

## **Состав**

*действующие вещества:* этинилэстрадиол, диеногест;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит этинилэстрадиола 0,03 мг и диеногеста 2 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, крахмал кукурузный, мальтодекстрин, магния стеарат, оболочка белая смесь для пленочного покрытия (гипромеллоза, лактоза, титана диоксид (E171), макрогол 4000, натрия).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета без дефектов покрытия.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гормональные контрацептивы для системного применения. Прогестогены и эстрогены в комбинации. Код АТХ G03A A16.

## **Фармакодинамика**

Все гормональные методы контрацепции характеризуются очень низким показателем контрацептивных неудач при применении согласно инструкции. Показатель контрацептивных неудач может быть выше, если контрацептивы применять согласно инструкции (например, пропуск приема таблетки).

Деновель® 30 - это комбинированный пероральный контрацептив (КПК) с этинилэстрадиола и прогестагеном Диеногест.

Контрацептивное действие препарата Деновель® 30 базируется на взаимодействии разных факторов, важнейшими из которых являются супрессия овуляции и изменение цервикальной секреции.

В ходе клинических исследований, было рассчитано такой индекс Перля:

- нескорректированный индекс Перля: 0,454 (верхний 95% доверительный интервал (ДИ): 0,701);
- скорректированный индекс Перля: 0,182 (верхний 95% доверительный интервал: 0,358).

Диеногест - производная нортестостерона с аффинностью *in vitro* к прогестероновых рецепторов, в 10-30 раз меньше, чем в других синтетических прогестагенов. Данные *in vivo* у животных свидетельствуют о сильной прогестагеновом активность и антиандрогенов активность. Диеногест не проявляет значительную андрогенным, минералокортикоидной или глюкокортикоидной активностью *in vivo*.

Доза диеногеста, что приводит к подавлению овуляции, составляет 1 мг/сут.

При применении в высоких КПК (50 мкг этинилэстрадиола) снижается риск рака эндометрия и яичников. Касается это КПК, остается не выясненным.

## **Фармакокинетика**

### *Этинилэстрадиол*

Адсорбция. При пероральном приеме этинилэстрадиол быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в сыворотке крови составляет примерно 67 пг/мл и достигается в течение 1,5-4 часов. В течение всасывания и первого прохождения через печень этинилэстрадиол метаболизируется экстенсивно, что приводит к средней оральной биодоступности примерно 44%.

Распределение. Этинилэстрадиол прочно, однако не специфически связывается с альбумином (98%) и вызывает увеличение сывороточных концентраций глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Объем распределения этинилэстрадиола составляет примерно 2,8-8,6 л/кг.

Метаболизм. Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации в слизистой тонкого кишечника и в печени. Этинилэстрадиол метаболизируется главным образом путем ароматического гидроксирования, однако дополнительно образуется большое количество гидроксированных и метилированных метаболитов, среди которых есть как свободные метаболиты, так и конъюгаты с глюкуронидов и сульфатов. Клиренс составляет 2,3-7 мл/мин/кг.

Выведение из организма. Уровень этинилэстрадиола в сыворотке крови снижается двухфазно с периодами полувыведения около 1 часа и 10-20 часов соответственно. Препарат не выводится из организма в неизменном виде, его метаболиты выводятся с мочой и желчью в соотношении 4: 6. Период полувыведения метаболитов составляет примерно один день.

Состояние равновесия. Состояние равновесия достигается в течение второй половины цикла применения, когда концентрация этинилэстрадиола в сыворотке крови примерно вдвое выше по сравнению с таковой после приема разовой дозы.

## *Диеногест.*

Всасывания. После перорального применения диеногест быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 2,5 ч после однократного приема препарата и составляет 51 нг/мл. Биодоступность диеногеста в сочетании с этинилэстрадиола составляет примерно 96%.

Распределение. Диеногест связывается с альбумином и не связывается с ГСПГ, или глобулином, связывающим ГКС (ГОК). Лишь 10% диеногеста в сыворотке крови находятся в виде свободного стероида, а 90% неспецифически связаны с альбумином. Индуцированное этинилэстрадиола повышение уровня ГСПГ не влияет на связывание диеногеста с белками плазмы крови. Объем распределения диеногеста находится в пределах от 37 до 45 л.

Метаболизм. Диеногест метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгации с образованием в основном эндокринологического неактивных метаболитов. Эти метаболиты очень быстро выводятся из плазмы таким образом, что в плазме крови не наблюдается ни одного активного метаболита, а только диеногест в неизмененном виде. Общий клиренс составляет примерно 3,6 л/ч после однократного применения.

Выведение из организма. Уровень диеногеста в сыворотке крови снижается с периодом полувыведения составляет около 9 часов. Лишь незначительное количество диеногеста выводится почками в неизмененном виде. После применения пероральной дозы 0,1 мг/кг массы тела соотношение почечной экскреции с фекальной составляет 3: 2. Около 86% дозы выводится в течение 6 дней, большая часть, 42% выводится с мочой в первые 24 часа.

