

ИНСТРУКЦИЯ**по медицинскому применению лекарственного средства****Торговое название препарата: ВЕНДИОЛ (VENDIOL)****Международное непатентованное название (МНН):**

гестоден / этинилэстрадиол (gestodene / ethinylestradiol)

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:***Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:***

действующие вещества: гестоден (микронизированный) 0,060 мг; этинилэстрадиол (микронизированный) 0,015 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (тип 112), поллакрилин калия, магния стеарат.

пленочная оболочка: опадрай II желтый 31K32378 (лактозы моногидрат, гипромеллоза (тип 2910), титана диоксид (E171), триацетин, краситель хинолиновый желтый (E104)).

Каждая таблетка плацебо, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, крахмал кукурузный прежелатинизированный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, безводный

пленочная оболочка: опадрай II зеленый 85F21389 (спирт поливиниловый, титана диоксид (E171), тальк, краситель индигокармин (E132), краситель хинолиновый желтый (E104), краситель железа оксид черный (E172), краситель солнечный закат желтый (E110)).

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

Гравировка на одной стороне: "43"; другая сторона: без гравировки.

Таблетки плацебо:

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой зеленого цвета, диаметр – около 6 мм.

СОГЛАСОВАНОМИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

от 19.06.2019 г. № 455

Фармакотерапевтическая группа: Половые гормоны и модуляторы половой системы. Гормональные контрацептивы для системного использования. Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания). Гестоден и эстрогены.

Код АТХ: G03AA10.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Монофазный комбинированный пероральный контрацептив.

Нескорректированный индекс Перля: 0,24 (21521 цикл), 95% доверительный интервал 0,04-0,57.

Контрацептивный эффект препарата ВЕНДИОЛ обеспечивается тремя взаимодополняющими механизмами:

- воздействием на гипоталамо-гипофизарную систему путем ингибирования овуляции;
- повышением вязкости цервикальной слизи, что делает ее относительно непроходимой для сперматозоидов;
- воздействием на эндометрий, что ухудшает условия для имплантации плодного яйца.

Фармакокинетика

Гестоден

Всасывание

При приеме внутрь гестоден быстро и полностью всасывается. Абсолютная биодоступность составляет около 100%. После приема однократной дозы 60 мкг максимальная сывороточная концентрация 2 нг/мл достигается примерно через 1 час. Концентрация в плазме сильно зависит от уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). После многократного приема комбинации гестоден/этинилэстрадиол плазменная концентрация гестодена увеличивается в 2-4 раза.

Распределение и связывание с белками плазмы крови

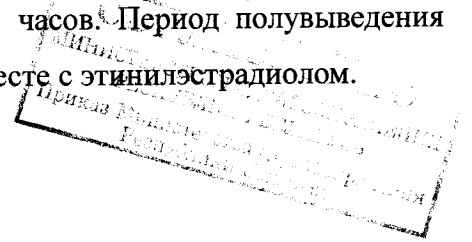
Кажущийся объем распределения составляет 1,4 л/кг после приема однократной дозы 60 мкг. 30% гестодена связывается с альбумином плазмы крови, от 50 до 70% связывается с ГСПГ.

Метаболизм

Гестоден полностью метаболизируется. Метаболический клиренс составляет около 0,8 мл/мин/кг после однократного приема 60 мкг. Неактивные метаболиты выводятся почками (60%) и через кишечник (40%).

Выведение

Ожидаемый период полувыведения составляет около 13 часов. Период полувыведения увеличивается до 20 часов, если гестоден используется вместе с этинилэстрадиолом.



Этинилэстрадиол

Всасывание

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью всасывается. После приема 15 мкг максимальная концентрация в плазме крови 30 пг/мл достигается в интервале 1-1,5 часа. Этинилэстрадиол подвергается эффекту первого прохождения через печень, с большой индивидуальной вариабельностью. Абсолютная биодоступность составляет примерно 45%. Равновесное состояние достигается во второй половине лечения, наблюдается увеличение сывороточных концентраций этинилэстрадиола в 1,4-2,1 раза.

Распределение и связывание с белками плазмы крови

Кажущийся объем распределения этинилэстрадиола составляет 15 л/кг, причем с белками плазмы крови связывается приблизительно 98%. Этинилэстрадиол индуцирует синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и кортикостероидсвязывающего глобулина (КСГ) в печени. В процессе лечения с применением 15 мкг этинилэстрадиола концентрация ГСПГ в плазме увеличивается с 86 до 200 нмоль/л.

Метаболизм

Этинилэстрадиол полностью метаболизируется (плазменный клиренс метаболитов составляет примерно 10 мл/мин/кг).

Выведение

Период полувыведения этинилэстрадиола составляет приблизительно 15 часов. Лишь небольшая часть этинилэстрадиола выводится в неизменном виде. Метаболиты выводятся почками (40%) и через кишечник (60%).

Показания к применению

Пероральная контрацепция.

