

## **Состав**

*действующие вещества:* дроспиренон; этинилэстрадиол;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит дроспиренона 3 мг и этинилэстрадиола 0,03 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, крахмал кукурузный, крахмал прежелатинизированный; кросповидон, содержащий пласдон XL-10 и пласдон XL; повидон, полисорбат 80 магния стеарат;

*пленочная оболочка:* Опадрай II желтый, содержащий: спирт поливиниловый, титана диоксид (Е 171), макрогол, тальк, железа оксид желтый (Е 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* плоские, круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половой сферы. Гормональные контрацептивы для системного применения.

Прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации. Дроспиренон и этинилэстрадиол.

Код АТХ G03A A12.

## **Фармакодинамика**

Индекс Перля контрацептивных неудач для препарата составляет 0,09 (верхний двусторонний 95% доверительный интервал (ДИ) - 0,32).

Общий индекс Перля (контрацептивные неудачи + ошибки со стороны пациенток) для препарата составляет 0,57 (верхний двусторонний 95% ДИ - 0,90).

Противозачаточное действие комбинированных оральных контрацептивов (КОК) базируется на взаимодействии разных факторов, важнейшими из которых является подавление овуляции и изменение цервикальной секреции.

Препарат Миландо - это КОК с этинилэстрадиола и прогестагеном дроспиреноном. В терапевтических дозах дроспиренон проявляет антиандрогенные и умеренные антиминералокортикоидные свойства. Он не имеет эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активности. Итак, дроспиренон имеет схожий фармакологический профиль с естественным прогестероном.

По данным клинических исследований умеренные антиминералокортикоидные свойства препарата Миландо приводят к умеренному антиминералокортикоидному воздействию.

## **Фармакокинетика**

### Дроспиренон

Абсорбция. Перорального приема дроспиренон быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в сыворотке, что составляет 38 нг/мл, достигается через 1-2 часа после однократного приема внутрь. Биодоступность составляет около 76 - 85%. Одновременный прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

Распределение. После приема концентрация дроспиренона в сыворотке крови снижается со средним конечным периодом полувыведения около 31 часа. Дроспиренон связывается с альбумином, но не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и с глобулином, связывающим ГКС (ГОК). В виде свободного стероида в сыворотке крови присутствуют только 3-5% общей концентрации дроспиренона. Повышение уровня ГСПГ, индуцированное этинилэстрадиолом, не влияет на связывание дроспиренона с белками плазмы. Средний объем распределения дроспиренона составляет  $3,7 \pm 1,21$  л/кг.

Метаболизм. После приема дроспиренон в значительной мере метаболизируется. Основным метаболитом в плазме крови является кислотная форма дроспиренона, который вследствие раскрытия лактонового кольца, а также 4,5-дигидро-дроспиренон-3-сульфат, который формируется путем гидратации с последующим сульфатированием. Дроспиренон также является объектом окислительного метаболизма, катализируемой CYP3A4. In vitro дроспиренон может слабо или умеренно подавлять ферменты цитохрома P450: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

Выведение. Метаболический клиренс дроспиренона из сыворотки крови составляет  $1,5 \pm 0,2$  мл/мин/кг. Лишь незначительное количество дроспиренона выводится в неизмененном виде. Метаболиты дроспиренона выводятся с калом и мочой в соотношении примерно 1,2: 1,4. Период полувыведения метаболитов с

мочей и калом - около 40 часов.

Равновесная концентрация. Во время курса терапии максимальная равновесная концентрация дроспиренона в сыворотке крови - около 70 нг/мл - достигается через 8 дней лечения. Концентрация дроспиренона в сыворотке крови увеличивалась примерно в 3 раза вследствие соотношения конечного периода полувыведения и интервала дозирования.

### Особые категории больных

#### *Влияние почечной недостаточностью.*

При достижении равновесного состояния при терапии дроспиреноном в группе женщин с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) и в группе женщин без нарушений функции почек наблюдались аналогичные концентрации дроспиренона в сыворотке крови. В группе женщин с почечной недостаточностью средней степени (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) сывороточные концентрации дроспиренона были в среднем на 37% выше, чем в группе женщин с нормальной функцией почек. Терапия дроспиреноном хорошо переносилась женщинами с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени. Терапия дроспиреноном не показала какого-либо клинически значимого влияния на концентрацию калия в сыворотке крови.

#### *Влияние печеночной недостаточностью.*

В исследовании применения разовой дозы клиренс дроспиренона при пероральном применении снижался примерно на 50% у лиц с умеренной печеночной недостаточностью по сравнению с добровольцами с нормальной функцией печени. Выявленное отклонение клиренса дроспиренона у лиц с умеренной печеночной недостаточностью не обуславливало каких-либо явных различий по концентрации калия в сыворотке крови. Даже при наличии сахарного диабета и сопутствующей терапии спиронолактоном (два фактора, которые могут провоцировать гиперкалиемию) не наблюдалось повышение концентрации калия в сыворотке крови выше верхней границы нормы. Можно сделать вывод, что дроспиренон хорошо переносится лицами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени (класс В по классификации Чайлд - Пью).

#### *Этническая принадлежность.*

Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике дроспиренона или этинилэстрадиола у женщин японской национальности и европейцев.