Состояние равновесия. Фармакокинетика диеногеста не зависит от уровня ГСПГ. При ежедневном применении концентрация вещества в сыворотке крови возрастает в 1,5 раза, достигая равновесного состояния через 4 дня применения.

Данные доклинических исследований по безопасности

Доклинические исследования этинилэстрадиола и диеногеста обнаружили ожидаемые эстрогенные и прогестагеновом эффекты.

Результаты стандартных доклинических исследований токсичности при многократном применении, генотоксичности, канцерогенности и репродуктивной токсичности не указывают на существование какого-либо специфического риска для человеческого организма. Однако следует заметить, что половые стероиды могут способствовать росту предварительно

существующих определенных гормонозависимых тканей и опухолей.

## **Показания**

Оральная контрацепция.

## **Противопоказания**

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) не следует применять при наличии одного из следующих состояний. В случае если любой из этих состояний или заболеваний возникает впервые во время применения КОК, прием препарата следует немедленно прекратить.

- Наличие факторов риска возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ):
  - венозная тромбоэмболия - наличие ВТЭ в настоящее время (при применении антикоагулянтов) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)
  - известная наследственная или приобретенная склонность к венозной тромбоэмболии, такая как резистентность к активированному протеину С (включая мутации фактора V Ляйден), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S;
  - большие оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией (см. Раздел «Особенности применения»);
  - высокий риск возникновения венозной тромбоэмболии из-за наличия многих факторов риска (см. Раздел «Особенности применения»).
- Наличие факторов риска возникновения артериальной тромбоэмболии (АТЕ):
  - артериальная тромбоэмболия - наличие артериальной тромбоэмболии в настоящее время, наличие артериальной тромбоэмболии в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или продромальное состояние (например, стенокардия);
  - цереброваскулярные заболевания - инсульт в настоящее время, инсульт в анамнезе или продромальное состояние (например, транзиторная ишемическая атака (ТИА)
  - известная наследственная или приобретенная склонность к артериальной тромбоэмболии, такая как гипергомоцистеинемия и наличие антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипинам, волчаночный антикоагулянт)
  - наличие в анамнезе мигрени с очаговой неврологической симптоматикой;

- высокий риск возникновения артериальной тромбоэмболии из-за наличия многих факторов риска (см. Раздел «Особенности применения») или наличие одного из факторов риска, такого как:
  - сахарный диабет с сосудистыми симптомами;
  - тяжелая гипертензия;
  - тяжелая дислиппротеинемия.
- Панкреатит, в том числе в анамнезе, если он связан с тяжелой гипертриглицеридемией.
- Наличие в настоящее время или в анамнезе тяжелого заболевания печени, пока показатели функции печени не к норме.
- Наличие в настоящее время или в анамнезе опухолей печени (доброкачественных или злокачественных).
- или предполагаемые злокачественные новообразования (например, половых органов или молочных желез), на которые влияют половые стероидные гормоны.
- Настройка или подозреваемая беременность.
- Недиагностированные вагинальное кровотечение.
- Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.» И «Особенности применения»).
- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из компонентов препарата.

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

Примечание: в целях выявления возможных видов взаимодействия следует ознакомиться с инструкциями по применению препаратов, принимаемых одновременно с этим препаратом.

## **Влияние других лекарственных средств на лекарственное средство Деновель® 30**

Может возникать взаимодействие с лекарственными средствами, которые индуцируют активность микросомальных ферментов, что может привести к усилению клиренса половых гормонов и привести к возникновению межменструального кровотечения и/или снижению эффективности контрацептива.

## Тактика лечения

Индукцию ферментов можно наблюдать уже через несколько дней лечения. Обычно максимальную индукцию ферментов можно наблюдать в течение нескольких недель. После прекращения медикаментозной терапии индукция ферментов может сохраняться в течение примерно 4 недель.

### Краткосрочное лечение

Женщины, которые принимают лекарственные средства, которые индуцируют ферменты, имеют временно использовать барьерный метод или другой метод контрацепции дополнительно к КПК. Барьерный метод следует применять в течение всего срока лечения соответствующим лекарственным средством и еще в течение 28 дней после прекращения его применения. Если терапия начинается в период применения последних таблеток КПК из упаковки, то прием таблеток из следующей упаковки КПК следует начать сразу после завершения приема из предыдущей упаковки без привычной перерыва в приеме таблеток.

### Долгосрочное лечение

Женщинам, которые проходят долгосрочное лечение действующими веществами, которые индуцируют активность ферментов печени, рекомендуется применять другой надежный негормональный метод контрацепции.