При назначении препарата ВЕНДИОЛ следует учитывать наличие индивидуальных факторов риска, особенно в отношении венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Также следует сопоставить риск ВТЭ при назначении препарата ВЕНДИОЛ с риском ВТЭ при назначении других комбинированных пероральных контрацептивов (см. разделы «Побочное действие» и «Меры предосторожности»).

Противопоказания

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) не должны применяться в нижеперечисленных случаях. Если какие-либо из этих состояний/заболеваний развиваются впервые на фоне приема, препарат должен быть немедленно отменен:

-Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ.

- Наличие риска венозной тромбоземболии (ВТЭ).

- Наличие ВТЭ в настоящее время (на фоне приема антикоагулянтов) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен или тромбоз легочной артерии).
- Установленная отягощенная наследственность или приобретенная предрасположенность к ВТЭ, например, резистентность к активированному протеину С (включая фактор V Лейдена), недостаточность антитромбина III, недостаточность протеина С или протеина S.
- Обширные оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией.
- Высокий риск ВТЭ из-за множественных факторов риска.

- Наличие риска развития артериальной тромбоземболии (АТЭ).

- Наличие АТЭ в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркта миокарда) или предшествующих ей состояний (например, стенокардии).
- Нарушение мозгового кровообращения – наличие инсульта в настоящее время или в анамнезе или предшествующих ему состояний (например, транзиторной ишемической атаки).
- Установленная отягощенная наследственность или приобретенная предрасположенность к АТЭ, например, гипергомоцистеинемия и антитела к фосфолипидам (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт).
- Наличие в анамнезе мигрени с очаговой неврологической симптоматикой.
- Высокий риск развития АТЭ из-за множественных факторов риска или наличия одного серьезного фактора риска из нижеперечисленных:
 - сахарного диабета с сосудистыми осложнениями.
 - тяжелой формы гипертонической болезни.
 - тяжелой формы дислипидемии.

- Наличие злокачественного новообразования молочных желез или подозрение на него.

- Карцинома эндометрия, либо наличие любой другой эстрогензависимой опухоли.

- Доброкачественные или злокачественные опухоли печени, тяжелые заболевания печени до нормализации показателей функции печени.

- Тяжелая хроническая почечная недостаточность или острая почечная недостаточность.

- Кровотечение из влагалища неясной этиологии.

- Панкреатиты с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе.
- Беременность или подозрение на нее.
- Период грудного вскармливания.

Противопоказано одновременное применение препарата ВЕНДИОЛ и лекарственных препаратов, содержащих омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат противопоказан к применению при беременности.

В большом количестве эпидемиологических исследований не установлено зависимости возникновения пороков развития с использованием эстрогенов в начале беременности в качестве монотерапии или в комбинациях.

Содержащийся в препарате ВЕНДИОЛ прогестаген не представляет риска для половой дифференцировки плода (особенно женского пола).

Таким образом, обнаружение беременности во время приема препарата, содержащего эстроген и прогестаген, не требует ее прерывания.

Повышенный риск ВТЭ в послеродовом периоде должен учитываться при возобновлении применения препарата ВЕНДИОЛ (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Меры предосторожности»).

Грудное вскармливание

КОК могут оказывать влияние на лактацию, уменьшая количество и изменяя состав грудного молока. Применение препарата ВЕНДИОЛ не рекомендуется во время грудного вскармливания, поскольку эстроген и прогестаген проникают в грудное молоко.

При необходимости продолжать грудное вскармливание следует применять другие методы контрацепции.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Подготовка наклейки

Для удобства соблюдения режима приема препарата к упаковке приложены 7 наклеек с указанием 7 дней недели. Женщине следует выбрать наклейку, где день начала приема препарата совпадает с первым днем недели. Например, если прием препарата начат в СРЕДУ, то нужно взять наклейку, начинающуюся со «Ср». Необходимо совместить символ «⇒» на наклейке с таким же символом на контурной упаковке и прикрепить наклейку

внутри области, ограниченной черной линией. Тогда каждый день совпадет с ячейкой таблетки и женщине будет видно, приняла она таблетку в конкретный день или нет. Препарат необходимо принимать в соответствии со стрелкой на упаковке, пока не будут приняты все 28 таблеток. В течение четырех дней приема зеленых таблеток плацебо (дни приема плацебо) возникает кровотечение отмены. Обычно это происходит на 2 или 3 день после окончания приема желтых активных таблеток препарата ВЕНДИОЛ.

По окончании приема зеленых таблеток следует немедленно начать прием желтых таблеток из следующей упаковки, независимо от того, прекратилось кровотечение отмены или нет. Это означает, что прием препарата из каждой следующей упаковки начинается в один и тот же день недели, а кровотечение отмены должно начинаться в один и тот же день каждого месяца.

При таком режиме приема препарата ВЕНДИОЛ женщина защищена от беременности, включая 4 дня приема таблеток плацебо.

Как принимать препарат ВЕНДИОЛ

Таблетки принимают в порядке, указанном на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в день в течение 28 дней подряд (по 1 желтой таблетке в день в течение 24 дней, затем по 1 зеленой таблетке плацебо в день следующие 4 дня) без перерыва между упаковками. Кровотечение отмены обычно начинается через 2-3 дня после приема последней таблетки, содержащей действующее вещество, и может продолжаться до начала приема таблеток из новой упаковки.

