

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МОДЕЛЬ АНТИ
(MODELLE ANTI)

Склад:

діючі речовини: хлормадинону ацетат та етинілестрадіол;

1 таблетка містить хлормадинону ацетату 2 мг, етинілестрадіолу 30 мкг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон, магнію стеарат, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, тальк, олія бавовняна гідрогенізована, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: рожеві круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени та естрогени, фіксовані комбінації. Код АТХ G03A A15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

При застосуванні препарату Модель АНТИ протягом 21 дня пригнічується секреція фолікулостимулюючого гормону та лютеїнізуючого гормону. Таким чином, відбувається пригнічення овуляції, проліферація ендометрія і трансформація секреторного шару ендометрія. Також відбувається зміна властивостей слизу цервікального каналу. Це знижує проходження сперматозоїдів через цервікальний канал і змінює рухливість сперматозоїдів.

Мінімальна доза хлормадинону ацетату, що забезпечує повне пригнічення овуляції, становить 1,7 мг. Доза, необхідна для трансформації ендометрія, становить 25 мг на цикл.

Хлормадинону ацетат — прогестаген, що має антианδροгенні властивості. Механізм дії пов'язаний зі здатністю заміщувати андрогени на специфічних рецепторах і, таким чином, виключати та послаблювати ефекти ендогенних та екзогенних андрогенів, і може мати сприятливий ефект (наприклад контроль ендогенного андрогену і зменшення вугрів або гірсутизму).

Фармакокінетика.

Хлормадинону ацетат (ХМА)

ХМА швидко та практично повністю абсорбується після перорального прийому. Системна біодоступність ХМА висока, оскільки він не підлягає ефекту первинного метаболізму у печінці. Найвищі концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1–2 годин після перорального прийому ХМА. Фракція ХМА зв'язується з протеїнами плазми крові, в основному альбуміном — більше 95 %. ХМА не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві гормони або з глобуліном, який зв'язує кортизол. ХМА здебільшого накопичується у жировій тканині. Різні процеси відновлення та окислення, а також кон'югація з глюкуроноювою кислотою та сульфатування забезпечують наявність різних метаболітів ХМА. Основними метаболітами у плазмі крові людини є 3 α - та 3 β -гідрокси-ХМА з періодами напіввиведення, які суттєво не відрізняються від періоду напіввиведення неметаболізованого ХМА.

3 β -гідрокси-ХМА проявляє антиандрогенну активність, подібну до активності самого ХМА. Метаболіти ХМА у сечі знаходяться переважно у вигляді кон'югатів. Після ферментативного розщеплення основним метаболітом стає 2 α -гідрокси-ХМА, також утворюються 3-гідроксиметаболіти і

дигідроксиметаболіти. Період напіввиведення ХМА з плазми крові — 34 години (після застосування одноразової дози) та 36–39 годин (після багаторазового застосування). Після перорального застосування ХМА та його метаболіти виводяться з організму в основному із сечею та калом, приблизно в однаковому співвідношенні.

Етинілестрадіол (ЕЕ)

ЕЕ швидко та майже повністю абсорбується після перорального прийому. Максимальна концентрація діючої речовини в плазмі крові досягається приблизно за 1,5 години після перорального прийому. Через пресистемне зв'язування та ефект первинного метаболізму у печінці абсолютна біодоступність — тільки 40 % і схильна до сильної індивідуальної варіабельності (20–65 %). Приблизно 98 % ЕЕ зв'язується з білками плазми крові, практично повністю з альбуміном. Основним метаболітом є 2-гідрокси-ЕЕ, який у подальшому перетворюється на інші метаболіти та кон'югати. ЕЕ зазнає біотрансформації системою цитохрому Р450, що спричиняє гідроксилювання ароматичного кільця, та підлягає пресистемному зв'язуванню як у слизовій оболонці тонкого кишечника, так і у печінці. У сечі містяться в основному глюкуроніди, а в жовчі і плазмі крові — сульфати. ЕЕ виводиться із сечею та калом (2:3), період напіввиведення — 12–14 годин. Сульфат ЕЕ виводиться у жовч, та, після гідролізу бактеріями кишечника, потрапляє до ентерогепатичної циркуляції.

Дані доклінічних досліджень з безпеки

Гостра токсичність естрогенів є низькою. Внаслідок виражених відмінностей між експериментальними тваринами та людьми результати досліджень з тваринами мають лише обмежене прогностичне значення для людини. ЕЕ, синтетичний естроген, що часто використовується як компонент гормональних контрацептивів, проявляє ембріолетальний ефект у лабораторних тварин навіть у порівняно невисоких дозах; у плодів спостерігається розвиток аномалій сечостатевої системи та фемінізація плода чоловічої статі. Ці ефекти розглядаються як видоспецифічні.

Хлормадинон проявляв ембріолетальні ефекти у кролів, щурів та мишей. Крім того, спостерігався тератогенний ефект при застосуванні ембріотоксичних доз у кролів та навіть нижчих доз у мишей (1 мг/кг/добу). Значення цих даних для людини незрозуміле.

Дані доклінічних обов'язкових досліджень щодо хронічної токсичності, генотоксичності та канцерогенного потенціалу не виявили особливих ризиків для людини, крім тих, що вже описані в інших розділах.

Клінічні характеристики.

Показання. Гормональна контрацепція.