*Вещества, которые усиливают клиренс КПК (снижают эффективность КПК путем индукции ферментов), например:*

барбитураты, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин, а также, возможно, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие лекарственное средство растительного происхождения зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

### *Вещества с меняющимся воздействием на клиренс КПК*

При одновременном введении с КПК много комбинаций ингибиторов протеазы и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, предназначенных для лечения ВИЧ/вирусного гепатита С, могут повышать или снижать концентрации эстрогена или прогестина в плазме крови. В некоторых случаях суммарный эффект этих изменений может быть клинически значимым.

Поэтому для выявления возможных видов взаимодействия и предоставления любых соответствующих рекомендаций следует ознакомиться с инструкцией по применению сопутствующих лекарственных средств для лечения ВИЧ/вирусного гепатита С. При возникновении каких-либо сомнения женщинам, которые лечатся ингибитором протеазы или Ненуклеозидные ингибитором обратной транскриптазы, следует применять дополнительный барьерный метод

контрацепции.

### *Вещества, которые снижают клиренс КПК (ингибиторы ферментов)*

Клиническая значимость потенциальных взаимодействий с ингибиторами ферментов остается неизвестной. При одновременном применении сильнодействующих ингибиторов СYP3A4 в плазме крови могут повышаться концентрации эстрогена или прогестина, или того и другого. Установлено, что эторикоксиб в дозе 60-120 мг/сут повышает концентрации этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4-1,6 раз, соответственно, при его приеме одновременно с комбинированным гормональным контрацептивом, который содержит 35 мкг этинилэстрадиола.

### **Влияние лекарственного средства Деновель® 30 на другие лекарственные средства**

КПК могут влиять на метаболизм других действующих веществ. Соответственно, концентрации в плазме крови и тканях могут повышаться (например, циклоспорин) или снижаться (например, ламотригин).

Но на основе данных, полученных *in vitro*, подавление активности ферментов СYP Диеногест маловероятно, если он применяется в терапевтической дозе.

Клинические данные указывают на то, что этинилэстрадиол подавляет клиренс субстратов СYP1A2, вызывая слабое (например, теофиллин) или умеренное (например, тизанидин) повышение их концентрации в плазме крови.

### **Другие виды взаимодействия**

#### Лабораторные анализы

Применение противозачаточных стероидов может влиять на результаты некоторых лабораторных анализов, включая биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, уровни белков (переносчики) в плазме крови, например, ГКС-связывающего глобулина и фракций липидов/липопротеинов, параметры обмена углеводов и параметры коагуляции и фибринолиза. Обычно изменения остаются в диапазоне нормальных лабораторных значений.

#### Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, с или без рибавирина, может увеличить риск повышения уровня АЛТ (см. Разделы «Противопоказания» и

«Особенности применения»). Таким образом, пациенты, которые принимают Деновель® 30 должны перейти на альтернативный способ контрацепции (например, прогестагены - только контрацепция или негормональные методы контрацепции), прежде чем начать лечение этой схеме комбинированных лекарственных средств. Лечение Деновель® 30 можно восстановить через 2 недели после окончания лечения этой схеме комбинированных лекарственных средств.

## **Особенности применения**

### Предупреждение

При наличии любых состояний или факторов риска, указанных ниже, следует обсудить с женщиной целесообразность применения препарата Деновель® 30.

В случае обострения или при первых проявлениях любого из этих состояний или факторов риска женщинам рекомендуется обратиться к врачу и определить необходимость отмены Деновель® 30.

В случае подозреваемого или подтвержденной ВТЭ или АТЕ следует прекратить применение КПК. Если начата антикоагулянтная терапия, следует обеспечить альтернативную адекватную контрацепцию в связи с тератогенным воздействием антикоагулянтов (кумарины).

- Нарушение кровообращения

### Риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ)

Применение любых КПК повышает риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у женщин, которые их применяют, по сравнению с теми, которые их не применяют. Препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциируются с низким риском развития ВТЭ. В настоящее время неизвестный риск применения препарата Деновель® 30 по сравнению с препаратами с более низким риском. Решение о применении препарата, кроме тех, которые имеют низкий риск развития ВТЭ, следует принимать только после обсуждения с женщиной.

Следует убедиться, что она осознает:

- риск развития ВТЭ, ассоциированный с применением Деновель® 30;
- степень влияния имеющихся у нее факторов риска;
- что риск ВТЭ является самым высоким в течение первого года применения КПК. По некоторым данным, риск ВТЭ может возрасти при восстановлении применения КПК после перерыва в 4 недели или дольше.



Примерно у 2 женщин из 10000, не применяют КГК и не являются беременными, ВТЭ возникает в течение одного года. Однако для каждой женщины риск может быть значительно выше, в зависимости от имеющихся у нее факторов риска (см. Ниже).