Как начать прием препарата ВЕНДИОЛ:

При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивов в предыдущем месяце.

Прием таблеток следует начинать с 1 дня естественного менструального цикла (т.е. с первого дня менструального кровотечения).

При переходе с другого гормонального контрацептива (КОК, влагалищного кольца или трансдермального пластыря)

Прием препарата ВЕНДИОЛ нужно начинать на следующий день после приема последней активной таблетки предыдущего КОК (последней таблетки, содержащей действующее вещество) предыдущего контрацептивного препарата; прием препарата ВЕНДИОЛ не должен начинаться позднее следующего дня после обычного перерыва в приеме таблеток или приема неактивных таблеток предыдущего КОК. При переходе с вагинального кольца или трансдермального пластыря прием препарата ВЕНДИОЛ желательно начинать в день

удаления предыдущего средства, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

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

Переход с «мини-пили» возможен в любое время. При использовании имплантата или ВМС – в день их удаления. При применении инъекционных форм – в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. В этих случаях рекомендуется в первые 7 дней приема препарата ВЕНДИОЛ использовать дополнительный барьерный метод контрацепции.

После аборта в I триместре беременности

Можно начать прием препарата ВЕНДИОЛ немедленно. В этом случае применение дополнительных контрацептивных методов не требуется.

Применение после родов или аборта во II триместре беременности

Прием препарата ВЕНДИОЛ следует начать между 21 и 28 днем после родов или прерывания беременности во II триместре. При начале приема в более поздние сроки необходимо дополнительно применять барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата. При наличии полового контакта до начала приема препарата, необходимо исключить беременность перед началом применения КОК или дождаться менструации.

Информацию о применении препарата в период грудного вскармливания см. в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

Прием пропущенных таблеток

Эффективность контрацепции может быть снижена, если желтая таблетка не была принята, особенно в начале приема новой упаковки.

Если опоздание в приеме таблетки составляет **менее 12 часов**, контрацептивная защита не снижается. Пропущенную таблетку следует принять сразу, как только женщина вспомнит об этом, и следующую таблетку следует принять в обычное время.

Если опоздание в приеме таблетки составляет **более 12 часов**, контрацептивная защита может снизиться. При пропуске очередного приема препарата следует руководствоваться следующими двумя основными правилами:

1. Нельзя прекращать прием таблеток более чем на 4 дня;
2. Для достижения достаточного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы требуется 7 дней непрерывного приема препарата.

В соответствии с указанными выше правилами рекомендуется следующее:

Дни 1-7 приема препарата

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит, даже если это означает прием двух таблеток одновременно.

Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно в течение следующих 7 дней необходимо применять барьерный метод контрацепции. Если половой контакт произошел в течение предыдущих 7 дней перед пропуском таблетки, необходимо учитывать вероятность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе этот пропуск к приему таблеток плацебо, тем выше риск наступления беременности.

Дни 8-14 приема препарата

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу же, как только она вспомнит об этом, даже если это означает прием одновременно двух таблеток. Следующие таблетки принимают в обычное время. При условии, что женщина правильно приняла таблетки в течение 7 дней, предшествующих пропуску первой таблетки, нет необходимости использовать дополнительные методы контрацепции. Если женщина пропустила более чем 1 таблетку, в течение следующих 7 дней необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.

Дни 15-24 приема препарата

Риск снижения контрацептивной эффективности возрастает при приближении периода приема таблеток плацебо. Однако при соблюдении схемы приема можно избежать снижения контрацептивной защиты. Если придерживаться одного из следующих вариантов, то нет необходимости использовать дополнительные меры контрацепции при условии правильного приема таблеток на протяжении 7 дней до пропуска первой таблетки. Если это не так, рекомендуется придерживаться первого из следующих вариантов и использовать дополнительные методы контрацепции в течение следующих 7 дней.

1. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие таблетки принимают в обычное время, пока активные таблетки не закончатся. Все 4 таблетки плацебо последнего ряда не принимаются. Прием таблеток из новой упаковки должен быть начат без перерыва, как только закончатся активные таблетки из текущей упаковки. Вероятно, что у женщины не будет кровотечения отмены до конца второй упаковки, но могут наблюдаться мажущие кровянистые выделения или прорывное кровотечение в дни приема препарата из второй упаковки.

2. Можно также прекратить прием таблеток из текущей упаковки. В этом случае необходимо принимать по 1 таблетке плацебо последнего ряда в течение 4 дней, включая дни пропуска, затем начать прием таблеток из новой упаковки.

Если женщина пропустила прием таблеток и в периоде приема плацебо таблеток у нее отсутствует кровотечение отмены, необходимо исключить беременность.