Протипоказання. Комбіновані пероральні контрацептиви (КПК) не можна приймати при наявності жодного з нижчезазначених станів або захворювань. У разі, якщо будь-який із цих станів виникає під час застосування КПК, потрібно одразу ж припинити його застосування:

- підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- наявність або високий ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ):
 - ВТЕ наявна (з прийомом антикоагулянтів) або в анамнезі (тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії);
 - відома спадкова або набута схильність до ВТЕ, наприклад резистентність до активованого протеїну С (APCR), включаючи фактор Лейдена V, дефіцит антитромбіну III, дефіцит протеїну C, дефіцит протеїну S;
 - серйозне хірургічне втручання з тривалою іммобілізацією;
 - високий ризик ВТЕ через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»);
- наявність або високий ризик артеріальної тромбоемболії (АТЕ):
 - АТЕ наявна або в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда) або продромальний стан (зокрема стенокардія);
 - порушення мозкового кровообігу: наявний або в анамнезі інсульт або продромальний стан (наприклад транзиторна ішемічна атака (ТІА));
 - відома спадкова або набута схильність до АТЕ, наприклад гіпергомоцистеїнемія та антифосфоліпідні антитіла (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт);

- мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;
- високий ризик АТЕ через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»), або через наявність одного з нижченаведених серйозних факторів ризику:

- § цукровий діабет із судинними ускладненнями;

- § тяжка артеріальна гіпертензія;

- § тяжка дисліпопротеїнемія;

- неконтрольований цукровий діабет;
- неконтрольована артеріальна гіпертензія або значне підвищення артеріального тиску (значення постійно вищі за 140/90 мм рт. ст.);
- гепатит, жовтяниця, порушення функції печінки (до нормалізації показників функції печінки);
- генералізований свербіж, холестаза, особливо протягом попередньої вагітності або терапії естрогенами;
- синдром Дубіна Джонсона, синдром Ротора, порушення відтоку жовчі;
- наявність нині або в анамнезі пухлин печінки;
- виражений біль у верхніх відділах живота, збільшення розмірів печінки або симптоми внутрішньочеревної кровотечі;
- загострення або вперше виявлена порфірія (всі 3 форми, особливо набута порфірія);
- гормоночутливі злоякісні пухлини, такі як пухлини молочної залози або матки, наявні або в анамнезі;
- виражені порушення метаболізму ліпідів;
- панкреатит нині або в анамнезі, пов'язаний із тяжкою гіпертригліцеридемією;
- перші ознаки мігрені або більш часте, ніж зазвичай, виникнення важкого головного болю;
- гострі порушення сенсорної функції, такі як порушення зору або слуху;
- порушення рухової функції (особливо парези);
- посилення епілетичних нападів;
- тяжка депресія;
- прогресування отосклерозу під час попередніх вагітностей;
- аменорея нез'ясованої етіології;
- гіперплазія ендометрія;
- кровотечі з піхви нез'ясованої етіології.

Протипоказанням є наявність одного серйозного або декількох факторів ризику розвитку тромбозу вен або артерій.

Протипоказаний для одночасного застосування з лікарськими засобами, які містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір, або лікарськими засобами, які містять глекапревір/пібрентасвір (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

Особливі заходи безпеки.

При призначенні препарату слід брати до уваги наявні фактори ризику у кожної жінки, особливо стосовно ВТЕ та ризику розвитку ВТЕ при застосуванні препарату Моделль АНТИ порівняно з іншими комбінованими пероральними контрацептивами (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Призначення естрогенів або комбінацій естроген/прогестаген може мати негативний вплив на певні захворювання та клінічні стани. Спеціальне спостереження лікаря необхідне при наявності таких захворювань та клінічних станів:

- епілепсія;
- розсіяний склероз;

- тетанія;
- мігрень;
- бронхіальна астма;
- серцева або ниркова недостатність;
- хорея Сиденгама;
- цукровий діабет;
- захворювання печінки;
- дисліпопротеїнемія;
- аутоімунні захворювання (включаючи системний червоний вовчак);
- ожиріння;
- артеріальна гіпертензія;
- ендометріоз;
- варикозна хвороба;
- тромбофлебіт;
- порушення згортання крові;
- мастопатія;
- міома матки;
- гестаційний герпес;
- депресія;
- хронічні запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на ефективність Моделль АНТИ

Взаємодія етинілестрадіолу з іншими лікарськими засобами може призводити до підвищення або зниження концентрації етинілестрадіолу у плазмі крові. У разі необхідності тривалого застосування таких діючих речовин слід застосовувати додаткові негормональні засоби контрацепції. Зниження сироваткової концентрації етинілестрадіолу може призводити до виникнення проривної кровотечі та/або втрати ефективності контрацептива. Підвищений рівень етинілестрадіолу може призводити до збільшення частоти та/або інтенсивності побічних реакцій.

Наступні лікарські засоби/діючі речовини можуть знижувати концентрацію етинілестрадіолу у плазмі крові:

- лікарські засоби/речовини, що стимулюють моторику травного тракту (наприклад метоклопрамід), речовини, що запобігають/уповільнюють процес абсорбції (активоване вугілля);
- лікарські засоби/речовини, що індукують мікросомальні печінкові ферменти, наприклад рифампіцин, рифабутин, барбітурати, протиепілептичні засоби (наприклад карбамазепін, фенітоїн і топірамат), гризеофульвін, барбексаклон, примідон, модафініл, деякі інгібітори протеази (ритонавір) і препарати звіробію звичайного;
- деякі антибіотики (наприклад ампіцилін, тетрациклін) у деяких жінок, можливо, завдяки зниженню кишково-печінкової циркуляції естрогенів.

У разі короткострокового одночасного застосування зазначених лікарських засобів/активних речовин з препаратом Моделль АНТИ слід застосовувати додаткові механічні засоби контрацепції протягом усього курсу лікування та впродовж 7 днів після закінчення терапії. У випадку прийому засобів, що знижують концентрацію етинілестрадіолу у плазмі крові за рахунок індукції мікросомальних ферментів печінки, додаткові бар'єрні методи контрацепції слід застосовувати протягом супутнього застосування препаратів і впродовж 28 днів після закінчення лікування.