По данным эпидемиологических исследований у женщин, применяющих низкодозовый (<50 мкг этинилэстрадиола) КПК, показано, что 10 000 женщин в 6-12 женщин разовьется ВТЭ в течение 1 года.

Согласно оценкам, из 10000 женщин, принимавших КГК, содержащие левоноргестрел, примерно в 61 женщин ВТЭ возникала в течение одного года.

Оценивается, что с 10,000 женщин, которые используют КГК с содержанием диеногеста и этинилэстрадиола, ВТЭ возникает примерно в 8-11 [1] в течение 1 года.

Указанная случаев ВТЭ за год была меньше, чем ожидают в течение беременности или в послеродовой период.

ВТЭ может иметь летальный исход в 1-2% случаев.

Очень редко сообщалось о возникновении тромбоза других кровеносных сосудов, например артерий и вен печени, почек, мезентериальных сосудах или сосудах сетчатки, у женщин, применяющих КПК.

#### Факторы риска возникновения ВТЭ

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

Применение Деновель® 30 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 принимать во внимание общий риск развития ВТЭ. Если соотношение польза/риск является неблагоприятным, не следует назначать КПК (см. Раздел «Противопоказания»).

Таблица 1 Факторы риска возникновения ВТЭ

Фактор риска	Примечание
--------------	------------

<p>Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м<sup>2</sup>)</p>	<p>Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела.</p> <p>Особенно требует внимания при наличии других факторов риска.</p>
<p>Длительная иммобилизация, большое оперативное вмешательство, любое хирургическое вмешательство на нижних конечностях или органах таза, нейрохирургические вмешательства или обширная травма.</p> <p>Примечание: временная иммобилизация, включая авиаперелет длительностью &gt; 4 часа, также может быть фактором риска возникновения ВТЭ, в частности у женщин с наличием других факторов 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 не было приостановлено предварительно.</p>
<p>Семейный анамнез (венозная тромбоэмболия когда-либо у кого-либо из родных братьев или сестер, или у одного из родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например, до 50 лет).</p>	<p>В случае подозрения о наличии наследственной предрасположенности перед применением любых КПК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом.</p>
<p>Другие состояния, связанные с ВТЭ</p>	<p>Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.</p>
<p>Увеличение возраста</p>	<p>Особенно в возрасте более 35 лет.</p>

Нет единого мнения относительно возможного влияния варикоза вен и поверхностного тромбофлебита на наступление или развитие венозного тромбоза.

Необходимо обратить внимание на повышенный риск развития тромбоза в период 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 тромбоз легочной артерии)

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

Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) могут включать:

- односторонний отек бедра, голени и/или стопы или участки вдоль вены на ноге;
- боль или повышенную чувствительность в ноге, может ощущаться только при стоянии или ходьбе;
- ощущение жара в пораженной ноге; покраснение или изменение цвета кожи на ноге.

Симптомы тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) могут включать:

- внезапную одышку невыясненной этиологии или учащенное дыхание;
- внезапный кашель, возможно с кровью
- внезапная боль в грудной клетке
- сильное головокружение или нарушение равновесия;
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

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

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

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

### Риск возникновения артериальной тромбоза (АТЕ)

По данным эпидемиологических исследований применения каких-либо КПК ассоциируется с повышенным риском артериальной тромбоза (инфаркт миокарда) или цереброваскулярные событий (например, транзиторная ишемическая атака, инсульт). Артериальные тромбозические явления могут

иметь летальный исход.

### Факторы риска возникновения АТЕ

При применении КПК риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или цереброваскулярных событий возрастает у женщин с факторами риска (см. Таблицу 2). Применение препарата 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 КПК (см. Раздел «Противопоказания»).

Таблица 2: Факторы риска возникновения АТЕ

<b>Фактор риска</b>	<b>Примечание</b>
Увеличение возраста	Особенно в возрасте более 35 лет
Курение	Женщинам, которые применяют КПК, 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-нибудь из родных братьев или сестер, или у одного из родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например, до 50 лет)	В случае подозрения о наличии наследственной предрасположенности перед применением любых КПК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом.
Мигрень	Рост частоты или тяжести мигрени во время применения КПК (могут быть продромальные состояния перед развитием цереброваскулярных событий) может стать причиной немедленного прекращения применения КПК.
Другие состояния, связанные с побочными эффектами со стороны сосудов.	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, недостатки клапанов сердца, фибрилляция предсердий, дислиппротеинемия и системная красная волчанка.

### Симптомы АТЕ

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

Симптомы инсульта могут включать:

- внезапное онемение или слабость лица, верхней или нижней конечности, особенно одностороннее;
- внезапное нарушение ходьбы, головокружение, потерю равновесия или координации;
- внезапную спутанность сознания, нарушение речи или понимания;
- внезапное ухудшение зрения одного или обоих глаз
- внезапный, сильный или длительный головная боль без определенной причины;
- потерю сознания или обморок с судорогами или без них.