Применение препарата при желудочно-кишечном расстройстве

Если у женщины была рвота или диарея, всасывание может быть неполным, поэтому должны быть приняты дополнительные меры контрацепции. Если рвота возникла в течение 3-4 часов после приема препарата, необходимо принять дополнительную таблетку как можно раньше, но не позднее 12 часов от обычного времени приема. Если прошло более 12 часов, следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблетки (см. раздел «Прием пропущенных таблеток» выше). Если женщина не хочет менять обычный график приема препарата, она должна принять дополнительную таблетку из следующей упаковки (так же, как при отсрочке кровотечения отмены).

Как отсрочить кровотечение отмены

Если женщина хочет отсрочить день начала менструального кровотечения, она должна начать прием препарата ВЕНДИОЛ из следующей упаковки, пропустив прием таблеток плацебо. Продолжать прием препарата из новой упаковки возможно так долго, как желает женщина (вплоть до окончания таблеток в упаковке). В этот период могут возникать прорывные кровотечения или мажущие выделения. После приема таблеток плацебо женщина должна возобновить регулярный прием препарата ВЕНДИОЛ.

Для переноса дня начала менструальноподобного кровотечения на другой день недели следует сократить период приема плацебо таблеток на столько дней, на сколько необходимо. Чем короче этот интервал, тем выше риск отсутствия кровотечения отмены и появления прорывных кровотечений и мажущих выделений во время приема второй упаковки (так же, как и в случае переноса начала кровотечения отмены).

Особые группы пациенток

Дети и подростки

Препарат ВЕНДИОЛ показан только после наступления менархе. Данных относительно необходимости изменения дозы нет.

Пожилые пациентки

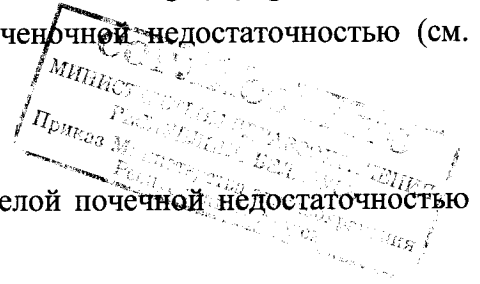
Препарат ВЕНДИОЛ не показан после наступления менопаузы.

Нарушение функции печени

Препарат ВЕНДИОЛ противопоказан женщинам с печеночной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

Нарушение функции почек

Препарат ВЕНДИОЛ противопоказан женщинам с тяжелой почечной недостаточностью или острой почечной недостаточностью.



Побочное действие

Нежелательные побочные реакции представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения: частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редкие (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редкие ($< 1/10\ 000$).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто: вагинит, в том числе вагинальный кандидоз.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (в том числе кисты и полипы)

Очень редко: доброкачественные опухоли печени и гепатоцеллюлярная карцинома

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: анафилактические/анафилактоидные реакции, в очень редких случаях крапивница, отек Квинке, коллапс, дыхательная недостаточность.

Очень редко: ухудшение течения системной красной волчанки.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: снижение или повышение аппетита, дислипидемия (в том числе гипертриглицеридемия).

Редко: нарушение толерантности к глюкозе.

Очень редко: ухудшение течения порфирии.

Нарушения психики

Часто: перепады настроения, в том числе депрессия, нарушение либидо.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: беспокойство, головокружение, головная боль.

Очень редко: ухудшение течения хорей.

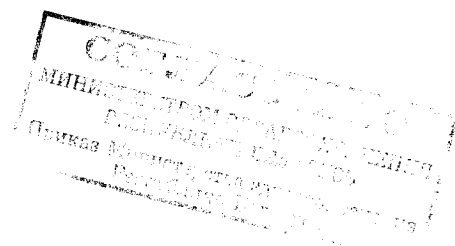
Нарушения со стороны органа зрения

Редко: непереносимость контактных линз.

Очень редко: неврит зрительного нерва, тромбоз сосудов сетчатки.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: артериальная гипертензия, мигрень.



Редко: венозная/артериальная тромбоэмболия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота, рвота, боль в животе.

Нечасто: спазмы, вздутие живота.

Очень редко: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: холестатическая желтуха.

Очень редко: желчнокаменная болезнь, холестаз (КОК могут ухудшить течение желчнокаменной болезни и усугубить холестаз).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: акне.

Нечасто: сыпь, хлоазма (мелазма) с вероятностью персистенции, гирсутизм, алопеция.

Редко: узловатая эритема.

Очень редко: многоформная эритема.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: гемолитико-уремический синдром.

Нарушения со стороны половых органов и молочных желез

Часто: боль в молочных железах, болезненность молочных желез, галакторея, дисменорея, выделения из влагалища, нарушения менструального цикла, эктропион.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: задержка жидкости/отеки.

Прочие

Часто: увеличение/уменьшение массы тела.

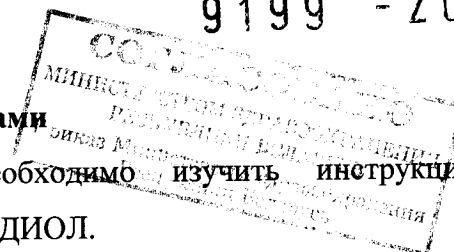
Описание отдельных нежелательных реакций

Высокий риск развития артериальных и венозных тромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные ишемические атаки, венозный тромбоз и тромбоэмболию легочной артерии, был отмечен у женщин, применяющих КОК.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота и, у молодых девушек, незначительные кровотечения из влагалища.