У разі, якщо супутній лікарський засіб пацієнт ще застосовує, а активні таблетки у поточній блістерній упаковці КПК уже закінчилися, необхідно розпочати прийом таблеток з наступної упаковки, не роблячи звичайної семиденної перерви.

Наступні лікарські засоби/діючі речовини можуть підвищувати концентрацію етинілестрадіолу у плазмі крові:

- лікарські засоби/речовини, що пригнічують сульфатування етинілестрадіолу в кишковій стінці (наприклад аскорбінова кислота, парацетамол);
- аторвастатин (збільшує АУС етинілестрадіолу на 20 %);
- лікарські засоби/речовини, що пригнічують активність печінкових мікросомальних ферментів, такі як протигрибкові імідазоли (наприклад флуконазол), індинавір або тролеандоміцин.

Етинілестрадіол може впливати на метаболізм інших лікарських засобів/речовин:

- пригнічувати активність печінкових мікросомальних ферментів і, відповідно, підвищувати концентрацію у плазмі крові таких активних речовин як діазепам (та інших бензодіазепінів, метаболізм яких здійснюється через гідроксилування), циклоспорин, теофілін та преднізолон;
- індукувати глюкуронізацію у печінці і, відповідно, знижувати концентрацію у плазмі крові, наприклад, клофібрату, парацетамолу, морфіну та лоразепаму.

Потреба в інсуліні або пероральних антидіабетичних засобах може змінюватися внаслідок впливу етинілестрадіолу на толерантність до глюкози.

Це також може відноситися до лікарських препаратів, які застосовували в останній час.

Перед призначенням супутньої терапії слід ознайомитися з інструкціями з медичного застосування препаратів з метою визначення можливих форм взаємодії.

Фармакодинамічні взаємодії

При одночасному застосуванні лікарських засобів, які містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір з рибавірином або без нього, або глекапревір/пібрентасвір може спостерігатися підвищення рівня АлАТ (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Тому до призначення вищевказаних режимів терапії жінки, які приймають хлормадинон/етинілестрадіол, повинні перейти на інший метод контрацепції (наприклад, тільки прогестагенвмісні контрацептиви або негормональна контрацепція). Прийом хлормадинону/етинілестрадіолу можна відновити через 2 тижні після припинення терапії відповідно до означених вище комбінованих режимів.

Лабораторні показники

Застосування КПК може вплинути на результати певних лабораторних аналізів, у тому числі на біохімічні параметри функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз, рівень у плазмі крові транспортних білків (наприклад, глобулін, що зв'язує статеві гормони; ліпопротеїни), параметри вуглеводного обміну, а також параметри коагуляції і фібринолізу. Характер і ступінь таких змін залежать від типу і дози введеного гормону.

Особливості застосування.

Застереження

Паління збільшує ризик розвитку тяжких серцево-судинних побічних ефектів при застосуванні КПК. Цей ризик підвищується з віком та збільшенням кількості викурених цигарок і дуже загрозливий у жінок віком від 35 років. Жінкам віком від 35 років, які палять, слід застосовувати інші методи контрацепції.

Застосування КПК асоціюється з підвищенням ризику розвитку різних серйозних патологій, таких як інфаркт міокарда, тромбоемболія, інсульт або пухлини печінки. Інші фактори ризику, такі як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, ожиріння і діабет, істотно підвищують ризик захворюваності та летальності.

При наявності одного з наступних захворювань/факторів ризику до початку прийому Моделль АНТИ слід ретельно зважити і обговорити з жінкою співвідношення переваг від застосування препарату і можливих ризиків. Якщо ці захворювання або фактори ризику погіршуються або загострюються під час прийому препарату, жінці необхідно проконсультуватися з лікарем. Лікар повинен вирішити питання щодо припинення лікування.

Застосування більше 1 лікарського засобу, який може підвищувати ризик розвитку тромбозу, не рекомендовано.

Тромбоемболія або інші судинні захворювання

Результати епідеміологічних досліджень показують, що є взаємозв'язок між прийомом КПК і збільшенням ризику розвитку венозних та артеріальних тромбоемболічних захворювань, наприклад інфаркту міокарда, крововиливу в мозок, тромбозу глибоких вен та емболії легеневої артерії. Ці захворювання розвиваються рідко.

Вкрай рідко надходили повідомлення про тромбози інших кровоносних судин, наприклад, печінкових, мезентеріальних, ниркових вен, вен сітківки та артерій у жінок, які застосовували КПК.

Ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ)

Ризик розвитку ВТЕ вважається вищим у жінок, які приймають КПК, ніж у жінок, які не застосовують КПК. Засоби, що містять левоноргестрел, норгестимат або норетистерон, пов'язують з більш низьким ризиком ВТЕ. Наразі невідомо як ризик, що зумовлений препаратом Модель АНТИ, порівнюється з ризиком, що зумовлений препаратами з низьким ризиком. Рішення про застосування засобу, відмінного від того, який представляє найнижчий ризик розвитку ВТЕ, потрібно приймати лише після обговорення з жінкою, щоб переконатися, що вона усвідомлює існування ризику ВТЕ при застосуванні хлормадинону/етинілестрадіолу, а також те, як на цей ризик впливають її поточні фактори ризику, і те, що ризик виникнення ВТЕ в неї є найвищим у перший рік використання КПК. Повідомляли, що ризик зростає при відновленні застосування КПК після перерви у 4 або більше тижнів.

Приблизно у 2 із 10000 жінок, які не застосовують КПК та не вагітні, розвивається ВТЕ протягом періоду спостереження в 1 рік. Проте для будь-якої окремої жінки ризик може бути набагато вищим залежно від факторів ризику.

