюффле, CS 50070, 59452 Лис-ле-Ланнуа, Франция.

Delpharm Lille S.A.S., Parc d'activites Roubaix-Est, 22 rue de Toufflers, CS 50070, 59452 Lys lez Lannoy, France.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Шеринг-Плау Сентрал Ист АГ, Вейштрассе 20, СН-6000, Люцерн 6, Швейцария.

Schering-Plough Central East AG, Weyrstrasse 20, CH-6000, Lucerne 6, Switzerland.