Лечение: симптоматическое. Специфический антидот отсутствует.



Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Для исключения возможных взаимодействий необходимо изучить инструкции препаратов, применяемых совместно с препаратом ВЕНДИОЛ.

Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него может увеличивать риск повышения активности АЛТ (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»). Поэтому женщины, принимающие ВЕНДИОЛ, должны перейти на альтернативный метод контрацепции (напр., контрацептивы, содержащие только прогестаген, или негормональные методы) до начала применения данной комбинации препаратов. Прием препарата ВЕНДИОЛ можно возобновить через 2 недели после завершения такой комбинированной терапии.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на действие препарата Вендиол

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

Меры по снижению рисков

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

Краткосрочное лечение

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

Долгосрочное лечение

Женщинам, получающим длительную терапию препаратами, индуцирующими ферментную систему печени, целесообразно рассмотреть возможность применения надежного негормонального метода контрацепции.

Вещества, приводящие к увеличению клиренса КОК (снижение эффективности КОК за счет индукции микросомальных ферментов)

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

Существует риск снижения эффективности контрацепции во время лечения модафинилом и в течение одного цикла после его отмены.

Вещества, оказывающие различные эффекты на клиренс КОК

При одновременном назначении с КОК многие комбинации ингибиторов протеазы ВИЧ и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, в том числе комбинации с ингибиторами протеазы вируса гепатита С, могут увеличивать или уменьшать концентрацию эстрогена или прогестагена в плазме крови. Совокупный эффект данных изменений может быть в некоторых случаях клинически значимым.

Для выявления возможных лекарственных взаимодействий и связанных с этим рекомендаций следует учитывать информацию, представленную в инструкциях по медицинскому применению сопутствующих препаратов, предназначенных для лечения ВИЧ-инфекции/ гепатита С. Женщинам, получающим ингибиторы протеазы или ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, необходимо использовать дополнительный барьерный метод контрацепции.

Вещества, приводящие к снижению клиренса КОК (ингибиторы микросомальных ферментов)

Клиническая значимость возможных взаимодействий неизвестна. Одновременное применение с мощными ингибиторами СYP3A4 может привести к повышению концентрации как эстрогена, так и прогестагена в плазме крови.

При одновременном применении эторикоксиба в дозах 60 мг и 120 мг в сутки совместно с комбинированным гормональными контрацептивами, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола, наблюдалось повышение концентрации этинилэстрадиола в плазме в 1,4 и 1,6 раз соответственно.

Влияние препарата ВЕНДИОЛ на действие других лекарственных препаратов

КОК могут влиять на метаболизм определенных активных веществ. Кроме того, могут изменяться их концентрации в плазме и тканях — как повышаться (например, циклоспорин), так и снижаться (например, ламотриджин).

Выявлено, что этинилэстрадиол подавляет клиренс субстратов изофермента CYP1A2, приводя к небольшому (например, теофиллин) или умеренному (например, тизанидин) увеличению их концентрации в плазме крови.

Лабораторные исследования

Прием контрацептивных гормонов может влиять на результаты отдельных лабораторных тестов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, а также количество транспортных белков в плазме крови (таких как кортикостероидсвязывающий глобулин и липидо/липопротеиновые фракции), показатели углеводного обмена, свертывания крови. Изменения обычно не выходят за пределы нормальных значений лабораторных показателей.

Меры предосторожности

При наличии любого из состояний/заболеваний или факторов риска, указанных ниже, в настоящее время следует тщательно оценить потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата ВЕНДИОЛ в каждом индивидуальном случае.

Нарушения со стороны кровообращения

Риск возникновения венозной тромбозной болезни (ВТЭ)