В епідеміологічних дослідженнях ВТЕ протягом одного року спостереження розвивалася у 6-12 з 10000 жінок, які застосовували низькодозові КПК (<50 мкг етинілестрадіолу).

Серед жінок, які застосовували КПК, що містять левоноргестрел, ВТЕ розвивалася у 6 з 10000 жінок протягом 1 року.

Наразі є невідомим співвідношення ризику при застосуванні КПК, що містять хлормадинон, з ризиком при застосуванні КПК, що містять левоноргестрел.

Кількість епізодів ВТЕ на рік при застосуванні низькодозових КПК менша, ніж кількість епізодів, що очікують у жінок протягом вагітності або у післяпологовий період.

ВТЕ можуть бути летальними в 1-2 % випадків.

Фактори ризику виникнення ВТЕ

Ризик виникнення ВТЕ у жінок, які застосовують КПК, може значно зростати у разі наявності додаткових факторів ризику, особливо множинних факторів ризику (див. «Фактори, що підвищують ризик виникнення ВТЕ при застосуванні КПК»).

Хлормадинон/етинілестрадіол протипоказаний, якщо у жінки наявні множинні фактори ризику ВТЕ, що створюють високий ризик розвитку венозного тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо у жінки є більше одного фактора ризику, цілком можливо, що зростання ризику є більшим за суму індивідуальних факторів. У цьому випадку слід оцінити загальний ризик ВТЕ. Якщо баланс користі і ризику вважається негативним, КПК не слід призначати (див. розділ «Протипоказання»).

Фактори, що підвищують ризик виникнення ВТЕ при застосуванні КПК:

- ожиріння (індекс маси тіла $>30 \text{ кг/м}^2$) — ризик значно збільшується зі зростанням ІМТ; особливо важливо враховувати, чи є інші фактори ризику;
- тривала іммобілізація, серйозне оперативне втручання, будь-яка операція у ділянці нижніх кінцівок або органів малого таза, нейрохірургічна операція або серйозна травма голови — у цій ситуації рекомендують припинити застосування пластирів, таблеток, вагінального кільця (у випадку планового хірургічного втручання не менш ніж за 4 тижні до запланованої операції), та не відновлювати використання щонайменше 2 тижні після повного відновлення рухливості пацієнтки. Інший метод контрацепції слід застосувати для уникнення небажаної вагітності. Слід розглянути

можливість використання антитромботичної терапії у випадку, якщо застосування препарату не було припинено заздалегідь.

Примітка: тимчасова іммобілізація (зокрема повітряна подорож тривалістю >4 години також може рахуватися фактором ризику ВТЕ, зокрема у жінок з наявністю інших факторів ризику);

- сімейний анамнез (наприклад випадки ВТЕ у рідних братів чи сестер або батьків, особливо у відносно молодому віці, тобто до 50 років) — якщо є підозри щодо спадкової схильності, то жінка потребує направлення на консультацію до відповідного спеціаліста до прийняття рішення про застосування будь-якого КПК;
- інші медичні стани, пов'язані з ВТЕ (рак, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічне запальне захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт), серпоподібноклітинна анемія);
- вік (особливо понад 35 років).

Немає єдиної думки щодо можливої ролі поверхневого тромбофлебіту та/або варикозної хвороби вен в етіології або прогресуванні венозної тромбоемболії.

Слід також враховувати фактор підвищення ризику розвитку тромбоемболічних явищ в період вагітності та особливо протягом перших 6-ти тижнів у післяпологовий період.

Симптоми ВТЕ (тромбоз глибоких вен та емболія легеневої артерії (ЕЛА))

При появі нижчезказаних симптомів жінкам рекомендують негайно звернутися до лікаря та повідомити, що вона приймає КПК.

Симптоми тромбозу глибоких вен можуть включати:

- односторонній набряк нижньої кінцівки та/або ступні або уздовж вени на нижній кінцівці;
- біль або болюча чутливість нижньої кінцівки, які відчуються лише при стоянні або ходьбі,
- підвищене відчуття тепла в ураженій нижній кінцівці;
- почервоніння або знебарвлення шкіри ураженої нижньої кінцівки.

Симптоми ЕЛА можуть включати:

- раптовий напад нез'ясовної задишки або прискорене дихання;
- раптовий кашель, який може супроводжуватися кровохарканням;
- гострий біль у грудях;
- виражений головний біль або серйозне запаморочення;
- прискорене або нерегулярне серцебиття.

Деякі з цих симптомів (наприклад задишка, кашель) є неспецифічними і можуть бути неправильно оцінені як більш поширені або менш серйозні явища (наприклад інфекції дихальних шляхів).

Інші симптоми оклюзії судин можуть включати: раптовий біль, набряк та блідо-блакитне забарвлення кінцівки.

Якщо оклюзія виникає в судинах органів зору, симптоми можуть варіювати від помутніння зору до втрати зору. Іноді втрата зору може виникати одразу.

Ризик виникнення АТЕ

Припускається існування зв'язку між застосуванням КПК та підвищенням ризику виникнення артеріальних тромбоемболічних захворювань (інфаркту міокарда) або цереброваскулярних порушень (ТІА, інсульту). Артеріальні тромбоемболічні явища можуть мати летальний наслідок.

Фактори ризику для АТЕ

Ризик розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень або інсульту у жінок, які застосовують КПК, підвищується залежно від факторів ризику. Хлормадион/етинілестрадіол протипоказаний, якщо в жінки є один серйозний або множинні фактори ризику АТЕ, які відносять її до високого ризику розвитку артеріального тромбозу. Якщо в жінки є більш як один фактор ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума індивідуальних

факторів. У цьому випадку слід оцінити її загальний ризик виникнення АТЕ. Якщо баланс користі і ризику вважається негативним, КПК не слід призначати (див. розділ «Протипоказання»).

