

## **Состав**

*действующие вещества:* этинилэстрадиол, левоноргестрел;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит этинилэстрадиола 0,03 мг, левоноргестрела 0,15 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, крахмал кукурузный, мальтодекстрин, натриевая соль гликолят крахмала (тип А), магния стеарат, желтая смесь для пленочного покрытия (гипромеллоза 6 сР, титана диоксид, макрогол 400, железа оксид желтый Е 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гормональные контрацептивы для системного применения. Прогестагены и эстрогены, фиксированная комбинация. Левоноргестрел и этинилэстрадиол.

Код АТХ G03A A07.

## **Фармакодинамика**

Контрацептивное действие комбинированных оральных контрацептивов (КОК) базируется на взаимодействии разных факторов, важнейшими из которых являются торможение овуляции и изменение цервикальной секреции.

## **Фармакокинетика**

Левоноргестрел.

*Всасывания.*

После приема внутрь левоноргестрел быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация вещества в сыворотке составляет примерно 2,3 нг/мл и достигается через 1,3 ч после однократного приема препарата «Левомин 30». Биодоступность составляет почти 100%.

*Распределение.*

Левоноргестрел связывается с альбумином и глобулином, связывающим половые стероиды. Лишь 1,1% от общей концентрации вещества в сыворотке присутствуют в виде свободного стероида, примерно 65% специфически связаны с глобулином, связывающим половые стероиды, а 35% связаны специфично с альбумином. Индуцированное этинилэстрадиола увеличение уровня глобулина, связывающего половые стероиды, влияет на распределение левоноргестрела между белками сыворотки, приводит к увеличению фракции, связанной с глобулином, связывающим половые стероиды, и снижению фракции, связанной с альбумином. Объем распределения левоноргестрела составляет 129 л после однократного введения.

#### *Метаболизм.*

Левоноргестрел полностью метаболизируется. Основными метаболитами в плазме является неконъюгированного и конъюгированные формы 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -тетрагидролевоноргестрелу. Согласно результатам исследований *in vitro* и *in vivo*, основным ферментом в метаболизме левоноргестрела является CYP3A4. Скорость вывода из сыворотки составляет примерно 1,0 мл/мин/кг.

#### *Выведение из организма.*

Уровень левоноргестрела в сыворотке крови снижается в две фазы. Распределение в конечной фазе характеризуется периодом полувыведения около 25 часов.

Левоноргестрела не выводится в неизмененном виде. Метаболиты выводятся с мочой и желчью (с калом) в соотношении 1: 1. Период полувыведения метаболитов составляет примерно сутки.

#### *Состояние равновесия.*

Во время длительного применения таблеток «Левомин 30» уровень левоноргестрела в сыворотке возрастает примерно в три раза, достигая состояния равновесия во второй половине курса применения. На фармакокинетику левоноргестрела влияет уровень глобулина, связывающего половые стероиды, который увеличивается примерно в 1,5-1,6 раза после перорального применения эстрадиола. Это также приводит к уменьшению клиренса и объема распределения в равновесном состоянии (0,7 мл/мин/кг и около 100 л).

#### Этинилэстрадиол.

#### *Всасывания.*

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью всасывается. Пиковая концентрация в сыворотке крови составляет почти 50 пг/мл и достигается в течение 1-2 часов после приема таблетки «Левомин 30». При абсорбции и первичном прохождении через печень этинилэстрадиол в значительной степени метаболизируется, в результате чего средняя пероральная биодоступность составляет примерно 45% (индивидуальные колебания составляют от 20 до 65%).

#### *Распределение.*

Этинилэстрадиол в значительной степени (98%), однако специфично связывается с альбумином и вызывает увеличение концентрации в сыворотке крови глобулина, связывающего половые стероиды. Определено, что кажущийся объем распределения составляет 2,8-8,6 л/кг.

#### *Метаболизм.*

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации в слизистой оболочке тонкого кишечника и в печени. Этинилэстрадиол в основном метаболизируется путем ароматического гидроксилирования, при этом образуются и многие другие гидроксилированных и метилированных метаболитов, которые проявляются в виде свободных метаболитов, а также в виде конъюгированных сульфатов и глюкуронидов в сыворотке. Метаболический клиренс составляет примерно 2,3-7 мл/мин/кг.

#### *Выведение из организма.*

Уровень этинилэстрадиола в сыворотке снижается двухфазно с периодами полувыведения около 1 часа и 10-20 часов соответственно.