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

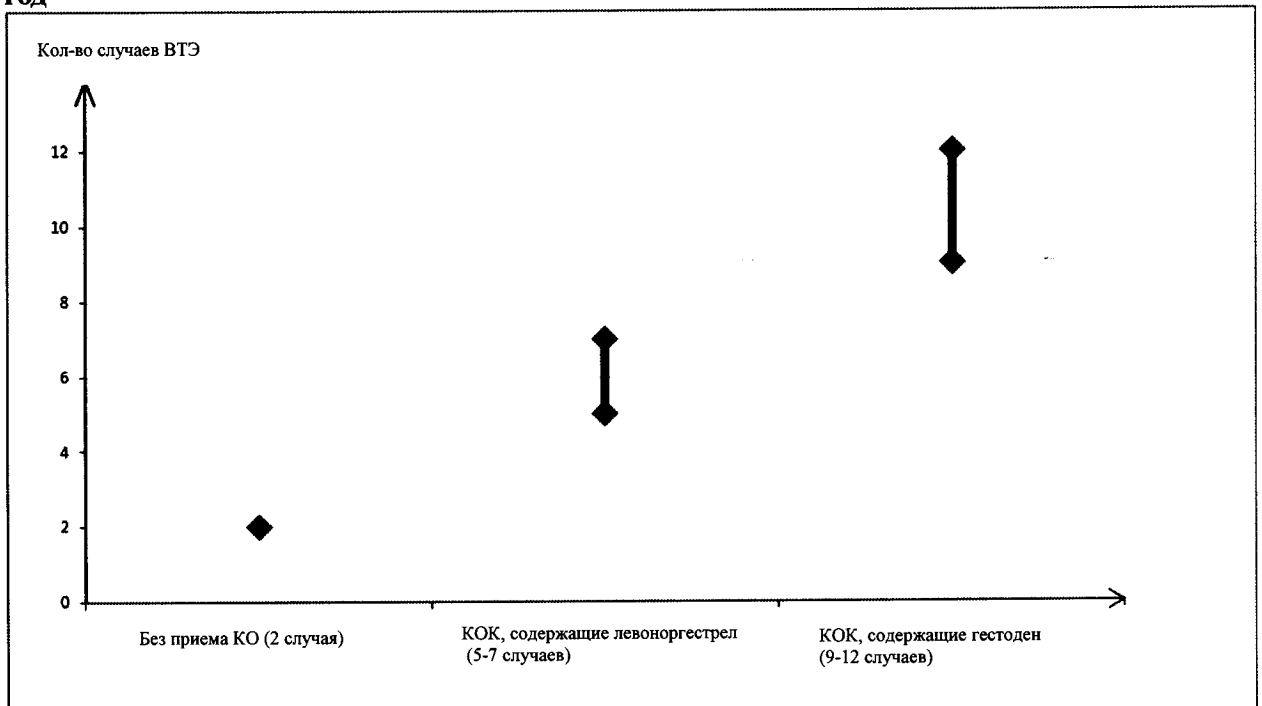
В год ВТЭ развивается примерно у 2 из 10000 небеременных и не принимающих КОК женщин. Однако индивидуальный риск развития ВТЭ у женщины может оказаться гораздо выше, с учетом имеющихся у нее факторов риска.

В течение года у 9-12 из 10000 женщин, принимающих КОК с гестоденом, развивается ВТЭ (по сравнению приблизительно с 6 женщинами, принимающими КОК, содержащие левоноргестрел).

В обоих случаях количество ВТЭ за год оказывается меньшим, чем количество, ожидаемое в период беременности или послеродовой период.

ВТЭ может закончиться летальным исходом в 1-2% случаев.

Количество случаев ВТЭ среди 10000 женщин за год



Крайне редко при приеме комбинированных гормональных контрацептивов наблюдались тромбозы других артерий и вен, например, печеночных, мезентериальных, почечных, а также сосудов сетчатки.

Факторы риска развития ВТЭ

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

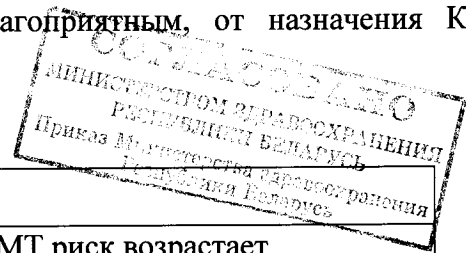
Препарат ВЕНДИОЛ противопоказан женщинам с множественными факторами риска, которые обуславливают попадание пациентки в группу высокого риска развития венозного тромбоза (см. раздел «Противопоказания»).

При наличии у женщины более одного фактора риска может сложиться ситуация, при которой риск повышается в большей степени, чем при простом суммировании индивидуальных факторов: в таком случае следует учитывать общий риск развития ВТЭ.

Если соотношение риск-польза оказывается неблагоприятным, от назначения КОК следует отказаться (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица: Факторы риска развития ВТЭ

Фактор риска	Примечание
Ожирение (ИМТ превышает 30 кг/м ²)	С повышением ИМТ риск возрастает значительно. Очень важно учитывать присутствие также других факторов риска.
Длительная иммобилизация (в том числе авиаперелеты продолжительностью свыше 4 часов), обширное оперативное вмешательство, любые оперативные вмешательства в области ног или таза, нейрохирургические операции или обширные травмы	В таких ситуациях рекомендуется прекратить прием препарата ВЕНДИОЛ (в случае планового оперативного вмешательства – не менее чем за четыре недели) и не возобновлять его до истечения двух недель после полного восстановления двигательной активности. Чтобы избежать нежелательной беременности, прибегают к другому методу контрацепции. В том случае, если прием препарата ВЕНДИОЛ не был прекращен заранее, рассматривают возможность проведения антитромботической терапии.
Отягощенный семейный анамнез (случаи венозной тромбозной у ближайших родственников – брата, сестры, родителей, особенно в относительно молодом возрасте, т. е. до 50 лет)	Если возникает подозрение на наследственную предрасположенность, женщина должна быть направлена на консультацию к специалисту до принятия решения об использовании любого КОК.
Любые патологии, ассоциированные с ВТЭ	Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.
Возраст	Особенно после 35 лет



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

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоза венозной системы во время беременности и особенно в первые 6 недель послеродового периода (информацию о применении препарата в период беременности грудного вскармливания см. в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии)

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

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

- односторонний отек нижней конечности или только стопы, или отек вдоль вены нижней конечности;
- боль или болезненность в ноге, которая ощущается только в положении стоя или во время ходьбы;
- повышение температуры кожи пораженной нижней конечности;
- покраснение или изменение цвета кожи нижней конечности.