Фактори, що підвищують ризик виникнення АТЕ при застосуванні КПК: вік (особливо від 35 років); паління (жінкам рекомендують відмовитися від паління, якщо вони хочуть застосовувати КПК; жінкам віком від 35 років, які продовжують палити, наполегливо рекомендують застосовувати інший метод контрацепції); артеріальна гіпертензія; ожиріння (індекс маси тіла $>30 \text{ кг/м}^2$) (ризик значно збільшується зі зростанням ІМТ, особливо важливо у жінок із додатковими факторами ризику); сімейний анамнез (наприклад випадки АТЕ у рідних братів чи сестер або батьків, особливо у відносно молодому віці, тобто до 50 років) (якщо є підозра щодо спадкової схильності, то жінка потребує направлення на консультацію до відповідного спеціаліста для прийняття рішення про застосування будь-якого КПК); інші медичні стани, пов'язані з АТЕ (цукровий діабет, гіпергомоцистеїнемія, захворювання клапанів серця та фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія та системний червоний вовчак); мігрень (підвищення частоти або тяжкості мігрені під час застосування КПК може бути передвісником інсульту і стати причиною для негайного припинення прийому препарату).

Симптоми АТЕ

При появі симптомів АТЕ пацієнтці слід негайно звернутися до лікаря та повідомити, що вона приймає КПК.

Симптоми інсульту можуть включати:

- раптове оніміння або слабкість обличчя, верхньої або нижньої кінцівки, особливо на одній стороні тіла;
- раптове утруднення при ходьбі, запаморочення, втрата рівноваги або координації;
- раптова сплутаність свідомості, утруднене мовлення або розуміння;
- раптове погіршення зору на одному або обох очах;
- раптовий, тяжкий або тривалий головний біль без жодної відомої причини;
- втрата свідомості або непритомність із судомами або без.

При тимчасових симптомах можна припустити, що йдеться про ТІА.

Симптоми інфаркту міокарда можуть включати:

- біль, дискомфорт, тиск, важкість, відчуття стиснення або переповнення у грудях, руці або під грудниною;
- дискомфорт, що поширюється на спину, щелепу, горло, руку, шлунок;
- відчуття переповненості шлунка, порушення травлення або ядухи;
- спітніння, нудота, блювання, запаморочення;
- надзвичайна слабкість, стривоженість, задишка;
- прискорене або нерегулярне серцебиття.

Жінок, які застосовують КПК, слід попереджати про необхідність звернутися до лікаря у разі появи можливих симптомів тромбозу. При підозрі на тромбоз або при підтвердженні цього діагнозу застосування КПК слід припинити.

Пухлини

Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують, що тривале застосування КПК є фактором ризику розвитку раку шийки матки у жінок, інфікованих вірусом папіломи людини. Втім, продовжується обговорення того, наскільки цей зв'язок може залежати від інших важливих факторів (таких як кількість статевих партнерів або використання бар'єрних методів контрацепції).

Метааналіз 54 епідеміологічних досліджень виявив помірне збільшення відносного ризику розвитку (RR = 1,24) раку молочної залози у жінок, які застосовують КПК. Протягом 10 років після припинення прийому КПК цей збільшений ризик поступово повернувся до вікових значень ризику у загальній популяції. Однак ці дослідження не підтвердили наявності причинно-наслідкового зв'язку між захворюванням і прийомом препарату. Завдяки тому, що рак молочної залози рідко виникає у жінок віком до 40 років, кількість жінок з таким діагнозом серед тих, хто застосовує чи нещодавно застосовував КПК, невелика порівняно з загальним ризиком раку молочної залози. Спостережуваний підвищений ризик може пояснюватися

тим, що у жінок, які приймають КПК, рак молочної залози діагностується на більш ранній стадії, ніж у тих, хто їх не застосовує, а також біологічною дією КПК або комбінацією обох факторів.

Існують рідкісні повідомлення про доброякісні пухлини печінки і ще рідше — про випадки злоякісних пухлин печінки у жінок, які приймають пероральні контрацептиви тривалий час. В окремих випадках ці пухлини призводили до потенційно летальної внутрішньочеревної кровотечі.

У разі виникнення вираженого гострого незатихаючого болю у верхній частині живота, при збільшенні печінки або ознаках внутрішньочеревної кровотечі слід проаналізувати можливість виникнення пухлин печінки і припинити прийом Моделль АНТИ.

Інші клінічні стани

У багатьох жінок, які приймають КПК, спостерігалось незначне підвищення артеріального тиску, проте повідомлення про клінічно значуще підвищення артеріального тиску були поодинокими. Зв'язок між застосуванням КПК і клінічно вираженою артеріальною гіпертензією досі не підтверджено. Якщо під час прийому Моделль АНТИ відбувається клінічно значуще підвищення артеріального тиску, застосування препарату слід припинити та пролікувати артеріальну гіпертензію. Після повернення показників артеріального тиску до норми можна повернутися до прийому препарату.

У жінок із герпесом вагітних в анамнезі може відбутися рецидив захворювання на тлі застосування КПК.

Жінки з гіпертригліцеридемією в анамнезі або сімейним анамнезом цього порушення належать до групи ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КПК.

При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може виникнути необхідність припинити застосування КПК, поки показники функції печінки не повернуться до норми. При рецидиві холестатичної жовтяниці, що вперше виникла під час вагітності або попереднього застосування статевих гормонів, прийом КПК слід припинити.

КПК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність та толерантність до глюкози. Тому жінки, які страждають на цукровий діабет, повинні перебувати під ретельним медичним наглядом протягом періоду застосування КПК.