Преходящий характер симптомов может свидетельствовать о транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

Симптомы инфаркта миокарда могут включать:

- боль, дискомфорт, чувство тяжести, тяжесть, чувство сжатия или переполнения в грудной клетке, руке или ниже грудины;
- дискомфортное ощущение, что отдает в спину, челюсть, горло, руки, желудок,
- ощущение переполненного желудка, нарушения пищеварения или удушье;
- усиленное потоотделение, тошнота, рвота или головокружение;
- чрезвычайную слабость, тревожное состояние или одышку;
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

## Опухоли

Результаты некоторых эпидемиологических исследований указывают на дополнительное повышение риска развития рака шейки матки при длительном применении КПК, однако это утверждение остается противоречивым, поскольку окончательно не выяснено, насколько результаты исследований учитывают сопутствующие факторы риска, например половое поведение или наличие 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 КПК. Этот повышенный риск постепенно возвращается к уровню базового риска, связанного с возрастом женщины, в течение 10 лет после окончания приема КПК. Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет встречается редко, увеличение количества случаев диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих в настоящее время или недавно применяли КПК, является незначительным относительно общего риска рака молочной железы.

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

Новообразования могут представлять угрозу жизни или приводить к летальному исходу.

## Другие состояния

Женщины с гипертриглицеридемией или с этим нарушением в семейном анамнезе составляют группу риска развития панкреатита при применении КПК.

Хотя сообщалось о незначительном повышении артериального давления у многих женщин, принимающих КПК, клинически значимое повышение артериального давления является редким явлением. Однако если продолжительная клинически выраженная артериальная гипертензия возникает при применении КПК, то следует прекратить применение КПК и лечить артериальную гипертензию. Если это целесообразно, применение КПК может быть возобновлено после достижения нормализации давления с помощью АД. Следует прекратить применение КПК, если в течение их применения при артериальной гипертензии, которая была диагностирована к приему КПК, сохраняются стабильно высокие цифры артериального давления, несмотря на адекватную антигипертензивную терапию.

Сообщалось о возникновении или обострении указанных ниже заболеваний во время беременности и при применении КПК, но их взаимосвязь с применением КПК не является окончательно установленной: желтуха и/или зуд, связанный с холестаазом; образования желчных конкрементов; порфирия; системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром хорея Сиденгама; герпес беременных потеря слуха, связанная с отосклерозом.

У женщин с наследственной предрасположенностью к ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или усиливать симптомы ангионевротического отека.

При острых или хронических нарушениях функции печени может возникнуть необходимость прекращения применения КПК, пока показатели функции печени не к норме. При рецидиве холестатической желтухи и/или зуда, связанного с холестаазом, впервые возник во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, применение КПК следует прекратить.

Хотя КПК могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет данных относительно необходимости изменять терапевтический режим женщинам с диабетом, принимающих низкодозированные КПК (<0,05 мг этинилэстрадиола). Однако женщинам, страдающим сахарным диабетом, необходимо тщательное обследование в течение применения КПК, особенно в начале их применения.

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

Ухудшение настроения и депрессия - хорошо известные побочные реакции при применении гормональных контрацептивов (см. Раздел «Побочные реакции»). Депрессия может быть серьезной, и это - известный фактор риска суицидального поведения и суицида. Женщины должны обратиться к врачу в случае изменений настроения и депрессивных симптомов, в том числе вскоре после начала лечения.

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 КПК.

### Повышение АЛТ

Во время клинических испытаний у пациентов, лечившихся от инфекций гепатита С (ВГС) с помощью лекарственных средств, содержащих омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир с или без рибавирина, значительно повысился уровень трансаминаз (АЛТ), который превышал верхнюю границу нормы (ВГН) в 5 раз чаще у женщин, использовавших препараты, содержащие этинилэстрадиол, такие как комбинированные гормональные контрацептивы (КПК) (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Каждая таблетка содержит 48,53 мг лактозы моногидрата. Если у Вас установлен непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать этот препарат. При наличии редких наследственных заболеваний непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы пациенткам не следует этот препарат.

Это лекарственное средство содержит 23 мг натрия цитрата в одной таблетке. Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов, применяют натрий-контролируемую диету.

### Медицинское обследование/консультация

Перед началом или возобновлением применения Деновель® 30 рекомендуется сбор полного медицинского анамнеза (включая семейный анамнез) и исключения беременности. Необходимо измерить артериальное давление и провести медицинское обследование, учитывая противопоказания (см. Раздел «Противопоказания») и оговорок (см. Раздел «Особенности применения»). Следует обратить внимание женщины на информацию о венозного и артериального тромбоза, в том числе на риск, связанный с применением препарата Деновель® 30 по сравнению с таковым при применении других КПК,



а также о симптомах ВТЭ и АТЕ, известных факторов риска и действий, которые необходимо осуществить при подозрении на тромбоз.