Препарат не выводится из организма в неизмененном виде, метаболиты этинилэстрадиола выводятся с мочой и желчью в соотношении 4: 6 Период полувыведения метаболитов составляет примерно сутки.

#### *Состояние равновесия.*

Концентрация в сыворотке при длительном применении таблеток «Левомин 30» увеличивается двухфазно. Через переменное время полувыведения из сыворотки в конечной фазе при ежедневном приеме равновесная концентрация этинилэстрадиола в сыворотке достигается через неделю.

### **Показания**

Оральная контрацепция.

Принимая решение о назначении «Левомин 30», следует принимать во внимание существующие факторы риска каждой индивидуальной пациентки, в том числе риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ), и насколько риск ВТЭ при применении «Левомин 30» сравнивается с риском при применении других комбинированных гормональных контрацептивов (КГК ) (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

## **Противопоказания**

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

### Венозная тромбоэмболия (ВТЭ).

- Венозная тромбоэмболия в настоящее время (включая применение антикоагулянтной терапии) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии).
- Наследственная или приобретенная склонность к венозного тромбоза, что проявляется резистентностью к активированному протеину С, включая фактор V Ляйден, дефицитом антитромбина III, дефицитом протеина С, дефицитом протеина S.
- Обширное оперативное вмешательство с длительной иммобилизацией (см. Раздел «Особенности применения»).
- Высокий риск венозной тромбоэмболии из-за наличия нескольких факторов риска (см.
- Раздел «Особенности применения»).

### Артериальная тромбоэмболия (АТЕ).

- Артериальная тромбоэмболия в анамнезе (например, инфаркт миокарда), продромальные симптомы тромбоза (например, стенокардия).
- Цереброваскулярные расстройства в анамнезе, продромальные симптомы (например, преходящий приступ ишемии).
- Наследственная или приобретенная склонность к артериального тромбоза, что проявляется гипергомоцистеинемией и наличием антифосфолипидных антител (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт).
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе.
- Наличие тяжелых или нескольких факторов риска артериального тромбоза (см. Раздел «Особенности применения»):
  - сахарный диабет с сосудистыми симптомами;

- тяжелая гипертензия;
- тяжелая дислипотеинемия.
- Тяжелые заболевания печени, в том числе в анамнезе, - пока показатели функции печени не вернутся в пределы нормы.
- Наличие в анамнезе опухолей печени (доброкачественных или злокачественных).
- Или предполагаемые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочных желез), что зависимые от половых гормонов.
- Вагинальное кровотечение неясной этиологии.
- Аменорея невыясненной этиологии.
- Повышенная чувствительность к действующим веществам (левоноргестрел, этинилэстрадиол) или к любому из компонентов препарата.
- Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир, дасабувир, глекапревир/пибрентасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир.

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

Внимание: следует изучить инструкцию о применении сопутствующих лекарственных средств для выявления потенциального взаимодействия.

### Влияние других лекарственных средств на «Левомин 30».

Взаимодействия могут происходить с лекарственными средствами, которые индуцируют микросомальные ферменты. Это может приводить к увеличению клиренса половых гормонов, снижению эффективности контрацептива и/или прорывных кровотечений.

#### *Тактика*

Индукция ферментов может наблюдаться через несколько дней применения. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель. После прекращения терапии индукция ферментов может длиться примерно 4 недели.

#### *Краткосрочное применение*

При лечении любым из таких препаратов женщина должна временно использовать барьерный метод дополнительно к приему КОК или другой метод контрацепции. При лечении препаратами, которые индуцируют микросомальные ферменты, барьерный метод следует использовать в течение всего периода лечения соответствующим препаратом и еще в течение 28 дней после

прекращения его приема. Если применение такого лекарственного средства продолжается, а таблетки в блистерной упаковке КОК закончились, применение таблеток со следующего блистера КОК следует начать сразу, без обычного интервала без приема таблеток.

### *Долгосрочное применение*

Женщинам, в течение длительного времени применяют действующие вещества, которые индуцируют печеночные ферменты, рекомендуют выбрать другой надежный негормональный метод контрацепции.

В литературе сообщалось о таких видах взаимодействия:

*Препараты, увеличивающие клиренс КОК (снижение эффективности КОК через индукцию ферментов), например:* фенитоин, бозентан, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и препараты для лечения ВИЧ - ритонавир, невирапин и эфавиренз, а также, вероятно, оксикарбазепин, топирамат, фельбамат, гризеофульвин и средства, содержащие растительный препарат зверобой (*hypericum perforatum*).