Іноді може виникати хлоазма, особливо у жінок з хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінки зі схильністю до розвитку хлоазми повинні уникати дії прямих сонячних променів або ультрафіолетового опромінювання під час прийому КПК.

Препарат містить лактозу, тому пацієнткам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози та галактози не слід приймати цей препарат.

Депресія і суїцидальні думки

Пригнічений настрій та депресія – добре відомі небажані ефекти застосування гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може бути вираженою і є добре відомим фактором ризику виникнення суїцидальної поведінки і суїциду. Пацієнткам слід рекомендувати проконсультуватись із лікарем у разі виникнення змін настрою і симптомів депресії, у тому числі незабаром після початку застосування лікарського засобу.

Медичне обстеження

Перед початком або відновленням застосування препарату слід докладно вивчити повний анамнез пацієнтки, в тому числі сімейний, провести клінічний огляд та виключити вагітність. Потрібно виміряти артеріальний тиск та провести медичний огляд, беручи до уваги протипоказання та застереження. Під час застосування препарату Моделль АНТИ рекомендується проходити медичні обстеження та огляди, принаймні раз на рік.

Періодична оцінка стану здоров'я пацієнтки та збір анамнезу важливі ще й тому, що стани (наприклад ТІА), що становлять протипоказання до застосування препарату, або фактори ризику (наприклад, особистий або сімейний анамнез венозного або артеріального тромбозу) вперше виникають саме вже під час прийому контрацептива. Медичне обстеження повинно включати визначення рівня артеріального тиску, обстеження молочних залоз, органів черевної порожнини, а також зовнішніх і внутрішніх статевих органів, включаючи мазок із шийки матки і відповідні лабораторні аналізи.

Важливо привернути увагу пацієнтки до інформації про венозний та артеріальний тромбоз, у тому числі до порівняння ризиків препарату та інших

КПК, до інформації про симптоми ВТЕ та АТЕ, до інформації про відомі фактори ризику і до рекомендацій щодо того, що робити у разі виникнення можливого тромбозу.

Жінку також слід проінформувати про необхідність уважного ознайомлення з інструкцією та дотримання наданих рекомендацій. Частота та зміст досліджень повинні базуватися на встановлених практичних рекомендаціях та відповідати потребам конкретної пацієнтки.

Слід попереджати жінок, що пероральні контрацептиви (включаючи Моделль АНТИ) не захищають від ВІЛ-інфекції (СНІДу) та інших захворювань, що передаються статевим шляхом.

Зниження ефективності

Контрацептивна ефективність може знижуватись у випадку пропуску прийому таблетки, при блюванні або розладах з боку травного тракту, включаючи діарею, при супутньому довготривалому прийомі деяких лікарських засобів або, у поодиноких випадках, при порушеннях обміну речовин.

Контроль менструального циклу

Міжменструальні кровотечі (кровомазання або проривні кровотечі)

КПК можуть спричиняти нерегулярні кров'янисті виділення з піхви (кровомазання або проривні кровотечі), особливо протягом перших кількох місяців застосування препарату. Зважаючи на це, медичну оцінку міжменструальних кров'янистих виділень слід проводити після періоду адаптації організму до препарату, що становить приблизно три цикли. Якщо при застосуванні Моделль АНТИ порушення циклу продовжуються або поновлюються після кількох нормальних циклів, слід провести відповідні обстеження з метою виключення вагітності або органічного порушення. Після виключення вагітності або органічного порушення можна продовжити прийом Моделль АНТИ або перейти на прийом іншого препарату.

Міжменструальні кровотечі можуть бути ознакою зниження контрацептивної ефективності.

Відсутність кровотечі відміни

Після 21-денного курсу застосування Моделль АНТИ виникає менструальноподібна кровотеча відміни. Іноді, здебільшого у перші місяці застосування препарату, кровотеча відміни може не виникати, але це не означає зниження контрацептивної ефективності препарату. Якщо менструальноподібна кровотеча не настала після одного циклу, протягом якого не пропускався прийом жодної таблетки, 7-денний інтервал не перевищено, інші препарати не приймали одночасно і не було епізодів блювання чи діареї, наявність вагітності малоімовірна, прийом препарату можна продовжити.

Якщо до першої відсутності кровотечі відміни Моделль АНТИ приймали з порушенням інструкцій або якщо кровотеча відміни не виникла протягом двох послідовних циклів, слід виключити вагітність перед продовженням застосування препарату.

Лікарські засоби, що містять звіробій, не слід застосовувати разом з хлормадиномом/етинілестрадіолом.

Підвищення АлАТ

У клінічних дослідженнях у пацієнток, яких лікували стосовно вірусного гепатиту С (HCV) препаратами омбітасвіру/паритапревіру/ритонавіру та дасабувіру у поєднанні з рибавірином або без рибавіріну, підвищення рівня АлАТ більше ніж у 5 разів вище верхньої межі норми відбувалося достовірно частіше у жінок, які застосовували препарати, що містили етинілестрадіол, такі як КПК.

Крім того, також у пацієнток, які отримували глекапревір/пібрентасвір, підвищення рівня АлАТ спостерігалось у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містили етинілестрадіол, такі як КПК (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Препарат Моделль АНТИ протипоказаний у період вагітності. Перед початком прийому препарату слід виключити вагітність. Необхідно негайно припинити застосування препарату у разі виникнення вагітності під час його прийому. Не повідомляти про підвищення ризику вроджених вад у дітей, матері яких приймали КПК до вагітності, так само, як і про існування тератогенної дії при ненавмисному прийомі КПК на ранніх термінах вагітності. Попри те, що дослідження на тваринах виявили докази репродуктивної токсичності, клінічні дослідження із більш як 330 вагітностями у

людини не виявили ніяких ембріотоксичних ефектів хлормадинону ацетату.

При поновленні прийому хлормадинону/етинілестрадіолу слід враховувати підвищений ризик ВТЕ протягом післяпологового періоду.

Годування груддю. КПК можуть впливати на годування груддю, оскільки під їх впливом може зменшуватися кількість грудного молока, а також змінюватися його склад. Діючі речовини, що входять до складу препарату, та/або їх метаболіти у невеликих кількостях можуть проникати в грудне молоко і впливати на дитину. Зважаючи на це, КПК не слід приймати у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не відзначалося негативного впливу на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами у жінок, які застосовують КПК.

Спосіб застосування та дози.

Таблетку витискати із блистерної упаковки у місці, що відповідає позначеному дню тижня, і ковтати не розжовуючи, при необхідності запиваючи невеликою кількістю рідини. Таблетки приймати щодня, порядок прийому таблеток — відповідно до напрямку вказівної стрілки.

Дози

Препарат приймати щоденно по 1 таблетці на добу, в один і той же час (переважно ввечері), протягом 21 дня поспіль. Після цього 21-денного прийому робити перерву (безгормональний інтервал) на 7 днів. Зазвичай через 2-4 дні після прийому останньої таблетки виникає менструальноподібна кровотеча відміни. Після 7-денної перерви, незалежно від того, чи закінчилася кровотеча, слід поновити прийом таблеток Модель АНТИ з наступної упаковки.

Початок застосування препарату

Гормональні контрацептиви у попередній період (минулий місяць) не застосовували

Прийом таблеток починати з 1-го дня природного циклу (1-й день наступної менструальної кровотечі). Якщо перша таблетка прийнята в 1-й день менструації, контрацептивний ефект починається в 1-й день застосування препарату і продовжується під час 7-денної перерви у прийомі таблеток. Можна почати прийом і з 2-5-го дня циклу, незалежно від того, чи закінчилася кровотеча. У такому випадку рекомендується додатково використовувати механічні (бар'єрні) методи контрацепції протягом перших 7 днів прийому препарату.

Якщо менструація почалася більше 5 днів тому, то жінці рекомендується почекати початку наступної менструації, щоб почати прийом препарату.

Перехід з іншого гормонального контрацептива на препарат Модель АНТИ

Перехід з іншого гормонального контрацептива

Жінці слід розпочати прийом препарату Модель АНТИ на наступний день після семиденної перерви у прийомі таблеток або прийому таблеток-плацебо з упаковки раніше використовованого КПК.

Перехід з контрацептива, що містить винятково прогестерон (POP або міні-пілі)

Першу таблетку препарату Модель АНТИ приймати наступного дня після припинення прийому контрацептива, що містить тільки прогестерон. Однак у такому випадку слід застосовувати додаткові механічні засоби контрацепції протягом перших 7 днів.

Перехід з контрацептивних гормональних ін'єкцій чи імпланта

Першу таблетку препарату Модель АНТИ приймати у день видалення імпланта чи в день, на який заплановано введення наступної ін'єкції. Однак слід застосовувати додаткові механічні засоби контрацепції протягом наступних 7 днів.

Після викидня або аборту в I триместрі

Прийом препарату Модель АНТИ можна розпочати одразу після викидня або аборту в I триместрі вагітності. У такому разі додаткові методи контрацепції не обов'язкові.

Після пологів, викидня або аборту в II триместрі

Після пологів жінки, які не годують груддю, можуть розпочинати прийом препарату на 21-28-й день післяпологового періоду. У такому випадку застосування додаткових механічних засобів контрацепції не потрібне.

Якщо прийом препарату розпочато пізніше ніж через 28 днів після пологів, необхідно застосовувати додаткові механічні методи контрацепції протягом перших 7 днів. Однак, якщо жінка мала статевий контакт, то до початку застосування препарату слід виключити вагітність або зачекати до наступного менструального періоду.

Після припинення застосування Моделль АНТИ

Початок наступного менструального циклу може затримуватися приблизно на 1 тиждень після припинення застосування Моделль АНТИ.

Нерегулярний прийом таблеток

Якщо жінка забула прийняти таблетку своєчасно, пропущену таблетку слід прийняти протягом 12 годин. У такому випадку застосування додаткових заходів контрацепції не потрібне, а прийом таблеток Моделль АНТИ можна продовжити у звичному режимі. Якщо між прийомами пройшло більше 12 годин, контрацептивний захист може зменшитися. У разі пропуску прийому таблеток слід дотримуватися 2 основних правил:

прийом таблеток ніколи не повинен перериватися більше ніж на 7 днів;

7-денна перерва у прийомі таблеток необхідна для досягнення адекватного пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі.

Слід негайно прийняти останню пропущену таблетку, навіть якщо це означає прийом 2 таблеток одночасно, а решту таблеток приймати у звичному режимі. Крім того, необхідне використання додаткових механічних засобів контрацепції, наприклад презервативів, упродовж наступних 7 днів. Якщо прийом таблеток був пропущений протягом першого тижня циклу, та статевий акт відбувся за 7 днів до пропущеної таблетки (включаючи 7-денну перерву, коли таблетки не приймають), слід враховувати можливість виникнення вагітності. Чим більше таблеток пропущено, та чим ближче цей пропуск до 7-денної перерви, коли таблетки не приймають, тим вище ризик настання вагітності.

Якщо у поточній упаковці лишилося менше 7 таблеток, наступну упаковку Моделль АНТИ слід розпочати, як тільки закінчатся таблетки у поточній упаковці, тобто 7-денної перерви (безгормональний інтервал) робити не слід. Малоімовірно, що у жінки почнеться кровотеча відміни до закінчення прийому всіх таблеток з другої упаковки, хоча під час прийому таблеток можуть спостерігатися кровомазання або проривна кровотеча.

Якщо після закінчення таблеток з другої упаковки кровотеча відміни не починається, слід зробити тест на вагітність.

Рекомендації у випадку блювання або діареї

Якщо впродовж 4 годин після прийому препарату з'являється блювання або тяжка діарея, всмоктування препарату може бути неповним і надійний контрацептивний захист не забезпечується. У цьому випадку слід дотримуватися вказівок, викладених у підрозділі «Нерегулярний прийом таблеток».

Прийом препарату слід продовжити.

Як відстрочити час виникнення менструальноподібної кровотечі

Щоб відстрочити менструацію, жінці слід продовжувати приймати таблетки з наступної упаковки і не використовувати 7-денну перерву, коли препарат не приймається. За бажанням термін застосування можна продовжити аж до закінчення застосування таблеток з другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або кровомазання. Звичайне застосування препарату відновити після застосування 7-денної перерви, коли таблетки не приймають.

Щоб перенести час настання менструації на інший день тижня, жінці можна порекомендувати скоротити період застосування 7-денної перерви, коли таблетки не приймають, на стільки днів, на скільки їй необхідно. Слід зазначити, що чим коротший цей період, тим вищий ризик відсутності менструальноподібної кровотечі та виникнення проривної кровотечі або кровомазання впродовж періоду застосування таблеток з наступної упаковки (як і у випадку відстрочки настання менструації).

Діти.

Препарат не застосовувати дітям.

Передозування. Немає повідомлень про серйозні токсичні ефекти у разі передозування. При передозуванні можливі нудота, блювання, а особливо у молодих дівчат — незначні кров'янисті виділення з піхви. Специфічного антидоту немає. Лікування симптоматичне. Може бути необхідно, але тільки у рідкісних випадках, контролювати електроліти, баланс рідини і функцію печінки.

Побічні реакції.

Найпоширенішими (>20 %) побічними ефектами є проривні кровотечі/незначні кров'янисті виділення, головний біль і дискомфорт у грудях. Імовірність нерегулярних кровотеч знижується при тривалому прийомі препарату.

Оцінка побічних реакцій здійснювалася на основі наступної класифікації частоти їх виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$), включаючи ізольовані випадки.

Наступні побічні реакції були виявлені після призначення у клінічних дослідженнях.

З боку імунної системи

Нечасто: підвищена чутливість до препарату, включаючи шкірні алергічні реакції.

З боку психіки

Часто: пригнічений настрій, нервозність, дратівливість.

З боку нервової системи

Часто: запаморочення, мігрень (та/або її посилення).

З боку органів зору

Часто: порушення зору.

Рідко: кон'юнктивіт, непереносимість контактних лінз.

З боку органів слуху та лабіринту

Рідко: раптова втрата слуху, шум у вухах.

З боку серцево-судинної системи

Рідко: колапс (гостра судинна недостатність), артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, варикозне розширення вен, венозна або артеріальна тромбоемболія.

З боку травного тракту

Дуже часто: нудота.

Часто: блювання.

Нечасто: біль у ділянці живота, метеоризм, діарея.

З боку шкіри і підшкірної клітковини

Часто: акне.

Нечасто: порушення пігментації, хлоазма, сухість шкіри і випадання волосся.

Рідко: кропив'янка, екзема, еритема, свербіж, гірсутизм, загострення псоріазу.

Дуже рідко: вузликова еритема.

З боку скелетно-м'язової системи

Часто: відчуття важкості у кінцівках.

Нечасто: біль у спині, дискомфортні відчуття у м'язах і кістках.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз

Дуже часто: виділення з піхви, дисменорея, аменорея.

Часто: біль у нижніх відділах живота.

Нечасто: галакторея, фіброаденома молочної залози, генітальний кандидоз, кіста яєчника.

Рідко: збільшення молочних залоз, вульвовагініт, менорагія, передменструальний синдром.

Дослідження

Часто: підвищення артеріального тиску.

Нечасто: зміни рівня ліпідів у крові, в тому числі гіпертригліцеридемія.

Загальні порушення

Часто: втома, набряки, збільшення маси тіла.

Нечасто: підвищене потовиділення, зниження лібідо.

Рідко: збільшення апетиту.

Опис окремих побічних реакцій

Повідомляли про виникнення наступних серйозних небажаних явищ у жінок, які приймали КПК, що містили 0,03 мг етинілестрадіолу та 2 мг хлормадінону ацетату:

- застосування КПК пов'язане з підвищеним ризиком розвитку тромботичних та тромбоемболічних захворювань вен і артерій (наприклад, венозний тромбоз, емболія легеневої артерії, ТІА, інсульт, інфаркт міокарда). Ризик розвитку може збільшуватися при наявності додаткових факторів (див. розділ «Особливості застосування»).
- При тривалому застосуванні КПК збільшується ризик розвитку захворювань жовчовивідних шляхів.
- У поодиноких випадках після застосування КПК повідомляли про розвиток доброякісних, ще рідше — злоякісних пухлин печінки, що іноді призводили до тяжких внутрішньочеревних кровотеч, що загрожують життю.
- Загострення хронічних запальних захворювань кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт).
- Виникнення або погіршення станів, пов'язаних із застосуванням КПК: толерантність до глюкози, загострення панкреатиту, холестатична жовтяниця, загострення герпесу вагітних, отосклероз.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 21 таблетці у блістері; по 1, 3 або по 6 блістерів у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПЛІВА Хрватска д.о.о.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Прілаз баруна Філіповича 25, 10000 Загреб, Хорватія.