Женщинам рекомендуется внимательно прочитать инструкцию по применению лекарственного средства и придерживаться рекомендаций, содержащихся в ней. Частота и характер осмотров должны зависеть от установленных протоколов лечения и быть адаптированными к каждой отдельной женщины.

Женщин необходимо предупредить, что гормональные контрацептивы не защищают от заражения ВИЧ-инфекцией (СПИДом) и любыми другими заболеваниями, передающимися половым путем.

### Снижение эффективности

Эффективность КПК может снижаться в случае пропуска приема таблеток (см. Раздел «Способ применения и дозы»), расстройств желудочно-кишечного тракта (см. Раздел «Способ применения и дозы») или сопутствующего применения других лекарственных средств (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

### Нарушение цикла

При применении всех КПК возможные нерегулярные кровотечения (кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых нескольких месяцев. Несмотря на это, оценку любых нерегулярных кровотечений можно проводить только после периода адаптации организма к препарату (обычно после 3 циклов приема таблеток).

Если нерегулярные кровотечения сохраняются после периода адаптации или появляются после периода регулярных кровотечений, следует рассмотреть негормональные причины кровотечений и провести соответствующие диагностические мероприятия, включая обследование, с целью исключения наличия опухолей или беременности. К диагностическим мероприятиям можно включить кюретаж.

У некоторых женщин может не наступить кровотечение отмены во время перерыва в приеме препарата. В случае применения КПК в соответствии с рекомендациями, указанными в разделе «Способ применения и дозы», беременность маловероятна. Однако если применение КПК происходило нерегулярно перед первой отсутствующей кровотечением отмены или если две кровотечения отмены отсутствуют, перед началом применения КПК необходимо исключить беременность.

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

Исследование влияния на способность концентрироваться при управлении транспортными средствами и эксплуатации машин и механизмов не проводилось. У лиц, принимающих КПК, влияния КПК на способность концентрироваться при управлении транспортными средствами и эксплуатации машин и механизмов не замечено.

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

Препарат противопоказан в период беременности.

В случае наступления беременности применение препарата необходимо прекратить немедленно.

Результаты эпидемиологических исследований не указывают на повышение риска врожденных пороков у детей, матери которых принимали пероральные контрацептивы до беременности, как и возможность тератогенного действия при непреднамеренном приеме пероральных контрацептивов на ранних сроках беременности.

В исследованиях на животных было выявлено побочных эффектов во время беременности и в период кормления грудью. Учитывая эти данные, полученные в исследованиях на животных, нельзя исключать побочных эффектов, вызванных действием активных соединений. Но общий опыт применения КПК во время беременности не предоставил доказательств фактической побочного действия у человека.

Повышенный риск возникновения ВТЭ в послеродовой период следует принимать во внимание при восстановлении приема препарата Деновель® 30 (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

КПК могут влиять на лактацию, поскольку они могут уменьшать количество и изменять состав грудного молока. При применении КПК небольшие количества противозачаточных стероидов и/или их метаболитов могут выделяться с молоком. Эти количества могут влиять на ребенка. Поэтому препарат Деновель® 30 не рекомендуется применять до полного окончания периода кормления грудью.

## **Способ применения и дозы**

Для перорального применения.

## *Дозировка*

### *Как принимать препарат Деновель® 30*

Принимать по 1 таблетке в сутки в течение 21 дня подряд примерно в одно и то же время, запивая при необходимости небольшим количеством жидкости, в порядке, определенном на упаковке. Прием таблеток из каждой следующей упаковки следует начинать после окончания семидневного перерыва в приеме препарата, в течение которого должно происходить кровотечение отмены. Как правило, кровотечение отмены начинается на 2-3-й день после приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема таблеток из следующей упаковки.

### *Как начать лечение препаратом Деновель® 30*

- Если гормональные контрацептивы в предыдущий период (прошлый месяц) не применялись

Прием таблеток следует начинать в первый день естественного цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения).

- Переход с другой КПК

Желательно начать прием таблеток препарата Деновель® 30 на следующий день после приема последней гормонсодержащей таблетки предыдущего КПК, но не позднее следующего дня после обычного перерыва в приеме таблеток или после приема таблеток плацебо предыдущего КПК.

- Переход с вагинального кольца или трансдермального пластыря

Следует отдавать предпочтение применению препарата Деновель® 30 в день удаления вагинального кольца или трансдермального пластыря, но не позднее дня, когда необходимо последующее применение этих средств.

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

Можно начать прием препарата Деновель® 30 в любой день после прекращения приема «мини-пили» (в случае использования импланта 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 с 21-28-го дня после родов или аборта во втором 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 КПК необходимо исключить беременность или дождаться наступления первой менструации.

Для женщин, которые кормят грудью, см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью».

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

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

Если опоздание с приемом таблетки превышает 12 часов, контрацепции может уменьшиться. В таком случае можно руководствоваться двумя основными правилами.

1. Перерыв в приеме таблеток никогда не может составлять более 7 дней.
2. 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 продолжать 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, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжать принимать таблетки в обычное время. При условии правильного приема таблеток в течение 7 дней перед пропуском нет необходимости применения дополнительных противозачаточных средств. Однако при пропуске более одной таблетки рекомендуется дополнительно использовать другие методы контрацепции в течение 7 дней.

#### ■ 3-я неделя

Риск снижения надежности возрастает при приближении семидневного интервала в приеме таблеток. Однако при соблюдении схемы приема таблеток можно избежать снижения контрацептивной защиты. Если придерживаться одного из двух следующих вариантов, то не возникнет необходимости в применении дополнительных контрацептивных средств при условии правильного приема таблеток в течение 7 дней до пропуска. В противном случае рекомендуется придерживаться первого из нижеследующих вариантов и использовать дополнительные методы контрацепции в следующие 7 дней.

1. Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять 2 таблетки одновременно. После этого продолжать принимать таблетки в обычное время. Таблетки из следующей упаковки следует начать принимать сразу же после окончания предыдущей, то есть не должно быть перерыва между приемом таблеток из двух упаковок. Маловероятно, что у женщины начнется кровотечение отмены до окончания приема таблеток из второй упаковки, хотя во время приема таблеток возможно 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 таблеток; прием таблеток следует начать со следующей упаковки.

Если после пропуска в приеме таблеток отсутствует ожидаемая кровотечение отмены в течение первой привычной 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 возможно неполное всасывание препарата в таком случае следует применять дополнительные средства контрацепции. Если рвота началось в течение 3-4 часов после приема препарата, скорее необходимо принять новую таблетку. 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 из новой упаковки и не делать перерыва в приеме препарата. Если есть желание, срок приема можно продолжить вплоть до окончания таблеток из второй упаковки. При этом возможна наблюдаться прорывное кровотечение или кровянистые выделения. Регулярное применение препарата Деновель® 30 восстанавливают после привычной семидневного 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 больший риск прорывного кровотечения или кровянистые выделения в течение приема таблеток из второй упаковки (как и в случае задержки наступления кровотечения отмены).

#### *Дополнительная информация по особым групп пациентов*

##### *Пациенты пожилого возраста*

Не применять. Препарат Деновель® 30 не показан после наступления менопаузы.

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Препарат Деновель® 30 противопоказан женщинам с заболеваниями печени тяжелой степени. См. также раздел «Противопоказания».

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Препарат Деновель® 30 специально не изучали с участием пациенток с нарушениями функции почек. Имеющиеся данные не свидетельствуют о необходимости изменения способа применения для этой группы пациенток.

#### **Дети**

Препарат показан для применения только после наступления менструаций.

#### **Передозировка**

Острая токсичность при комбинированном передозировке диеногеста и этинилэстрадиола очень низкая. Вероятность возникновения симптомов интоксикации низкая даже у детей, случайно приняли несколько таблеток.

При передозировке возможны тошнота, рвота, у девушек незначительное кровотечение из влагалища.

*Лечение.* Никаких антидотов не существует. Терапия симптоматическая.

### **Побочные реакции**

Данные о частоте побочных реакций на препарат, о возникновении которых сообщалось в клинических исследованиях (N = 4,942) с применением этинилэстрадиола/диеногеста как орального контрацептива, в обобщенном виде приведены в следующей таблице. В пределах каждой группы частотности нежелательные эффекты представлены в порядке убывания степени их тяжести. Частота определяется следующим образом: часто ( $\geq 1/100 - <1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1\ 000 - <1/100$ ) и редкие ( $\geq 1/10\ 000 - <1/1\ 000$ ). Перечень дополнительных побочных реакций на препарат, которые были обнаружены только во время постмаркетингового наблюдения и частота возникновения которых не подвергалась оценке, приведены в графе «Частота неизвестна».

Таблица 3.

<b>Классы систем органов (MedDRA)</b>	<b>Частые</b>	<b>Нечастые</b>	<b>Одиночные</b>
Инфекционные процессы и инвазии		вагинит/вульво-вагинит, вагинальный кандидоз или другие грибковые вульвовагинальные инфекции	сальпингоофорит, инфекция мочевыводящих путей, цистит, мастит, цервицит, грибковые инфекции, кандидоз, герпетическая инфекция ротовой полости, грипп, бронхит, синусит, инфекция верхних дыхательных путей, вирусные заболевания

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			лейомиома матки, липомы молочной железы
Со стороны системы крови и лимфатической системы			анемия
Со стороны иммунной системы			гиперчувствительность
Со стороны эндокринной системы			вирильный синдром
Метаболические нарушения и нарушения питания		повышение аппетита	анорексия
Психические расстройства		подавленное настроение	депрессия, ментальные расстройства, бессонница, расстройства сна, агрессия
Со стороны нервной системы	головная боль	головокружение, мигрень	ишемический инсульт, нарушение мозгового кровообращения, дистония
Со стороны органов зрения			сухость слизистой оболочки глаза, раздражение глаз, осцилопсия, нарушения
Со стороны органов слуха			внезапная потеря слуха, шум в ушах, вертиго, нарушения
Со стороны сердца			кардиоваскулярные нарушения тахикардия 1



Со стороны сосудов		гипертензия, гипотензия	ВТЭ, АТЕ, ТЭЛА, тромбоциркуляторные ортостатические нарушения, приливы, варикозное расширение вен, нарушения со стороны венозного кровообращения, болезненность по ходу вен
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения			астма, гипервентиляция
Со стороны желудочно-кишечного тракта		боль в брюшной полости 2, тошнота, рвота, диарея	гастрит, энтерит, диспепсия
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		акне, алопеция, сыпь 3, зуд 4	дерматит аллергический, дерматит атопический/нейродермит, экзема, псориаз, гипергидроз, хлоазма, нарушения пигментации/гиперпигментация, себорея, перхоть, гирсутизм, заболевания кожи, кожные реакции, целлюлит, паукообразные невусы
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани			боль в спине, дискомфорт в мышцах и костях, миалгия, боли в конечностях
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	болезненность молочных желез 5	аномальные кровотечения отмены 6, межменструальные кровотечения 7, увеличение молочных желез 8, отек молочных желез, дисменорея, генитальные/вагинальные выделения, киста яичника, тазовая боль	дисплазия шейки матки, аденомиоз, кисты придатков матки, боль в придатках матки, киста молочной железы, фиброаденома, кистозная мастопатия, диспареуния, галакторея, нарушения менструального цикла

Общие расстройства и нарушения в месте введения		повышенная утомляемость 9	боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобный состоян воспаление, пирексия, раздражительность
Данные обследований		увеличение массы тела	повышение уровня триглицеридов в крови, гиперхолестеринемия, снижение массы тела, изменения массы тела
Врожденные, семейные и генетические нарушения			проявления бессимпто полимастия

1 включая увеличение частоты сердечных сокращений

2 включая боль в верхней и нижней части живота, дискомфорт в брюшной полости/вздутие

3 включая макулярный сыпь

4 включая генерализованный зуд

5 включая чувство дискомфорта и напряженности молочных желез

6 включая меноррагию, гипоменорею, олигоменорею и аменорея

7 в том числе вагинальные кровотечения и метроррагии

8 включая нагрубание и набухание молочных желез

9 в том числе слабость и недомогание

Наиболее подходящий срок MedDRA использовано для описания каждой побочной реакции. Синонимы или связанные состояния не приведены, но должны быть приняты во внимание.

### Описание отдельных побочных реакций

Сообщалось о перечисленных ниже серьезные побочные явления, у женщин, принимающих КПК рассматриваемых в разделе «Особенности применения»:

#### Опухоли

- частота диагностирования рака молочной железы очень незначительно повышена среди женщин, принимающих КПК. Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет возникает редко, то избыточное

количество случаев невелика по сравнению с общим риском возникновения рака молочной железы. О причинной связи с приемом КПК неизвестно.

- опухоли печени
- рак шейки матки

#### Другие заболевания/состояния

- Женщины с гипертриглицеридемией (повышенный риск возникновения панкреатита при приеме УПК).
- Артериальная гипертензия.
- Возникновение или ухудшение состояний/заболеваний, окончательного подтверждения связи которых с приемом КПК нет: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; образования желчных камней; порфирия; системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, малая хорей; герпес беременных, потеря слуха, связанная с отосклерозом.
- У женщин с наследственной предрасположенностью к ангионевротическому отеку экзогенные эстрогены могут вызывать возникновение или обострение симптомов ангионевротического отека.
- Нарушение функции печени
- Изменения в переносимости глюкозы или влияние на периферическую инсулинорезистентность.
- Болезнь Крона, язвенный колит.
- Хлоазма.

#### Виды взаимодействия

Прорывные кровотечения и/или неэффективность контрацепции может быть вызвана взаимодействием других препаратов (индукторов ферментов) с оральными контрацептивами (смотрите раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

#### Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Сообщение о подозреваемых побочных реакции очень важны. Медицинским работникам и пациентам следует сообщать о любых подозреваемых побочных реакции с помощью системы национальной отчетности.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

**Упаковка**

По 21 таблетке в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Мибе ГмбХ Арцнаймиттель.

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

Мюнхенерштрассе 15 Бренна, Саксония-Анхальт, 06796, Германия.

**Источник инструкции**

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