## Этинилэстрадиол

Абсорбция. При пероральном применении этинилэстрадиол быстро и полностью всасывается. После применения 30 мкг максимальная концентрация в сыворотке крови 100 пг/мл достигается в течение 1-2 часов. Этинилэстрадиол подвергается экстенсивному эффекту первого прохождения, зависит от индивидуальных различий. Биодоступность составляет около 45%.

Распределение. Ожидаемый объем распределения этинилэстрадиола составляет около 5 л/кг, а связывание с белками плазмы крови - около 98%.

Этинилэстрадиол индуцирует синтез в печени ГСПГ, а также глобулинов, которые связывают кортикоидные гормоны. При применении 30 мкг этинилэстрадиола плазменная концентрация ГСПГ увеличивается от 70 до около 350 нмоль/л.

Этинилэстрадиол в небольшом количестве выделяется в грудное молоко (0,02% дозы).

Метаболизм. Этинилэстрадиол в значительной степени метаболизируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и при первом прохождении через печень. Этинилэстрадиол главным образом метаболизируется путем ароматического гидроксилирования с формированием большого количества гидроксилированных и этилированных метаболитов, которые присутствуют как свободные метаболиты и конъюгаты с глюкуронидами и сульфатами. Метаболический клиренс этинилэстрадиола составляет около 5 мл/мин/кг. In vitro этинилэстрадиол является обратным ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также на основе механизма действия - ингибитором CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2.

Выведение. Препарат не выводится в неизмененном виде в значительном количестве. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся с мочой и желчью в соотношении 4: 6. Период полувыведения метаболитов составляет около 1 суток.

Равновесная концентрация. Равновесная концентрация достигается в течение второй половины цикла терапии, сывороточный уровень этинилэстрадиола увеличивается примерно в 1,4 - 2,1 раза.

*Доклинические данные по безопасности.*

У лабораторных животных эффекты дроспиренона и этинилэстрадиола были ограничены теми, которые ассоциировались с известным фармакологическим действием. В частности, исследования по выявлению репродуктивной токсичности у животных показали наличие видоспецифического эмбриотоксического и фетотоксического воздействия. При экспозиции,

превышающей таковую у пользователей препарата Миланда, у некоторых видов животных наблюдали влияние на половую дифференциацию.

## **Показания**

Оральная контрацепция.

## **Противопоказания**

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) не следует применять при наличии хотя бы одного из состояний, указанных ниже. Если любой из этих состояний возникает впервые во время применения КГК, их прием следует немедленно прекратить.

- Наличие или риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ):
  - наличие венозной тромбоэмболии в настоящее время (во время терапии антикоагулянтами) или в анамнезе (например, тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА));
  - известная наследственная или приобретенная склонность к венозной тромбоэмболии, такая как резистентность к активированному протеину С (в том числе мутация фактора V Лейдена), дефицит антитромбина III, недостаточность протеина С, недостаточность протеина S;
  - большие оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией (см. раздел «Особенности применения»);
  - высокий риск венозной тромбоэмболии из-за наличия множественных факторов риска (см. раздел «Особенности применения»).
- Наличие или риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЕ):
  - наличие артериальной тромбоэмболии в анамнезе (например инфаркт миокарда) или наличие продромальных симптомов (например стенокардия);
  - нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, наличие продромальных симптомов (например, транзиторная ишемическая атака (TIA));
  - известная наследственная или приобретенная склонность к артериальной тромбоэмболии, такая как гипергомоцистеинемия и антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипинам, волчаночный антикоагулянт);
  - мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе;
  - высокий риск артериальной тромбоэмболии вследствие наличия множественных факторов риска (см. раздел «Особенности применения») или одного серьезного фактора риска, такого как:

- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- тяжелая дислипотеинемия.
- Панкреатит в анамнезе, связанный с тяжелой гипертриглицеридемией.
- Тяжелое заболевание печени в анамнезе, пока показатели функции печени не вернулись в пределы нормы.
- Наличие в анамнезе опухолей печени (доброкачественных или злокачественных).
- Известные или предполагаемые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочных желез), зависящие от половых гормонов.
- Установленная или предполагаемая беременность.
- Вагинальное кровотечение неясной этиологии.
- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из компонентов препарата.

Лекарственное средство Софити® противопоказан при одновременном применении с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Взаимодействия возможны с лекарственными средствами, которые индуцируют микросомальные ферменты. Это приведет к увеличению клиренса половых гормонов, что также вызывает изменения характера менструального кровотечения и/или снижению эффективности контрацептива.

#### *Терапия*

Индукция ферментов может быть обнаружена через несколько дней лечения. Максимальная индукция ферментов целом наблюдается через несколько недель. После отмены лечения индукция ферментов может длиться около 4 недель.

#### *Краткосрочное лечение*

Женщины, которые принимают лекарственные средства, которые индуцируют ферменты, должны временно использовать барьерный метод или другой метод контрацепции дополнительно к КОК. Барьерный метод следует применять в течение всего срока лечения соответствующим препаратом и еще в течение 28 дней после прекращения его применения. Если терапия начинается в период применения последних таблеток КОК с упаковки, то прием таблеток из

следующей упаковки КОК следует начать сразу после предыдущего применения таблеток без привычного интервала.

### *Долгосрочное лечение*

Женщинам при долгосрочной терапии действующими веществами, которые индуцируют ферменты печени, рекомендуется барьерный или другой соответствующий негормональный метод контрацепции.

Нижеприведенные взаимодействия были зафиксированы согласно опубликованным данным.

*Действующие вещества, увеличивающие клиренс КОК (снижение эффективности КОК через индукцию ферментов), например:* барбитураты, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин; препараты, применяемые при ВИЧ-инфекции: ритонавир, невирапин и эфавиренз; также, возможно, фелбамат, гризеофульвин, окскарбазепин, топирамат и растительные лечебные средства, содержащие экстракт зверобоя (*Hypericum perforatum*).

### *Действующие вещества с непостоянным воздействием на клиренс КОК*

При одновременном применении с КОК большого количества комбинаций ингибиторов протеазы ВИЧ и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, включая комбинации с ингибиторами вируса гепатита С (ВГС), могут повышать или снижать концентрацию эстрогена или прогестина в плазме крови. Совокупное влияние таких изменений может быть клинически значимым в некоторых случаях.

Поэтому для выявления потенциальных взаимодействий и любых других рекомендаций следует ознакомиться с информацией по медицинскому применению лекарственного средства для лечения ВИЧ/ВГС, что принимается одновременно. При наличии каких-либо сомнений женщинам дополнительно следует использовать барьерный метод контрацепции при терапии ингибиторами протеазы или ингибиторами ненуклеозидной обратной транскриптазы.

### *Действующие вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов)*

Клиническая значимость потенциального взаимодействия с ингибиторами ферментов остается невыясненной.

Одновременное применение сильных ингибиторов CYP3A4 может повысить плазменные концентрации эстрогена или прогестина, или обоих компонентов.

В исследовании многократных доз комбинации дроспиренон (3 мг/сут)/этинилэстрадиол (0,002 мг/сут) и сильного ингибитора CYP3A4

кетоконазола, который применялся одновременно в течение 10 дней увеличивалось значение AUC (0-24h) дроспиренона и этинилэстрадиола в 2,7 и 1,4 раза соответственно.

Эторикоксиб в дозах от 60 до 120 мг/сут продемонстрировал повышение плазменных концентраций этинилэстрадиола в 1,4 - 1,6 раза соответственно при одновременном применении с КГК, который содержит 0,035 мг этинилэстрадиола.

- *Влияние Миланда на другие лекарственные средства.*

Оральные контрацептивы могут влиять на метаболизм некоторых действующих веществ. Соответственно, концентрации в плазме крови и в тканях могут или повышаться (например, циклоспорин) или снижаться (например, ламотриджин).

На основании исследований взаимодействия *in vivo* у женщин-добровольцев, принимавших омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве субстратов-маркеров, установлено, что клинически значимое взаимодействие дроспиренона в дозе 3 мг с другими препаратами, которые индуцируют цитохром P450, маловероятно.

Клинические данные свидетельствуют о том, что этинилэстрадиол подавляет клиренс субстратов CYP1A2, который вызывает слабое (например, теофиллин) или умеренное (например, тизанидин) повышение их плазменных концентраций.

### *Другие формы взаимодействия*

У пациентов с нормальной функцией почек одновременное применение дроспиренона и ингибиторов АПФ или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) не показало значимого влияния на уровень калия сыворотки крови. Однако одновременное применение Миланда и антагонистов альдостерона или калийсберегающих диуретиков не исследовался. В этом случае уровень калия в сыворотке крови нужно исследовать в течение первого цикла лечения.

### *Лабораторные анализы*

Применение контрацептивных стероидов может влиять на результаты некоторых лабораторных анализов, таких как биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, на концентрацию в плазме транспортных белков, таких как глобулин, связывающий кортикостероиды, на концентрацию в плазме фракций липидов/липопротеинов, на показатели углеводного обмена, коагуляции и фибринолиза. Обычно такие изменения находятся в пределах нормальных значений.

Дроспиренон увеличивает активность ренина и альдостерона в плазме, индуцированной его умеренной антиминералокортикоидной активностью.

## **Особенности применения**

Решение о назначении препарата Миландо следует принимать с учетом индивидуальных факторов риска женщины, которые существуют на данный момент, в том числе факторов риска развития ВТЭ, а также риска ВТЭ, связанного с приемом препарата Миландо по сравнению с другими КГК (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### Предупреждение

- При наличии любых состояний или факторов риска, указанных ниже, следует обсудить с женщиной целесообразность применения препарата Миландо.
- В случае обострения или при первых проявлениях любого из указанных состояний или факторов риска женщинам рекомендуется обратиться к врачу и определить необходимость прекращения приема препарата Миландо.
- В случае подозреваемого или подтвержденной ВТЭ или АТЕ следует прекратить применение КГК. Если начата антикоагулянтная терапия, следует обеспечить альтернативную адекватную контрацепцию через тератогенное влияние антикоагулянтов (кумарины).
- Циркуляторные расстройства.

## **Риск развития ВТЭ**

Применение любых КГК повышает риск развития ВТЭ у женщин, их применяют, по сравнению с теми, которые их получают. Препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциируются с более низким риском ВТЭ. Применение других лекарственных средств, таких как Миландо, может привести к повышению риска вдвое. Решение о применении препаратов, кроме имеющих низкий риск развития ВТЭ, следует принимать только после обсуждения с женщиной. Необходимо убедиться, что она осознает риск развития ВТЭ, ассоциированный с применением препарата Миландо степень влияния имеющихся у нее факторов риска и тот факт, что риск ВТЭ является самым высоким в течение первого года применения. По некоторым данным риск ВТЭ может возрастать при восстановлении применения КГК после перерыва в 4 недели или дольше.

В 2 из 10 000 женщин, которые не принимают КГК и не являются беременными, развивается ВТЭ в течение года. Однако в каждой женщины риск может быть

значительно выше в зависимости от имеющихся у нее факторов риска (см. Ниже).

Встановлено<sup>1</sup>, что с 10 000 женщин, применяющих КГК, содержащие дроспиренон, в 9 - 12 женщин разовьется ВТЭ в течение одного года. Это сравнивается с показателем 62 у женщин, применяющих КГК, содержащих левоноргестрел.

В обоих случаях число случаев ВТЭ за год было меньше, чем обычно ожидается в течение беременности или в послеродовом периоде.

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

#### Факторы риска развития ВТЭ

Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений у женщин, применяющих КГК, может быть значительно выше при наличии дополнительных факторов риска, особенно множественных (см. Таблицу 1).

Применение препарата Миландо противопоказано женщинам с множественными факторами риска, что может повысить риск развития венозного тромбоза (см. Раздел «Противопоказания»). Если женщина имеет более одного фактора риска, рост риска может быть больше, чем сумма рисков, ассоциированных с каждым отдельным фактором, поэтому следует учитывать общий риск развития ВТЭ.

Если соотношение польза/риск является неблагоприятным, не следует назначать КГК (см. Раздел «Противопоказания»).

Таблица 1. Факторы риска развития ВТЭ

| Фактор риска                                                 | Примечание                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м <sup>2</sup> ) | Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела.<br><br>Особенно требует внимания при наличии других факторов риска. |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Длительная иммобилизация, большое оперативное вмешательство, любая операция на нижних конечностях или органах таза, нейрохирургические вмешательства или обширная травма.</p> <p>Примечание: временная иммобилизация, в том числе перелеты &gt; 4 часов, также могут быть фактором риска развития ВТЭ, особенно у женщин с другими факторами риска.</p> | <p>В таких ситуациях рекомендуется прекратить применение препарата (в случае планового оперативного вмешательства не менее чем за 4 недели) и не возобновлять применение ранее чем через 2 недели после полного восстановления двигательной активности. Во избежание нежелательной беременности следует применять другие методы контрацепции.</p> <p>Следует рассмотреть целесообразность антитромботической терапии, если применение препарата Софити® не было прекращено предварительно.</p> |
| Семейный анамнез (венозная тромбоэмболия у кого из родственников или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например до 50 лет).                                                                                                                                                                                                             | В случае подозрения на наличие наследственной предрасположенности перед применением любых КОК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Другие состояния, связанные с ВТЭ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Возраст                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Особенно в возрасте более 35 лет.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

Нет единого мнения относительно возможного влияния варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита на развитие и прогрессирование венозного тромбоза.

Необходимо обратить внимание на повышенный риск развития тромбоэмболии во время беременности, особенно в течение 6 недель после родов (информацию о беременности и лактации см. В разделе «Применение в период беременности или кормления грудью»).

### **Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)**

Женщинам следует посоветовать в случае появления нижеуказанных симптомов немедленно обратиться к врачу и сообщить о том, что они применяют КГК.

Симптомами ТГВ могут быть: односторонняя отек ноги и/или ступни или участки вдоль вены на ноге; боль или повышенная чувствительность в ноге, может ощущаться только при стоянии или ходьбе, ощущение жара в пораженной ноге; покраснение или изменение цвета кожи на ноге.

Симптомами ТЭЛА могут быть: внезапная одышка невыясненной этиологии или учащенное дыхание; внезапный кашель, возможно с кровью внезапная боль в грудной клетке предобморочное состояние или головокружение быстрое или нерегулярное сердцебиение.

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

Другие проявления васкулярной окклюзии могут включать внезапная боль, отек, острый живот и незначительное посинения конечности.

При окклюзии сосудов глаза начальной симптоматикой может быть нечеткость зрения, не сопровождается болевыми ощущениями и которая может прогрессировать до потери зрения. Иногда потеря зрения развивается почти мгновенно.

### **Риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЕ)**

По данным эпидемиологических исследований применения каких-либо КГК ассоциируется с повышенным риском АТЕ (инфаркт миокарда) или цереброваскулярные событий (транзиторная ишемическая атака (ТИА), инсульт). Артериальные тромбоэмболические явления могут иметь летальный исход.

#### Факторы риска развития АТЕ

При применении КГК риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или цереброваскулярных событий возрастает у женщин с факторами риска (см. Таблицу 2). Применение препарата Миландо противопоказано, если женщины имеют один серьезный или множественные факторы риска развития АТЕ, которые могут повысить риск развития артериального тромбоза (см. Раздел «Противопоказания»). Если женщина имеет более одного фактора риска, рост риска может быть больше, чем сумма рисков, ассоциированных с каждым отдельным фактором, поэтому следует принимать во

внимание общий риск. Если соотношение польза/риск является неблагоприятным, не следует назначать КГК (см. Раздел «Противопоказания»).

Таблица 2. Факторы риска развития АТЕ

| <b>Фактор риска</b>                                                                                                                               | <b>Примечание</b>                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Увеличение возраста                                                                                                                               | Особенно в возрасте более 35 лет                                                                                                                                                                       |
| Курение                                                                                                                                           | Женщинам, которые применяют КОК, рекомендуется воздерживаться от курения. Женщинам в возрасте от 35 лет, которые продолжают курить, настоятельно рекомендуется применять другой метод контрацепции.    |
| Артериальная гипертензия                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                        |
| Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м <sup>2</sup> )                                                                                      | Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела. Особенно требует внимания при наличии у женщин других факторов риска.                                                                   |
| Семейный анамнез (артериальная тромбоэмболия у кого из родственников или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например до 50 лет) | В случае подозрения на наличие наследственной предрасположенности перед применением любых КОК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом.                                                   |
| Мигрень                                                                                                                                           | Рост частоты или тяжести мигрени во время применения КОК (могут быть продромальные состояния перед развитием цереброваскулярных событий) могут стать причиной немедленного прекращения применения КОК. |
| Другие состояния, связанные с побочными эффектами со стороны сосудов.                                                                             | Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, недостатки клапанов сердца, фибрилляция предсердий, дислипотеинемия и системная красная волчанка.                                                               |

### **Симптомы АТЕ**

Женщинам следует посоветовать в случае появления нижеуказанных симптомов немедленно обратиться к врачу и сообщить о том, что они применяют КГК.

Симптомами инсульта могут быть: внезапное онемение лица, слабость или онемение конечностей, особенно одностороннее; внезапное нарушение ходьбы, головокружение, потеря равновесия или координации; внезапная спутанность сознания, нарушение речи или понимания; внезапное ухудшение зрения на один или оба глаза; внезапный, сильный или длительный головная боль без определенной причины; потеря сознания или обморок с судорогами или без них.

Преходящий характер симптомов может свидетельствовать о ТИА.

Симптомами инфаркта миокарда могут быть: боль, дискомфорт, ощущение сжатия или тяжести в грудной клетке, руке или ниже грудины; дискомфортное ощущение, что отдает в спину, челюсть, горло, руки, желудок, чувство переполнения желудка, нарушения пищеварения или удушье; усиленное потоотделение, тошнота, рвота или головокружение чрезвычайная слабость, тревожное состояние или одышка быстрое или нерегулярное сердцебиение.

### Опухоли

Результаты некоторых эпидемиологических исследований указывают на дополнительное повышение риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК (> 5 лет), однако это утверждение остается противоречивым, поскольку окончательно не выяснено, насколько результаты исследований учитывают сопутствующие факторы риска, например половое поведение, и другие факторы, например папилломавирусной инфекции человека.

Метаанализ на основании 54 эпидемиологических исследований свидетельствуют о незначительном повышении относительного риска ( $OR = 1,24$ ) развития рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. Этот повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после окончания применения КОК. Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет встречается редко, увеличение количества случаев диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих или недавно применявших КОК, является незначительным по уровню общего риска рака молочной железы. Результаты этих исследований не предоставляют доказательств существования причинной взаимосвязи. Повышение риска может быть обусловлено как более ранней диагностикой рака молочной железы у женщин, применяющих КОК, так и биологическим действием КОК или сочетанием обоих факторов. Отмечена тенденция, что рак молочной железы, выявленный у женщин, которые когда-либо принимали КОК, клинически менее выражен, чем у тех, кто никогда не

применял КОК.

В редких случаях у женщин, применяющих КОК, наблюдались доброкачественные, а еще реже - злокачественные опухоли печени, в отдельных случаях приводили к опасному для жизни внутрибрюшного кровотечения. В случае возникновения жалоб на сильную боль в эпигастральной области, увеличение печени или признаки внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учитывать возможность наличия опухоли печени при применении КОК.

Применение КОК в высоких дозах (50 мкг этинилэстрадиола) снижает риск рака эндометрия и яичников. Остается подтвердить, эти данные могут касаться и низкодозового КОК.

### Другие состояния

Прогестинов компонент препарата Миландо является антагонистом альдостерона с калийсберегающими свойствами. В большинстве случаев применения не ожидается повышение уровня калия. В процессе клинических исследований у некоторых пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью и одновременным применением калийсберегающих лекарственных средств уровень калия в сыворотке крови несколько, но не существенно, повышался при применении дроспиренона. Поэтому рекомендуется контроль уровня калия во время первого цикла лечения пациенткам с почечной недостаточностью. Указанным пациенткам также рекомендуется перед началом применения препарата удерживать уровень калия сыворотки крови не выше верхней границы нормы, особенно при одновременном применении калийсберегающих лекарственных средств (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Женщины с гипертриглицеридемией или семейным анамнезом по этому нарушения составляют группу риска развития панкреатита при применении КОК.

Хотя сообщалось о незначительном повышении артериального давления у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение АД наблюдается редко. Немедленное прекращение приема КОК необходимо только в этих редких случаях. В случае длительной артериальной гипертензии или невозможности контролировать показатели давления с помощью антигипертензивных средств, женщинам, принимающих КОК, следует прекратить их применение. Если это целесообразно, применение КОК можно

восстановить после достижения нормализации АД терапии.

Сообщалось о возникновении или обострении указанных ниже заболеваний во время беременности и при применении КОК, но их взаимосвязь с применением эстрогенов/прогестинов не является окончательно установленной: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом, образование желчных камней, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорей Сиденхама, герпес беременных, потеря слуха, связанная с отосклерозом.

У женщин с наследственным ангионевротический отек экзогенные эстрогены могут индуцировать или усиливать симптомы ангионевротического отека.

Метаболизм стероидных гормонов может быть слабым у пациентов с нарушениями функции печени. Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены КОК, пока показатели функции печени не вернутся в пределы нормы и причинная связь с КОК будет исключен.

При рецидиве холестатической желтухи и/или зуда, связанного с холестазом, что ранее возникали во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, применение КОК следует прекратить.

Хотя КОК могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет данных относительно необходимости изменять терапевтический режим женщинам с диабетом, принимающих низкодозированные КОК (<0,05 мг этинилэстрадиола). Однако женщины, страдающие сахарным диабетом, должны тщательно обследоваться в течение применения КОК, особенно в начале лечения.

Случаи обострения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита также наблюдались при применении КОК.

Иногда может возникать хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщины, склонные к возникновению хлоазмы, должны избегать воздействия прямых солнечных лучей или ультрафиолетового облучения во время применения КОК.

1 таблетка содержит 46 мг лактозы. При наличии редких наследственных состояний непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы, в случае пребывания на безлактозной диете следует учитывать указанное количество лактозы.

Консультации/медицинское обследование

Перед началом или возобновлением приема препарата Миландо рекомендуется собрать полный медицинский анамнез (включая семейный анамнез), пройти полное медицинское обследование и исключить беременность. Необходимо измерить артериальное давление и провести медицинское обследование, учитывая противопоказания (см. Раздел «Противопоказания») и особенности применения (см. Раздел «Особенности применения»). Следует обратить внимание женщины на информацию о венозного и артериального тромбоза, в том числе на риск, связанный с применением препарата Миландо по сравнению с таковым при применении других КГК, по симптомов ВТЭ и АТЕ, известных факторов риска и действий, которые необходимо осуществить при подозрении на тромбоз.

Пациенткам рекомендуется внимательно прочитать инструкцию по применению лекарственного средства и придерживаться рекомендаций, содержащихся в ней.

Частота и характер осмотров должны основываться на существующих нормах медицинской практики с учетом индивидуальных особенностей каждой женщины.

Пациенток нужно предупредить, что гормональные контрацептивы не защищают от заражения ВИЧ-инфекцией (СПИДом) и любым другим заболеванием, передающимся половым путем.

### Снижение эффективности

Эффективность КОК может снижаться в случае пропуска приема таблетки (см. Раздел «Способ применения и дозы»), расстройств ЖКТ (см. Раздел «Способ применения и дозы») или при одновременном применении других лекарственных средств (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

### Нарушение цикла

При приеме КОК могут наблюдаться нерегулярные кровотечения (кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых нескольких месяцев. Если после 3 менструальных циклов такие кровотечения продолжаются, их следует считать серьезными.

Если нерегулярные кровянистые выделения сохраняются или появляются после периода регулярных кровотечений, нужно рассмотреть негормональные причины кровотечений и соответствующие диагностические мероприятия, включая обследование с целью исключения наличия опухолей и беременности. К диагностических мероприятий можно включить кюретаж.

У некоторых женщин может не наступить кровотечение отмены во время перерыва в приеме препарата. В случае приема КОК в соответствии с указаниями раздела «Способ применения и дозы» беременность маловероятна. Однако если прием КОК происходил нерегулярно к отсутствию первой кровотечения отмены или если кровотечения отмены отсутствуют в течение двух циклов, перед продолжением применения КОК необходимо исключить беременность.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Не проводили исследований влияния препарата на способность управлять автотранспортом или механизмами. У женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы, не сообщалось о влиянии на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Беременность. Препарат противопоказан к применению в период беременности. В случае возникновения беременности во время применения препарата Миланда его прием необходимо прекратить немедленно. Однако результаты эпидемиологических исследований не указывают на повышение риска появления врожденных пороков у детей, матери которых принимали КОК до беременности, так же, как и на существование тератогенного действия при непреднамеренном приеме КОК в течение беременности.

Исследования на животных показали наличие побочных эффектов во время беременности и кормления грудью. На основе этих исследований на животных нельзя исключать нежелательные эффекты вследствие гормонального действия действующих веществ. Однако общий опыт применения КОК во время беременности не свидетельствует о существующем нежелательном воздействии у человека.

Имеющиеся данные о приеме препарата во время беременности слишком ограничены для того, чтобы сделать выводы относительно негативного влияния препарата Миланда на течение беременности, здоровье плода и новорожденного. До сих пор нет никаких соответствующих эпидемиологических данных.

При восстановлении применения препарата Миланда следует учитывать повышение риска развития ВТЭ в послеродовом периоде (см. Разделы «Способ

применения и дозы»).

Период кормления грудью. КОК могут влиять на кормление грудью, поскольку под их влиянием может уменьшаться количество грудного молока, а также изменяться его состав. КОК не рекомендуется принимать в период кормления грудью. Небольшие количества контрацептивных стероидов и/или их метаболиты могут проникать в грудное молоко при применении КОК. Эти количества могут повлиять на ребенка.

## **Способ применения и дозы**

Применяют внутрь.

*Дозировка.*

Таблетки следует принимать регулярно примерно в одно и то же время, запивая при необходимости небольшим количеством жидкости, в порядке, указанном на упаковке. Препарат принимают по 1 таблетке в сутки в течение 21 дня подряд. Прием таблеток из каждой следующей упаковки следует начинать после окончания 7-дневного перерыва в приеме препарата, во время которой обычно наступает кровотечение отмены. Обычно она начинается на 2-3-й день после приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема таблеток из следующей упаковки.

*Как начать применение препарата Миланда*

Гормональные контрацептивы в предыдущий период (прошлый месяц) не применялись:

Прием таблеток следует начинать в 1-й день естественного цикла (т.е. в 1-й день менструального кровотечения).

- Переход с КОК, вагинального кольца или трансдермальной системы:

Желательно принять первую таблетку препарата Миланда следующий день после приема последней активной таблетки (таблетки, содержащей действующее вещество), но не позднее следующего дня после перерыва в приеме таблеток. В случае применения вагинального кольца или трансдермального пластыря следует начать принимать препарат Миланда в день удаления средства, но не позднее дня, когда необходимо последующее применение этих препаратов.

- Переход с метода, основанного на применении только прогестагена ( «мини-пили», инъекции, импланты) или внутриматочной системы с прогестагеном:

Можно начать прием препарата Миланда в любой день после прекращения приема «мини-пили» (в случае имплантата или внутриматочной системы - в день их удаления, в случае инъекции - вместо следующей инъекции). Однако во всех случаях рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата.

- После аборта в I триместре беременности:

Можно начинать прием препарата сразу же. В таком случае нет необходимости применять дополнительные средства контрацепции.

- После родов или аборта во II триместре:

Рекомендуется начинать прием препарата Миланда с 21-28-го дня после родов или аборта во II триместре беременности. При более позднем начале приема таблеток рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если половой акт уже состоялся, то перед началом применения препарата следует исключить беременность или дождаться наступления первой менструации.

#### *Что делать в случае пропуска приема таблетки*

Если опоздание в приеме любой таблетки не превышает 12 часов, контрацептивное действие препарата не снижается. Пропущенную таблетку нужно принять сразу, как только это выяснилось. Следующую таблетку из этой упаковки необходимо принимать в обычное время.

1. Если опоздание с приемом таблетки превышает 12 часов, контрацептивная защита может снизиться. В таком случае можно руководствоваться двумя основными правилами:
2. Перерыв в приеме таблеток никогда не может составлять более 7 дней.

Адекватное угнетение системы гипоталамус-гипофиз-яичники непрерывным приемом таблеток в течение 7 дней.

В соответствии с этим в повседневной жизни следует руководствоваться нижеприведенными рекомендациями:

- 1-я неделя

Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжают принимать таблетки в обычное время. Кроме того, в течение следующих 7 дней необходимо использовать барьерный метод контрацепции, например презерватив. В случае если в предыдущие 7 дней состоялся половой акт, следует

учитывать возможность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе перерыв в приеме препарата, тем выше риск беременности.

- *2-я неделя*

Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит о пропуске, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжают принимать таблетки в обычное время. При условии правильного приема таблеток в течение 7 дней перед пропуском нет необходимости использовать дополнительные противозачаточные средства. Однако при пропуске более одной таблетки рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение 7 дней.

- *3-я неделя*

Риск снижения надежности возрастает при приближении 7-дневного перерыва в приеме таблеток. Однако при соблюдении нижеприведенных схемы приема таблеток можно избежать снижения контрацептивной защиты. Если придерживаться одного из нижеследующих вариантов, то не возникнет необходимости использования дополнительных контрацептивных средств при условии правильного приема таблеток в течение 7 дней до пропуска. Если это не так, рекомендуется придерживаться первого из нижеследующих вариантов и использовать дополнительные методы контрацепции в следующие 7 дней.

1. Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит о пропуске, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжают принимать таблетки в обычное время. Таблетки из следующей упаковки следует начать принимать сразу же после окончания предыдущей, то есть не должно быть перерыва в приеме таблеток из двух упаковок. Маловероятно, что у женщины начнется кровотечение отмены до окончания приема таблеток из второй упаковки, хотя во время приема таблеток может наблюдаться кровянистые выделения или прорывное кровотечение.
2. Можно также прекратить прием таблеток из текущей упаковки. В таком случае перерыв в приеме препарата должен составлять до 7 дней, включая дни пропуска приема таблеток; прием таблеток следует начать со следующей упаковки.

Если после пропуска в приеме таблеток отсутствует кровотечение отмены в течение первого планового перерыва в приеме препарата, то вероятная беременность.

## *Рекомендации в случае нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта*

В случае тяжелых расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта (таких как рвота или диарея) возможно неполное всасывание препарата в таком случае следует применять дополнительные средства контрацепции. Если рвота началось течение 3 - 4 часов после приема препарата, скорее необходимо принять новую (заместительную) таблетку. Следующую таблетку, если возможно, следует принять в течение 12 часов в рамках режима обычного приема. Если прошло больше 12 часов, приемлемой является рекомендация, приведенная выше в разделе «Способ применения и дозы», подпункт «Что делать в случае пропуска приема таблетки». Если женщина не хочет менять свой график приема таблеток, ей необходимо принять дополнительную таблетку(и) с последующей упаковки.

## *Как отсрочить наступление кровотечения отмены*

Чтобы задержать кровотечение отмены, следует продолжать принимать таблетки препарата Миланда из новой упаковки и не делать перерыва в приеме препарата. По желанию срок приема можно продолжить вплоть до окончания таблеток из второй упаковки. При этом могут наблюдаться прорывные кровотечения или кровянистые выделения. Обычно применение препарата Миланда восстанавливают после 7-дневного перерыва в приеме таблеток.

Чтобы сместить время наступления кровотечения отмены на другой день недели, рекомендуется сократить перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько желательно. Следует отметить, что чем короче будет перерыв, тем чаще наблюдается отсутствие кровотечения отмены и прорывное кровотечение или кровянистые выделения в течение приема таблеток из второй упаковки (как и в случае задержки наступления кровотечения отмены).

## *Пациенты пожилого возраста.*

Препарат назначают после наступления менопаузы.

## **Дети**

Препарат показан для применения только после наступления первой менструации.

## **Передозировка**

При применении комбинированных пероральных контрацептивов возможны тошнота, рвота или у молодых девушек - влагалищное кровотечение.

*Лечение.* Терапия симптоматическая. Специального антидота не существует.

## Побочные реакции

По поводу серьезных побочных реакций у пациенток, принимающих КОК. Нижеприведенные побочные реакции наблюдались при применении препарата Миланда (см. Таблицу 3).

Таблица 3. Побочные реакции, которые наблюдались при применении препарата Миланда

| Классы систем органов                 | Побочные реакции по частоте           |                                                   |                                            |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                       | Часто<br>( $\geq 1/100$ та $< 1/10$ ) | Нечасто<br>( $\geq 1/1000$ та $< 1/100$ )         | Единичные ( $\geq 1/10000$ та $< 1/1000$ ) |
| Со стороны иммунной системы           |                                       |                                                   | Повышенная чувствительность, астма         |
| Психические нарушения                 | Угнетенное настроение                 | Повышение либидо, снижение либидо                 |                                            |
| Со стороны нервной системы            | Головная боль                         |                                                   |                                            |
| Со стороны органов слуха              |                                       |                                                   | Гипоакузия                                 |
| Со стороны сосудов                    | Мигрень                               | Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия | ВТЕ, АТЕ                                   |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта | Тошнота                               | Рвота, диарея                                     |                                            |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки |                                       | Акне, экзема, зуд, алопеция                       | Узловатая эритема, мультиформная эритема   |

|                                                    |                                                                                                                                                                       |                                                                 |                             |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Со стороны репродуктивной системы и молочных желез | Менструальные расстройства, межменструальные кровотечения, болезненность молочных желез, нагрубание молочных желез, вагинальные выделения, вульвовагинальных кандидоз | Увеличение молочных желез, вагинальные инфекции                 | Выделения из молочных желез |
| Общие расстройства                                 |                                                                                                                                                                       | Задержка жидкости, увеличение массы тела, уменьшение массы тела |                             |

#### Описание отдельных побочных реакций

У женщин, принимавших КГК, наблюдался повышенный риск развития венозных или артериальных тромботических/тромбоэмболических явлений, в том числе инфаркта миокарда, инсульта, ТИА, венозного тромбоза и ТЭЛА.

Нижеприведенные серьезные побочные реакции наблюдались у женщин, применяющих КОК:

- венозные тромбоэмболические расстройства;
- артериальные тромбоэмболические расстройства;
- артериальная гипертензия;
- опухоли печени;
- развитие или обострение заболеваний, для которых связь с приемом КОК не выяснена окончательно: болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, эпилепсия, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, герпес беременных, хорея Сиденхама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха ;
- хлоазма;
- острые или хронические нарушения функции печени, которые могут потребовать отмены КОК, пока показатели функции печени не вернуться в норму;

- у женщин с наследственной предрасположенностью к ангионевротическому отеку экзогенные эстрогены могут вызывать или усиливать симптомы ангионевротического отека.

Побочные реакции, которые наблюдались у пациенток, получавших КОК: эмоциональная лабильность, депрессия, потеря либидо, венозные и артериальные тромбоэмболические явления, включающие окклюзии периферических глубоких вен, тромбоз и эмболия легочных сосудов, инфаркт миокарда, инсульт (в т.ч. геморрагический, ишемический инсульт, ТИА), эритема.

Другие побочные реакции, связанные с группой КОК, также указанные в разделах «Противопоказания» (в т.ч. потеря слуха, связанная с отосклерозом, гипертриглицеридемия и повышенный риск развития панкреатита, образование желчных камней, изменения толерантности к глюкозе или влияние на резистентность к инсулину, желтуха и/или зуд, связанный с холестазом, реакции повышенной чувствительности, включая сыпь, крапивницу).

Частота диагностирования рака молочной железы несколько повышается среди женщин, принимающих КОК. Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет встречается редко, увеличение количества случаев диагностирования рака молочной железы у женщин, применяющих в настоящее время или недавно применяли КОК, является незначительным по уровню общего риска рака молочной железы. Взаимосвязь с применением КОК неизвестна. Сммотри также раздел «Противопоказания».

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

21 таблетка в блистере с календарной шкале. 1 блистер в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Лабораториос Леон Фарма С.А.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

С/Ла Валлин с/н, полигоны Индастриал Наватеджера, Виллаквиламбре, 24008 Леон, Испания.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).