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

- внезапно начавшуюся беспричинную одышку или частое дыхание;
- внезапный кашель без очевидной причины, может быть кровохарканье;
- острую боль в груди;
- выраженную дурноту или головокружение;
- частое или неритмичное сердцебиение.

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

Прочие признаки нарушения проходимости сосудов могут включать в себя внезапную боль, отек и слабовыраженную синюшность конечности.

При развитии тромбоза сосудов глаза симптомы могут варьировать от нечеткости зрения (без болевых ощущений) до прогрессирующей потери зрения. В отдельных случаях потеря зрения может развиваться практически сразу.

Риск развития артериальной тромбоза (АТЭ)

Результаты эпидемиологических исследований позволили связать применение КОК с повышенным риском развития артериальной тромбоза (инфаркт миокарда) или

нарушением мозгового кровообращения (например, транзиторная ишемическая атака, инсульт). Случаи артериальной тромбоэмболии могут приводить к летальному исходу.

Факторы риска развития АТЭ

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

Таблица: Факторы риска развития АТЭ

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

	быть предвестником нарушения мозгового кровообращения) являются основанием для немедленной отмены препарата.
Любые состояния, ассоциированные с нежелательными сосудистыми явлениями	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, порок сердца и фибрилляция предсердий, дислипотеинемия и системная красная волчанка.

Симптомы АТЭ

Женщины должны быть информированы о том, что в случае возникновения симптомов им следует обратиться за неотложной медицинской помощью и сообщить врачу о применении КОК.

Симптомы нарушения мозгового кровообращения могут включать в себя:

- внезапную слабость или онемение лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела;
- внезапные затруднения при ходьбе, головокружение, потерю равновесия или координации;
- внезапно возникшую спутанность сознания, нарушения речи или понимания;
- внезапное нарушение зрения с одной или обеих сторон;
- внезапную, выраженную или длительную головную боль без известных причин;
- потерю сознания или чувство дурноты с судорогами или без.

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

Симптомы инфаркта миокарда (ИМ) могут включать в себя:

- боль, дискомфорт, давление, тяжесть, ощущение стеснения или переполнения в груди, в руке или за грудиной;
- дискомфорт в левой половине грудной клетки с иррадиацией в спину, нижнюю челюсть, горло, руку, желудок;
- ощущение переполнения, нарушение пищеварения или удушье;
- потливость, тошноту, рвоту или головокружение;
- крайнюю степень слабости, тревожность или одышку;
- частое или неритмичное сердцебиение.

Опухоли женской репродуктивной системы

В некоторых эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития рака шейки матки при длительном приеме КОК (более 5 лет). Однако

сохраняются противоречия относительно того, в какой степени это наблюдение связано с особенностями полового поведения и другими факторами, например, инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Существует незначительно повышенный относительный риск (OR = 1,24) развития рака молочной железы (РМЖ) у женщин на фоне приема КОК. В течение 10 лет после прекращения приема КОК дополнительный риск постепенно исчезает. Поскольку РМЖ у женщин до 40 лет встречается редко, дополнительное число случаев РМЖ у пациенток, постоянно принимающих или недавно начавших прием КОК, невелико по отношению к суммарному риску развития РМЖ. Причинно-следственной связи повышения риска развития РМЖ с приемом КОК в проведенных клинических исследованиях не выявлено. Повышение риска РМЖ может быть обусловлено его более ранней диагностикой у пациенток, принимающих КОК, биологическими эффектами КОК или сочетанием обоих факторов. У пациенток, принимавших КОК, регистрируются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда не принимавших КОК.

Прием высокодозных КОК (50 мкг этинилэстрадиола) снижает риск развития рака эндометрия и рака яичников. Применимость этого наблюдения к низкодозным КОК требует подтверждения.

Новообразования печени

В редких случаях у женщин, принимавших препараты КОК, выявлялись доброкачественные и, несколько реже, злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях такие опухоли приводили к жизнеугрожающим внутрибрюшным кровотечениям.

Головные боли

Возникновение или обострение мигрени, возникновение необычных, повторяющихся, длительных или сильных головных болей требует немедленного прекращения лечения и выяснения причины.

Другие состояния

Депрессивное настроение и депрессия являются известной нежелательной реакцией при применении гормональных контрацептивов (см. раздел «Побочное действие»). 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.