### *Препараты с различным эффектом на клиренс КОК:*

При одновременном применении с КОК много комбинаций ингибиторов протеазы ВИЧ и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, в частности комбинаций с ингибиторами ВГС могут повышать или понижать концентрации эстрогена или прогестинов в плазме. Совокупный эффект этих изменений в некоторых случаях может быть релевантным.

Поэтому следует изучить инструкцию об использовании сопутствующих лекарственных средств для лечения ВИЧ/ВГС для выявления потенциального взаимодействия и любых необходимых рекомендаций. При любых сомнениях женщина, применяет ингибиторы протеазы или ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, должна использовать дополнительный барьерный метод контрацепции.

### *Препараты, увеличивающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов).*

Клиническая релевантность потенциального взаимодействия с ингибиторами ферментов остается неизвестной. Одновременное применение мощных ингибиторов СYP3A4 может повышать концентрации эстрогена или прогестина, или обоих этих веществ в плазме.

При применении эторикоксиба в дозе 60-120 мг в сутки Концентрация в плазме повышается в 1,4 или 1,6 раза, если его принимать одновременно с КОК,

содержащий 35 мкг этинилэстрадиола.

### *Влияние КОК на другие лекарственные средства.*

КОК могут влиять на метаболизм других лекарственных средств. При одновременном применении оральных контрацептивов наблюдали повышенную концентрацию циклоспорина в плазме крови. КОК могут индуцировать метаболизм ламотриджина и, таким образом, приводить к снижению уровня ламотриджина в плазме ниже терапевтического диапазона.

Клинические данные позволяют предположить, что этинилэстрадиол подавляет клиренс субстратов CYP1A2, что приводит к незначительному (например, теофиллин) или умеренного (например, тизанидин) повышению их концентрации в плазме.

### *Фармакодинамическое взаимодействие*

Одновременное использование лекарственных средств, содержащих омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него может повышать риск повышения ALT (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Итак, пациентки, использующие «Левомин 30», должны перейти на альтернативный метод контрацепции (например, средства, содержащие только прогестагена или негормональные методы) перед началом такой комбинированной схемы терапии. Прием «Левомин 30» можно снова начать через 2 недели после завершения такой комбинированной схемы терапии.

### Другие формы взаимодействия.

#### Лабораторные исследования.

Прием контрацептивов стероидов может влиять на результаты отдельных лабораторных тестов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, а также уровни (транспортных) белков плазмы (например глобулина, связывающего кортикостероиды, и фракции липидов/липопротеинов), показатели углеводного обмена и параметры свертывания и фибринолиза крови. Изменения обычно происходят в пределах лабораторных норм.

#### Фармакодинамические взаимодействия.

Одновременное использование лекарственных средств, содержащих омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него может повышать риск повышения ALT (см. Разделы «Противопоказания» и

«Особенности применения»).

Итак, пациентки, использующие «Левомин 30», должны перейти на альтернативный метод контрацепции (например, средства, содержащие только прогестагена или негормональные методы) перед началом такой комбинированной схемы терапии. Прием «Левомин 30» можно снова начать через 2 недели после завершения такой комбинированной схемы терапии.

## **Особенности применения**

### Предостережения.

При наличии каких-либо заболеваний/факторов риска, указанных ниже, следует индивидуально взвесить пользу и возможный риск при применении КОК перед началом их приема. В случае ухудшения состояния или появления любого из этих факторов риска нужно обратиться к врачу для решения вопроса о целесообразности отмены препарата.

### Риск возникновения ВТЭ.

Применение комбинированных гормональных контрацептивов несет повышенный риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Решение о применении препарата «Левомин 30» следует принимать только после обсуждения с женщиной, во время которого необходимо, чтобы она поняла следующее:

- риск возникновения ВТЭ при применении препарата «Левомин 30»;
- как влияют имеющиеся индивидуальные факторы риска женщины;
- повышенный риск возникновения ВТЭ является самым высоким в течение первого года применения комбинированного противозачаточного средства.

Существуют доказательства того, что риск увеличивается, если применение КОК восстанавливается после паузы 4 недели или больше.

У женщин, не применяющих КОК и не являющихся беременными, частота венозной тромбоэмболии (ВТЭ) составляет 2 с 100 000 женщин в год. Однако в любой отдельной женщины риск может быть намного выше, в зависимости от ее базисных факторов риска.

Частота венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у женщин, применяющих гормональные контрацептивы, содержащие левоноргестрел, составляет около 61 случае на 100 000 женщин в год.



Частота венозной тромбоэмболии (ВТЭ) при применении КОК с низким содержанием эстрогенов меньше, чем риск возникновения ВТЭ, связанный с беременностью или в послеродовой период.

ВТЭ приводит к летальному исходу в 1-2% случаев.

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

Факторы, повышающие риск возникновения ВТЭ у женщин, принимающих КОК.

Риск возникновения ВТЭ у женщин, применяющих КГК, существенно увеличивается, если имеются дополнительные факторы риска (см. Таблицу ниже). «Левомин 30» противопоказан, если женщина имеет множественные факторы риска, которые создают для нее высокий риск венозного тромбоза (см. Раздел «Противопоказания»). Если у женщины существует более чем один фактор риска, возможно, что рост риска больше, чем сумма индивидуальных факторов - в этом случае следует рассмотреть ее общий риск ВТЭ. Если баланс пользы-риска считается отрицательным, КОК назначать не следует (см. Раздел «Противопоказания»).

Таблица. Факторы риска возникновения ВТЭ

| Факторы риска                                             | Комментарии                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м <sup>2</sup> ). | Риск значительно увеличивается при увеличении индекса массы тела.<br><br>Особенно значителен при наличии других факторов риска. |

|                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Длительная иммобилизация, обширные хирургические вмешательства, любые хирургические операции на нижних конечностях, значительные травмы.                      | В этих случаях рекомендуется прекратить применение таблеток (при плановых операциях - по меньшей мере за четыре недели до проведения) и не их принимать снова ранее чем через две недели после полного восстановления подвижности. Для ухода нежелательной беременности следует использовать другой метод контрацепции. Следует рассмотреть целесообразность применения антитромботической терапии, если применение препарата не было приостановлено заранее. |
| Осложненный семейный анамнез (например случаи венозной тромбоэмболии у братьев или сестер или родителей в относительно молодом возрасте, например до 50 лет). | Если существует или подозревается наследственная предрасположенность, рекомендуется обратиться за консультацией к врачу перед началом применения любого КГК.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Другие заболевания, связанные с ВТЭ.                                                                                                                          | Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Возраст старше 35 лет.                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Нет единого мнения относительно возможной роли варикозных вен и поверхностного тромбофлебита в развитии венозной тромбоэмболии.

Необходимо учитывать повышенный риск тромбоэмболии во время беременности и 6-недельного послеродового периода (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

*Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и эмболия легочной артерии).* В случае появления симптомов женщине рекомендуется безотлагательно обратиться к врачу и информировать медицинских работников, она принимает КГК.

Возникновение одного или нескольких этих симптомов может быть причиной для немедленного прекращения применения препарата «Левомин 30».

Симптомами тромбоза глубоких вен могут быть:

- необычный односторонний отек нижней конечности и/или вены нижней конечности;
- боль в ноге, которая может ощущаться только во время стояния или ходьбы;
- повышение температуры пораженной ноги покраснение или побледнение кожи ноги.

Симптомами эмболии легочной артерии могут быть:

- внезапное наступление непонятной одышки или быстрого дыхания;
- внезапный кашель, возможно с кровохарканьем;
- резкая боль в груди;
- головокружение
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) не являются специфичными и могут неправильно трактоваться как более распространенные и менее тяжелые явления (например, инфекции дыхательных путей).

Другие признаки окклюзии сосудов могут включать внезапная боль или отек, а также слабое посинение конечностей.

Если окклюзия сосудов происходит в эти симптомы могут варьироваться от безболезненной нечеткости зрения к полной потере зрения. В некоторых случаях потеря зрения может произойти очень внезапно.

#### Риск возникновения артериальной тромбоэмболии (АТЕ).

Данные эпидемиологических исследований также связывают применения КГК с повышением риска возникновения инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки и инсульта. Артериальная тромбоэмболия может иметь фатальные последствия.

#### Факторы, повышающие риск возникновения артериальной тромбоэмболии (АТЕ) у женщин, которые применяют КОК.

Риск АТЕ у женщин, применяющих КГК, существенно увеличивается, если имеются дополнительные факторы риска (см. Таблицу ниже). Наличие одного серьезного фактора риска или нескольких факторов риска заболевания артерий или вен может быть противопоказанием (см. Раздел «Противопоказания»). Если соотношение риска и пользы является неблагоприятным, не следует применять КГК (см. Раздел «Противопоказания»).

Таблица. Факторы риска возникновения АТЕ

| <b>Факторы риска</b>                                                                                                                                           | <b>Комментарии</b>                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Возраст старше 35 лет.                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                       |
| Курение.                                                                                                                                                       | Женщинам настоятельно советуют не курить, если они хотят принимать КГК. Женщинам старше 35 лет, которые продолжают курить, настоятельно советуют применять другой метод контрацепции. |
| Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м <sup>2</sup> ).                                                                                                      | Риск значительно увеличивается при увеличении индекса массы тела.<br><br>Особенно значителен при наличии других факторов риска.                                                       |
| Осложненный семейный анамнез (любые случаи артериальной тромбоэмболии у братьев или сестер или родителей в относительно молодом возрасте, например до 50 лет). | Если существует или подозревается наследственная предрасположенность, рекомендуется обратиться за консультацией к врачу перед началом применения любого КГК.                          |
| Мигрень.                                                                                                                                                       | Повышение частоты или тяжести мигрени во время применения КГК (что может предшествовать цереброваскулярные нарушения) может быть причиной немедленного прекращения применения КГК.    |
| Другие заболевания, связанные с АТЕ.                                                                                                                           | Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, порок сердца и фибрилляция предсердий, дислиппротеинемия и системная красная волчанка.                                                         |

### Симптомы АТЕ.

В случае появления симптомов женщине рекомендуется безотлагательно обратиться к врачу и информировать медицинских работников, она принимает КГК.

*В случае нарушения мозгового кровообращения могут возникнуть следующие симптомы:*

- внезапное онемение или очень выраженная слабость лица, руки или ноги, особенно с одной стороны или одной части тела;
- внезапное нарушение моторики, головокружение, потеря баланса или нарушение координации;
- внезапное нарушение речи или афазия;
- внезапная частичная или полная потеря зрения;
- внезапный, сильный или длительный головная боль без причины;
- потеря сознания с судорогами или без них.

#### Симптомы, свидетельствующие о транзиторную ишемическую атаку.

*В случае инфаркта миокарда могут возникнуть следующие симптомы:*

- боль, дискомфорт, давление, тяжесть, ощущение тяжести или распирания в груди, руках или ниже грудины;
- дискомфорт, распространяется на спину, челюсть, горло, руки, желудок,
- ощущение тяжести, нарушение пищеварения или удушье;
- потливость, тошнота, рвота или головокружение
- крайняя слабость, тревога или одышка
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

#### *Опухоли.*

Результаты некоторых эпидемиологических исследований указывают на повышение риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК, однако это утверждение все еще спорно, поскольку окончательно не выяснено, насколько результаты исследований учитывают сопутствующие факторы риска, например, половое поведение и инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ ).

Метаанализ 54 эпидемиологических исследований свидетельствуют о незначительном повышении относительного риска ( $OR = 1,24$ ) развития рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. Этот повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после окончания приема КОК. Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет встречается редко, увеличение частоты диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих или недавно применявших КОК, является незначительным относительно общего риска рака молочной железы.

В редких случаях у женщин, применяющих КОК, наблюдались доброкачественные, а еще реже - злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к опасному для жизни внутрибрюшного кровотечения. В случае возникновения у женщин, принимающих КОК, жалоб на

сильную боль в эпигастральной области, при увеличении печени или признаках внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике необходимо рассматривать наличие опухоли печени.

#### *Другие состояния.*

Женщины с гипертриглицеридемией или с таким нарушением в семейном анамнезе относятся к группе риска развития панкреатита при применении КОК.

Хотя сообщалось о незначительном повышении артериального давления у многих женщин, принимающих любой КОК, сообщение о клинически значимое повышение артериального давления были единичными. Только в редких случаях оправдана отмена применения КОК. Системный взаимосвязь между применением КОК и гипертензией с клиническими проявлениями не установлен. Если во время приема КОК, у женщины с гипертензией в анамнезе возникает продолжительная клинически выраженная гипертензия или значительное повышение артериального давления не поддаются адекватно гипотензивной терапии, КОК следует отменить. Если это целесообразно, применение КОК может быть восстановлено после достижения нормализации АД терапии.

Сообщалось о возникновении или обострении указанных ниже заболеваний во время беременности и при применении КОК, но их связь с применением КОК не является окончательно установленной: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; образования камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром хорея Сиденгама; герпес беременных потеря слуха, связанная с отосклерозом, депрессивное настроение.

Экзогенные эстрогены могут вызывать или усилить симптомы наследственного или приобретенного ангионевротического отека.

При острых или хронических нарушениях функции печени может возникнуть необходимость прекратить применение КОК до тех пор, пока показатели функции печени не к норме. При рецидиве холестатической желтухи и/или зуда, связанного с холестазом, впервые возникли во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, прием КОК следует прекратить.

Хотя КОК могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет данных относительно необходимости изменять терапевтический режим у женщин с диабетом, принимающих низкодозированные КОК. Однако женщины, страдающие сахарным диабетом, должны находиться под тщательным наблюдением, особенно на ранних стадиях приема КОК.

Сообщают о случаях ухудшения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита при применении КОК.

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

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.

#### Повышение аланинаминотрансферазы.

Во время клинических испытаний у пациентов, лечившихся от вируса гепатита С (ВГС) с помощью лекарственных средств, содержащих омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с рибавирином или без, значительно повысился уровень трансаминаз (АлАТ), который превышал верхнюю границу нормы (ВГН) в 5 раз чаще у женщин, использовавших препараты, содержащие этинилэстрадиол, такие как комбинированные гормональные контрацептивы (КГК). Повышение уровня аланинаминотрансферазы также наблюдалось при лечении от вируса гепатита С с помощью лекарственных средств, содержащих глекапревир/пибрентасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Медицинское обследование/консультации.

Перед началом или возобновлением применения препарата «Левомин 30» необходимо тщательно изучить анамнез пациентки, включая семейный, а также исключить беременность. Следует также измерить артериальное давление и провести физикальное обследование, учитывая противопоказания (см. Раздел «Противопоказания») и особые предостережения (см. Раздел «Особенности применения»). Необходимо внимательно прочитать инструкцию по применению и соблюдать указанных в ней рекомендаций. Важно обратить внимание женщины на информацию о венозный и артериальный тромбоз, в частности риск «Левомин 30» по сравнению с другими КГК, симптомы ВТЭ и АТЕ, известные факторы риска и что делать в случае подозрения на тромбоз. Частота и характер обследований должны основываться на действующих нормах медицинской

практики с учетом индивидуальных особенностей каждой женщины. Следует предупредить, что оральные контрацептивы не защищают от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передающихся половым путем.

#### Снижение эффективности.

Эффективность КОК может снижаться, например в случае пропуска приема таблеток, рвоты, диареи или одновременного приема других лекарственных средств.

#### Снижение контроля за циклом.

При приеме всех КОК могут наблюдаться межменструальные кровотечения (небольшие кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в первые месяцы применения препарата. Учитывая это, обследование при появлении любых нерегулярных кровотечений следует проводить только после периода адаптации организма к препарату, что составляет примерно три цикла.

Если нерегулярные кровотечения продолжаются или возникают после нескольких нормальных циклов, необходимо рассмотреть вопрос о негормональных причинах и провести соответствующие диагностические мероприятия для исключения злокачественных новообразований или беременности. Они могут включать кюретаж.

У некоторых женщин может не наступить кровотечение во время перерыва в приеме КОК. Если КОК принимали согласно указаниям раздела «Способ применения и дозы», то беременность маловероятна. Однако, если применение контрацептива осуществлялось нерегулярно или если кровотечение отсутствует в течение двух циклов перед продолжением применения КОК, необходимо исключить беременность.

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

Не выявлено никаких негативных эффектов комбинированных оральных контрацептивов на способность управлять автомобилем или другими механизмами.

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

##### *Беременность*

Препарат «Левомин 30» противопоказан во время беременности.



В случае наступления беременности при применении препарата «Левомин 30», его прием следует немедленно прекратить.

Однако результаты эпидемиологических исследований не указывают на повышение риска появления врожденных пороков у детей, рожденных от женщин, принимавших оральные контрацептивы до беременности, так же как и на существование тератогенного действия при непреднамеренном приеме оральных контрацептивов на ранних сроках беременности.

Следует принимать во внимание повышенный риск ВТЭ во время периода после родов при возобновлении приема «Левомин 30» (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

### *Кормление грудью*

Контрацептивные таблетки могут влиять на лактацию, поскольку под их влиянием может уменьшаться количество грудного молока, а также изменяться его состав. Несмотря на это, комбинированные оральные контрацептивы не рекомендуется принимать кормящим до момента отлучения ребенка от груди. Небольшие количества контрацептивных стероидов и / или их метаболитов могут проникать в грудное молоко. Эти количества могут повлиять на ребенка.

## **Способ применения и дозы**

### Способ применения.

Для перорального применения.

### Как применять таблетки «Левомин 30».

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

### Как начать применение препарата «Левомин 30».

- Гормональные контрацептивы в предыдущий период (прошлый месяц) не применялись.

Прием таблеток следует начинать в 1 день естественного цикла, то есть в первый день менструального кровотечения. Можно начать прием также с 2-5 дня, однако в этом случае необходимо использовать дополнительный метод контрацепции (например барьерный) в течение первых 7 дней приема препарата.

- Переход с другого орального контрацептива (КОК, вагинального кольца, трансдермального пластыря).

Прием препарата «Левомин 30» желательно начать на следующий день после приема последней активной таблетки предыдущего КОК (или после удаления вагинального кольца или трансдермального пластыря), однако не позднее следующего дня после привычной перерыва в приеме таблеток (периода без вагинального кольца или трансдермального пластыря) или после приема таблетки плацебо предыдущего гормонального контрацептива.

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

Можно начать прием препарата «Левомин 30» в любой день после прекращения приема «мини-пили» (в случае имплантата или ВМС - 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 первом триместре беременности.

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

- После родов или аборта во втором триместре.

В случае кормления грудью см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью».

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

#### Пропуск приема.

«Левомин 30» содержит очень низкую дозу гормонов, и, как следствие, в случае пропуска приема таблетки пределы контрацептивной эффективности невелики.

Если опоздание в приеме таблеток не превышает 12:00, противозачаточное действие препарата не снижается. Пропущенную таблетку нужно принять как можно скорее, а следующую таблетку следует принять в обычное время.

Если опоздание с приемом таблетки превышает 12:00, контрацепции может снизиться. В таком случае следует учитывать два основных правила:

Перерыв в приеме таблеток никогда не может превышать 7 дней.

Адекватное угнетение системы гипоталамус - гипофиз - яичники непрерывного приема таблеток в течение 7 дней.

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

#### *1-я неделя.*

Следует принять последней не принятую таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжают принимать таблетки в обычное время. Кроме того, в течение следующих 7 дней необходимо использовать барьерный метод контрацепции, например презерватив. Если в предыдущие 7 дней состоялся половой акт, следует учитывать возможность наступления беременности. Чем больше таблеток не принято и чем ближе период перерыва в приеме таблеток, тем выше риск наступления беременности.

#### *2-я неделя.*

Женщина должна принять последнюю не принятую таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжают принимать таблетки в обычное время. При условии правильного применения таблеток в течение 7 дней перед пропуском нет необходимости использовать дополнительные противозачаточные средства. В противном случае или в случае пропуска приема более одной таблетки рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение 7 дней.

#### *3-я неделя.*

Риск снижения надежности возрастает при приближении 7-дневного перерыва в приеме таблеток. Однако при соблюдении схемы приема таблеток можно избежать снижения контрацептивной защиты. Если придерживаться одного из нижеследующих рекомендаций, то не возникнет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных средств при условии правильного приема таблеток в течение 7 дней до пропуска. В противном случае рекомендуется придерживаться первого из нижеследующих рекомендаций и использовать

дополнительные меры в течение следующих 7 дней.

1. Женщина должна принять последнюю не принять таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжают принимать таблетки в обычное время. Таблетки из следующей упаковки следует начать принимать сразу же после окончания предыдущей, то есть не должно быть перерыва. Маловероятно, что у женщины начнется менструальноподобное кровотечение до окончания приема таблеток из второй упаковки, хотя во время приема таблеток может наблюдаться кровянистые выделения или прорывное кровотечение.
2. Можно также прекратить принимать таблетки 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 менструация в течение первого нормальной перерыва в приеме препарата, то вероятная беременность.

#### Рекомендации на случай нарушений со стороны пищеварительного тракта.

При тяжелых нарушениях со стороны пищеварительного тракта возможно неполное всасывание действующего вещества; в таком случае следует применять дополнительные средства контрацепции.

Если рвота или тяжелая диарея начались в течение 3-4 часов после приема таблетки, женщина должна придерживаться инструкций, как в случае пропуска приема таблеток. Если женщина не желает изменить привычный режим приема таблеток, ей следует принять дополнительную таблетку (и) из другой упаковки.

#### Как изменить время наступления менструации или как задержать менструацию.

Чтобы задержать менструацию, 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 может наблюдаться прорывное кровотечение или кровянистые выделения. Обычное применение препарата «Левомин 30» восстанавливают после 7-дневного перерыва в приеме таблеток.

Если женщина желает сменить время наступления менструации на другой день недели, рекомендуется сократить перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько желательно. Чем короче будет перерыв, тем чаще наблюдается отсутствие менструальноподобного кровотечения и прорывное кровотечение или

кровянистые выделения в течение приема таблеток из второй упаковки (как и в случае задержки наступления менструации).

## Дети

Препарат не предназначен для применения у детей. Назначается врачом только после установления устойчивого менструального цикла.

## Передозировка

Нет никаких сообщений о серьезных побочных явлениях от передозировки. К симптомам, которые вызывает передозировка, принадлежат тошнота, рвота, а у молодых девушек - незначительные кровотечения из влагалища.

*Лечение.* Никаких антидотов не существует, лечение - симптоматическое.

## Побочные реакции

Среди наиболее распространенных побочных реакций при применении этинилэстрадиола / левоноргестрела - головная боль (в частности мигрень), кровянистые выделения, межменструальные кровотечения.

К другим побочным реакциям, о которых сообщалось при применении комбинированных оральных контрацептивов, включая «Левомин 30» относятся:

| <b>Система органов</b>                 | <b>Часто<br/>(<math>&gt; 1/100</math> до <math>&lt; 1/10</math>)</b> | <b>Нечасто<br/>(<math>&gt; 1/1000</math> <math>&lt; 1/100</math>)</b> | <b>Редко<br/>(<math>&lt; 1/1000</math>)</b> |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Нарушение зрения                       |                                                                      |                                                                       | Непереносимость контактных линз             |
| Желудочно-кишечные нарушения           | Тошнота, боль в брюшной полости                                      | Рвота, понос                                                          |                                             |
| Со стороны иммунной системы            |                                                                      |                                                                       | гиперчувствительность                       |
| Нарушения, выявленные при обследовании | увеличение веса                                                      |                                                                       | уменьшение веса                             |

|                                                    |                                              |                          |                                                                |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Со стороны обмена веществ и питания                |                                              | задержка жидкости        |                                                                |
| Со стороны нервной системы                         | Головная боль                                | мигрень                  |                                                                |
| Нарушения психики                                  | Подавленное настроение, колебания настроения | снижение либидо          | увеличение либидо                                              |
| Со стороны репродуктивных органов и молочных желез | Набухание и болезненность молочных желез     | Набухание молочных желез | Выделения из молочных желез, вагинальные выделения             |
| Со стороны кожи и подкожных тканей                 | угревая сыпь                                 | Сыпь, крапивница         | Узловатая эритема, полиморфная эритема                         |
| Со стороны сосудов                                 |                                              |                          | Венозная тромбоэмболия (ВТЭ), артериальная тромбоэмболия (АТЕ) |
| Исследования                                       | увеличение веса                              |                          | уменьшение веса                                                |

О повышенном риске развития артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений, включая инфаркт миокарда, инсульт, преходящие ишемические атаки, тромбоз вен и эмболии легочной артерии, см. «Особенности применения».

У женщин при применении КОК могут возникать серьезные побочные эффекты, описанные в разделе «Особенности применения»:

- венозные тромбоэмболические нарушения;
- артериальные тромбоэмболические нарушения;
- рак шейки матки;
- гипертензия;
- гипертриглицеридемия;
- периферическая инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе;
- опухоли печени;
- нарушена функция печени;
- хлоазма, болезнь Крона, язвенный колит;
- эпилепсия;
- мигрень;
- эндометриоз, фибромиома матки;
- порфирия;

- системная красная волчанка;
- герпес беременных;
- хорея Сиденгама;
- гемолитико-уремический синдром;
- холестатическая желтуха;
- отосклероз.

Среди женщин, принимающих КОК, частота случаев рака молочной железы незначительно повышена. Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет встречается редко, увеличение количества случаев диагностики рака молочной железы является незначительным на фоне уровня риска рака молочной железы в общей популяции. Причинная связь с применением КОК не установлена. Более подробная информация содержится в разделах «Противопоказания» и «Особенности применения».

Экзогенные эстрогены могут вызывать или усилить симптомы наследственного или приобретенного ангионевротического отека.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательные реакции

Сообщение о подозреваемых нежелательные реакции после регистрации лекарственного средства является важным. Это позволяет постоянно наблюдать за балансом польза / риск лекарственного средства. Профессионалов в сфере здравоохранения просят сообщать обо всех подозреваемых нежелательные реакции.

#### **Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

#### **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](#).