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

На фоне приема КОК отмечалось небольшое повышение артериального давления, однако клинически значимое повышение отмечается редко. Немедленное прекращение применения КОК оправдано лишь в редких случаях: если во время приема КОК у женщин с артериальной гипертензией значения артериального давления постоянно повышены или при значительном росте не снижаются в ответ на гипотензивную терапию, КОК должны быть отменены. По необходимости прием КОК можно возобновить, если на фоне гипотензивной терапии удалось достичь нормальных показателей артериального давления.

Следующие состояния развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: желтуха и/или зуд, связанные с холестазами; камни в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, обусловленная отосклерозом.

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут провоцировать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

При острой и хронической печеночной недостаточности может потребоваться прекращение приема КОК до нормализации показателей функции печени. Рецидив холестатической желтухи и/или связанного с холестазами зуда, которые возникали ранее во время беременности или во время предыдущего приема половых стероидных гормонов, требует прекращения приема КОК.

Хотя КОК могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, необходимость коррекции режима дозирования у пациенток с сахарным диабетом, использующих низкодозные КОК (<0,05 мг этинилэстрадиола), как правило, отсутствует. Тем не менее, необходимо тщательно наблюдать женщин с сахарным диабетом во время приема КОК.

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

Известны случаи развития хлоазмы (особенно при анамнезе хлоазмы беременных). Пациенткам со склонностью к хлоазме следует избегать воздействия солнечных лучей или ультрафиолетового излучения во время приема КОК.

Медицинское обследование/консультация

До начала применения или повторного назначения препарата ВЕНДИОЛ следует провести тщательный сбор анамнеза (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Следует измерить артериальное давление, провести физикальное обследование, руководствуясь информацией о противопоказаниях (см. раздел

«Противопоказания») и особых указаниях и мерах предосторожности (см. раздел «Меры предосторожности»). Важно обратить внимание женщины на риск возникновения венозного и артериального тромбоза, включая его риск на фоне применения препарата ВЕНДИОЛ по сравнению с другими КОК, на симптомы ВТЭ и АТЭ, а также на установленные факторы риска и необходимые действия при подозрении на развитие тромбоза.

Необходимо, чтобы женщина внимательно прочла инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата и следовала изложенным в ней рекомендациям.

Частота и вид осмотров должны основываться на практических рекомендациях индивидуально для каждой конкретной женщины.

Следует предупредить женщину, что пероральные контрацептивы не защищают от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может снижаться в случае пропуска таблеток (см. раздел «Способ применения и дозы»), расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта (см. раздел «Способ применения и дозы») или при сопутствующем применении других лекарственных препаратов (см. разделы «Способ применения и дозы», «Меры предосторожности»).

Снижение контроля цикла

На фоне приема КОК могут отмечаться нерегулярные кровотечения из влагалища (мажущие кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений является значимой только после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует исключить негормональные причины с проведением соответствующих диагностических мероприятий для исключения злокачественных новообразований или беременности. Они могут включать диагностическое выскабливание.

У некоторых женщин кровотечение отмены может не развиваться во время приема таблеток плацебо. Если КОК принимались согласно указаниям, описанным в разделе «Способ применения и дозы», то маловероятно, что у женщины наступит беременность. Тем не менее, если до первого отсутствия кровотечения отмены КОК не принимались в

соответствии с инструкцией, или если отсутствуют два кровотечения подряд, то до продолжения приема КОК следует исключить беременность.

Повышение активности АЛТ

В ходе клинических исследований с участием пациенток, получавших по поводу инфекции вируса гепатита С омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него повышение активности трансаминазы (АЛТ) более чем в 5 раз в сравнении с верхней границей нормы (ВГН) значительно чаще отмечалось у женщин, принимавших препараты, содержащие этинилэстрадиол, например, комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Одна таблетка препарата ВЕНДИОЛ содержит 40,118 мг лактозы моногидрата в активных таблетках и 37,26 мг лактозы безводной в плацебо таблетках. Пациенткам с наследственной непереносимостью галактозы, полной лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать препарат ВЕНДИОЛ.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами:

Препарат ВЕНДИОЛ не влияет или оказывает незначительное влияние на способности управления транспортными средствами и механизмами.

Упаковка

24 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и 4 таблетки плацебо в блистере из прозрачной ПВХ- пленки и алюминиевой фольги.

Каждый блистер помещен в ламинированный герметично запаянный пакет саше из алюминия.

1 или 3 блистера в пакетах саше в картонной коробке с приложенной инструкцией по медицинскому применению. В картонную коробку также вложен картонный футляр для хранения блистера и комплект наклеек с указанием дней недели.

Условия хранения

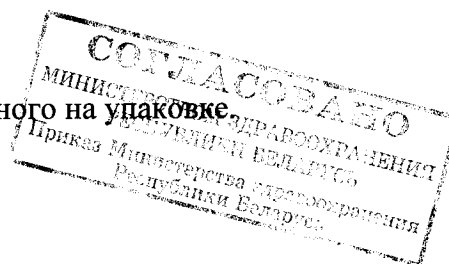
Хранить при температуре не выше 30 °С, в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света и влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке

**Условия отпуска**

По рецепту.

Производитель:

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Компания, представляющая интересы производителя и заявителя:

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru