# Зоэли

## Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички
Госреестр Википедия
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

## Форма выпуска:

***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** от белого до почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "ne" с двух сторон; цвет ядра на разрезе от белого до почти белого (24 шт. в блистере).

| | **1 таб.** |
|---|---|
| эстрадиола гемигидрат | 1.55 мг, |
| что соответствует содержанию эстрадиола | 1.5 мг |
| номегэстрола ацетат | 2.5 мг |

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая - 14 мг, кросповидон - 2.4 мг, тальк - 0.7 мг, магния стеарат - 0.7 мг, кремния диоксид коллоидный - 0.44 мг, лактозы моногидрат - 57.71 мг.

*Состав оболочки:* опадрай II белый - 1.6 мг (поливиниловый спирт - 0.64 мг, титана диоксид - 0.4 мг, макрогол 3350 - 0.32 мг, тальк - 0.24 мг).

***Таблетки (плацебо), покрытые пленочной оболочкой*** желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "p" с двух сторон, цвет ядра на разрезе от белого до почти белого (4 шт. в блистере).

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая - 14 мг, кросповидон - 2.4 мг, тальк - 0.7 мг, магния стеарат - 0.7 мг, кремния диоксид коллоидный - 0.44 мг, лактозы моногидрат - 61.76 мг.

*Состав оболочки:* опадрай II желтый - 2.4 мг (поливиниловый спирт - 0.96 мг, титана диоксид - 0.58 мг, макрогол 3350 - 0.48 мг, тальк - 0.36 мг, краситель железа оксид желтый - 0.016 мг, краситель железа оксид черный - 0.00024 мг).

28 шт. - блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (1) в комплекте со стикером с днями недели - пачки картонные.
28 шт. - блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (3) в комплекте со стикером с днями недели - пачки картонные.

## Фармакологические свойства:

***Фармакодинамика***

Комбинированный гормональный контрацептивный препарат, содержащий эстроген 17β-эстрадиол и прогестаген номегэстрола ацетат.

**Эстрадиол (17β-эстрадиол)** - естественный эстроген, идентичный эндогенному человеческому 17β-эстрадиолу (E2). В отличие от этинилэстрадиола, который входит в состав других комбинированных пероральных контрацептивов, E2 не имеет этинильной группы в 17α-положении. При применении препарата Зоэли средние концентрации E2 сопоставимы с таковыми в начальной фолликулярной фазе и поздней фазе желтого тела менструального цикла.

**Номегэстрола ацетат** - это высокоселективный прогестаген, являющийся производным естественного стероидного гормона прогестерона и структурно сходный с ним. Номегэстрола ацетат имеет выраженное сродство к человеческому рецептору прогестерона, обладает высокой антигонадотропной активностью, умеренной антиандрогенной активностью и не обладает эстрогенной, андрогенной, глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью.

Контрацептивный эффект препарата Зоэли обусловлен комбинацией различных факторов, наиболее важные из которых заключаются в подавлении овуляции и изменении секреции шеечной слизи. При приеме Зоэли номегэстрола ацетат в основном подавляет овуляцию, а E2 усиливает эффекты прогестагена. После отмены Зоэли у большинства женщин овуляция быстро восстанавливается.

Во время приема концентрация фолиевой кислоты в сыворотке не изменяется и остается на базовом уровне в течение 6 последовательных месяцев приема препарата Зоэли.

В клинических исследованиях было установлено, что индекс Перля для женщин в возрасте от 18 до 50 лет составил 0.66 (верхняя граница 95% доверительного интервала 1.07), а для женщин в возрасте от 18 до 35 лет индекс Перля составил 0.75 (верхняя граница 95% доверительного интервала 1.23).

В клинических исследованиях было установлено, что при приеме Зоэли переносимость глюкозы и чувствительность к инсулину не изменялись, не выявлено клинически значимых эффектов на метаболизм липидов и гемостаз. Прием Зоэли увеличивал содержание белков переносчиков тироксин-связывающего глобулина и кортикостероид-связывающего глобулина (КСГ), но в меньшей степени, чем комбинация левоноргестрела с этинилэстрадиолом. При приеме препарата Зоэли незначительно увеличивалось содержание глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), значительно уменьшалось содержание андростендиона, дегидроэпиандростерона, общего и свободного тестостерона. После 13 циклов приема препарата не наблюдалось патологических изменений при гистологическом исследовании эндометрия.

***Фармакокинетика***

**Эстрадиол (E2)**

*Всасывание*

17β-эстрадиол (E2) подвергается выраженному метаболизму при "первом прохождении" после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 5%. Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность E2.

*Распределение*

Распределение экзогенного и эндогенного E2 сходное. Эстрогены активно распределяются по всему организму. Их концентрации обычно выше в органах-мишенях половых гормонов. В крови эстрадиол связывается с ГСПГ (37%) и альбумином (61%) и только 1-2% эстрадиола циркулирует в несвязанном виде.

$C_{max}$ E2 в сыворотке составляет около 90 пг/мл и достигается через 6 ч после приема. Средние сывороточные концентрации - 50 пг/мл. Эти концентрации E2 соответствуют таковым в начальной и поздней фазах менструального цикла.

*Метаболизм и выведение*

Экзогенный E2 активно биотрансформируется после приема внутрь. Метаболизм экзогенного и эндогенного E2 сходный. E2 быстро превращается в несколько метаболитов в кишечнике и печени, в основном в эстрон (E1), которые в последующем конъюгируются и подвергаются кишечно-печеночной циркуляции. Имеется динамическое равновесие между E2, E1 и E1-сульфатом (E1S) за счет активности различных ферментов, включая E2-дегидрогеназы, сульфотрансферазы и арилсульфатазы. Окисление E1 и E2 происходит под действием изоферментов цитохрома P450, в основном CYP1A2, CYP1A2 (вне печени), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 и CYP2C9.

E2 быстро выводится из крови. За счет метаболизма и кишечно-печеночной циркуляции имеется большой пул циркулирующих сульфатов и глюкуронидов эстрогенов. В результате, $T_{1/2}$ E2 варьирует в широких пределах и составляет 8.4±6.4 ч после в/в введения.

**Номегэстрола ацетат**

*Всасывание*

Номегэстрола ацетат быстро всасывается после приема внутрь. После однократного приема $C_{max}$ в плазме составляет около 7 нг/мл и достигается через 2 ч. Абсолютная биодоступность после однократного приема составляет 63%.

Пища не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность номегэстрола ацетата.

Линейность фармакокинетики в зависимости от дозы отмечалась в диапазоне 0.625-5 мг (оценивали у женщин репродуктивного и постменопаузного возраста).

*Распределение*

Номегэстрола ацетат активно связывается с альбумином (97-98%), но не связывается с ГСПГ или КСГ.

ГСПГ не оказывает влияние на фармакокинетику номегэстрола ацетата. Равновесное состояние достигается через 5 дней. Средняя $C_{ss}$ составляет 4 нг/мл. $C_{max}$ номегэстрола ацетата в плазме составляет около 12 нг/мл и достигается через 1.5 ч после приема препарата в равновесном состоянии.

*Метаболизм*

Номегэстрола ацетат метаболизируется до нескольких неактивных гидроксилированных метаболитов под действием изоферментов цитохрома Р450 печени, в основном CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4 и CYP3A5. Номегэстрола ацетат и его гидроксилированные производные подвергаются выраженному метаболизму 2 фазы с образованием глюкуронидных и сульфатных конъюгатов. Клиренс в равновесном состоянии составляет 26 л/ч.

In vitro номегэстрола ацетат не оказывает существенного индуцирующего или ингибирующего действия на изоферменты цитохрома Р450 и не взаимодействует с Р-гликопротеином.

*Выведение*

$T_{1/2}$ в равновесном состоянии составляет 46 ч (от 28 до 83 ч). $T_{1/2}$ метаболитов не установлен.

Номегэстрола ацетат выводится почками и через кишечник. Примерно 80% дозы выводится почками и через кишечник в течение 4 дней. Номегэстрола ацетат практически полностью выводится в течение 10 дней. Выведение через кишечник превышает экскрецию почками.

**Фармакокинетика в особых клинических случаях**

Фармакокинетическое моделирование не выявило различий фармакокинетики номегэстрола ацетата у девушек в возрасте 12-17 лет после наступления менархе и у взрослых женщин.

Влияние заболеваний почек на фармакокинетику препарата Зоэли не изучалось.

Влияние заболеваний печени на фармакокинетику Зоэли не изучалось. Однако у пациентов с нарушением функции печени возможно ухудшение метаболизма половых гормонов.

Фармакокинетика препарата у представителей этнических групп специально не изучалась.

## Показания к применению:

— контрацепция.

## Относится к болезням:

- Контрацепция

## Противопоказания:

Отсутствуют эпидемиологические данные о применении комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих 17β-эстрадиол, однако противопоказания к применению препарата Зоэли соответствуют противопоказаниям к применению контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол. В случае возникновения любого из этих состояний в период применения Зоэли следует немедленно прекратить прием препарата:

— тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии, в т.ч. в анамнезе;

— артериальные тромбозы (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения) или продромальные состояния (транзиторная ишемическая атака, стенокардия), в т.ч. в анамнезе;

— мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в т.ч. в анамнезе;

— выраженные или множественные факторы риска венозных или артериальных тромбозов, такие как: сахарный диабет с сосудистыми симптомами, тяжелая артериальная гипертензия, тяжелая дислипопротеинемия;

— наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию венозного или артериального тромбоза,

например, резистентность активированного протеина С, дефицит антитромбина III, дефицит протеинов С и S, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);

— панкреатит с тяжелой гипертриглицеридемией, в т.ч. в анамнезе;

— тяжелые заболевания печени, в т.ч. в анамнезе, до нормализации показателей функции печени;

— опухоли печени (злокачественные или доброкачественные), в т.ч. в анамнезе;

— известные или предполагаемые гормонозависимые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочной железы);

— вагинальные кровотечения неясной этиологии;

— постменопауза;

— установленная или предполагаемая беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

*С осторожностью*

При наличии любых из перечисленных ниже состояний/заболеваний следует оценить пользу от применения Зоэли и возможный риск для каждой женщины. Это следует обсудить с женщиной еще до того, как она начнет прием препарата Зоэли. В случаях ухудшения, обострения заболевания или возникновения любого из этих состояний впервые женщине следует обратиться к врачу для решения вопроса о возможности дальнейшего применения Зоэли:

— сахарный диабет без поражения сосудов;

— тяжелая депрессия или наличие этого заболевания в анамнезе;

— системная красная волчанка;

— болезнь Крона;

— язвенный колит;

— нарушения функции печени;

— гипертриглицеридемия, в т.ч. в семейном анамнезе;

— факторы риска ИБС (ожирение, курение в 35 лет и старше, артериальная гипертензия);

— длительная иммобилизация или обширная хирургическая операция;

— наличие в семейном анамнезе венозных тромбозов, артериальной эмболии у братьев, сестер или родителей в относительно молодом возрасте.

## Способ применения и дозы:

Препарат предназначен для приема внутрь.

Рекомендации по приему таблеток одинаковы для всех женщин.

Таблетки принимают ежедневно в одно и то же время дня независимо от приема пищи в порядке, указанном на упаковке, при необходимости запивая небольшим количеством воды. Следует принимать по 1 таб./сут в течение 28 дней подряд. Прием следует начинать с белых таблеток, содержащих действующие вещества, в течение первых 24 дней, а в течение последующих 4 дней - желтые таблетки, не содержащие действующие вещества (плацебо). Прием таблеток из каждой последующей упаковки следует начинать на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки, независимо от наличия или отсутствия кровотечения отмены. Кровотечение отмены обычно начинается через 2-3 дня после приема последней белой таблетки и может не прекратиться к началу приема таблеток из следующей упаковки.

***Начало приема препарата Зоэли***

*При отсутствии предшествующего применения гормональных контрацептивов*

Прием таблеток следует начать в 1-й день менструального цикла (в первый день менструального кровотечения). В этом случае применение дополнительных контрацептивных средств не требуется. Можно начать прием таблеток и со 2-5-го дня цикла, но тогда в течение первых 7 дней приема таблеток рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

*Переход с комбинированного гормонального контрацептива (комбинированного перорального контрацептива, вагинального кольца или трансдермального пластыря)*

Прием препарата Зоэли рекомендуется начинать на следующий день после приема последней таблетки, содержащей действующие вещества, но не позднее, чем на следующий день после завершения обычного интервала между циклами или приема таблеток плацебо. Если женщина пользовалась вагинальным кольцом или трансдермальным пластырем, то начинать прием препарата Зоэли желательно в день их удаления, но не позднее, чем в день, когда следовало бы ввести новое кольцо или наклеить очередной пластырь.

Если женщина постоянно и правильно пользовалась предыдущим методом контрацепции, и нет сомнений в том, что она не беременна, то перейти на прием препарата Зоэли можно также в любой в день. Ни в коем случае не следует превышать рекомендуемый безгормональный интервал предыдущего метода.

*Переход с препаратов, содержащих только прогестаген (таблетки, имплантаты, инъекционные формы или гормоносодержащие внутриматочные системы - ВМС)*

Женщина может в любой день прекратить прием таблеток, содержащих только прогестаген, и на следующий день начать прием препарата Зоэли. Имплантат или ВМС можно удалить в любой день, прием препарата Зоэли следует начать в день их удаления.

Если женщина получала инъекции, то прием Зоэли начинают в день, когда следовало произвести очередную инъекцию. Во всех этих случаях женщине рекомендуют дополнительно пользоваться барьерным методом контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток, содержащих действующие вещества.

*После аборта, произведенного в I триместре беременности*

Женщина может начать прием препарата сразу же; в этом случае нет необходимости в дополнительном методе контрацепции.

*После родов или аборта во II триместре беременности*

Женщине следует начать прием препарата между 21-м и 28-м днем после родов или аборта во II триместре. При более позднем начале приема препарата рекомендуется применять дополнительный барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если после родов или аборта уже были половые контакты, перед началом приема препарата Зоэли необходимо исключить беременность или дождаться первой менструации.

***В случае пропуска таблеток***

Приведенные ниже рекомендации касаются только пропуска приема белых таблеток, содержащих действующие вещества.

Если женщина принимает очередную таблетку с опозданием **менее 12 ч**, то контрацептивный эффект не снижается. Женщине следует принять таблетку как можно скорее, как только она об этом вспомнит. Последующие таблетки необходимо принимать в обычное время.

Если женщина принимает активную таблетку с опозданием **более 12 ч**, то контрацептивный эффект может уменьшиться. При пропуске приема таблеток целесообразно выполнять два правила:

— чтобы добиться адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, белые таблетки, содержащие действующие вещества, необходимо принимать в течение, по крайней мере, 7 дней подряд;

— чем больше пропущено белых таблеток, содержащих действующие вещества, и ближе время приема 4 желтых таблеток плацебо, тем выше риск наступления беременности.

*Если пропущен прием одной белой таблетки, содержащей действующие вещества*

Контрацептивный эффект не снижен. Женщина должна принять последнюю пропущенную белую таблетку, как только она об этом вспомнит, даже если ей придется принять одновременно две таблетки. Затем таблетки следует принимать как обычно. Дополнительные контрацептивные меры не требуются.

*Если пропущен прием двух белых таблеток или более*

Если после пропуска приема двух или более белых таблеток, содержащих действующие вещества, отсутствовало кровотечение отмены во время приема желтых таблеток плацебо, то следует исключить беременность.

**Дни 1-7**

Женщина должна принять последнюю пропущенную белую таблетку, как только она об этом вспомнит, даже если ей придется принять одновременно две таблетки. Затем таблетки следует принимать как обычно. При этом в течение

первой недели непрерывного приема белых таблеток необходимо пользоваться барьерным методом контрацепции. Если в течение предыдущих 7 дней имел место половой акт, то следует учитывать возможность наступления беременности.

**Дни 8-17**

Женщина должна принять последнюю пропущенную белую таблетку, как только она об этом вспомнит, даже если ей придется принять одновременно две таблетки. Затем таблетки следует принимать как обычно. При этом в течение следующих 7 дней приема белых таблеток необходимо пользоваться барьерным методом контрацепции.

**Дни 18-24**

Риск снижения контрацептивного эффекта повышается с приближением начала приема желтых таблеток плацебо. Однако изменение схемы приема таблеток позволяет избежать снижения контрацептивного действия. Женщина должна принять последнюю пропущенную белую таблетку, как только она об этом вспомнит, даже если ей придется принять одновременно две таблетки. Нельзя одновременно принимать более двух белых таблеток, содержащих действующие вещества. В течение следующих 7 дней приема белых таблеток необходимо пользоваться барьерным методом контрацепции, а следующую упаковку начать сразу же после окончания белых таблеток из предыдущей упаковки, т.е. женщине не следует принимать желтые таблетки плацебо. В этом случае кровотечение отмены обычно наступает во время приема желтых таблеток из следующей упаковки, однако во время приема белых таблеток могут наблюдаться прорывные кровотечения или мажущие выделения.

Если женщина не уверена в числе пропущенных таблеток или их цвете и, соответственно, не знает, какие рекомендации ей следует выполнять, то необходимо пользоваться барьерным методом контрацепции до момента, как женщина примет в течение 7 последовательных дней белые таблетки.

*Если пропущен прием желтых таблеток плацебо*

Контрацептивный эффект не снижен. Женщина может не принимать желтые таблетки из последнего (четвертого) ряда блистера. Однако пропущенные таблетки следует выбросить, чтобы избежать непреднамеренного увеличения длительности фазы плацебо.

***Рекомендации в случае желудочно-кишечных расстройств***

В случае желудочно-кишечных расстройств (например, рвоты или диареи) всасывание препарата может быть неполным, поэтому следует прибегнуть к дополнительным мерам контрацепции.

Если рвота возникает в течение 3-4 ч после приема таблетки, то ее прием следует считать пропущенным. Если пропущен прием одной белой таблетки, то контрацептивный эффект не снижен. Если на следующий день или дни вновь развивается рвота, то необходимо выполнять рекомендации по пропуску двух и более таблеток. Если женщина не хочет менять обычную схему приема таблеток, то она должна принять дополнительную белую таблетку или таблетки из другой упаковки.

***Как сдвинуть или отсрочить наступление менструальноподобного кровотечения***

Чтобы отсрочить наступление менструальноподобного кровотечения, женщине следует продолжать прием белых таблеток из другой упаковки без приема желтых таблеток. Белые таблетки из второй упаковки можно продолжать принимать до тех пор, пока они не закончатся. После завершения приема желтых таблеток из второй упаковки необходимо возобновить прием препарата Зоэли по обычной схеме. При удлиненной схеме приема могут наблюдаться прорывные кровотечения или мажущие выделения.

Для того чтобы сместить день начала менструальноподобного кровотечения на другой день, можно сократить фазу приема таблеток плацебо (максимум 4 дня). Чем короче перерыв, тем выше риск отсутствия менструальноподобного кровотечения отмены и возникновения прорывных кровотечений или мажущих кровянистых выделений во время приема таблеток из второй упаковки.

## Побочное действие:

Переносимость препарата Зоэли хорошая, а профиль безопасности сходен с таковым других комбинированных пероральных контрацептивов. В таблице перечислены возможные нежелательные эффекты, которые были зарегистрированы при применении препарата.

Определение частоты побочных реакций: часто (≥1/100), нечасто (<1/100, ≥1/1000), редко (<1/1000).

| Часто | Нечасто | Редко |
|---|---|---|
| *Со стороны обмена веществ* | | |
| увеличение массы тела | повышение аппетита, задержка | снижение аппетита |

| | | |
|---|---|---|
| | жидкости | |
| *Со стороны психики* | | |
| снижение либидо, депрессия, перепады настроения | | повышение либидо |
| *Со стороны нервной системы* | | |
| мигрень, головная боль | | нарушение внимания |
| *Со стороны органа зрения* | | |
| | | непереносимость контактных линз, сухость глаз |
| *Со стороны сосудов* | | |
| | приливы | |
| *Со стороны пищеварительной системы* | | |
| тошнота | вздутие живота, увеличение активности печеночных ферментов | сухость во рту |
| *Со стороны кожи и подкожных тканей* | | |
| акне | гипергидроз, алопеция, зуд, сухость кожи, себорея | хлоазма, гипертрихоз |
| *Со стороны костно-мышечной системы* | | |
| | ощущение тяжести | |
| *Со стороны половых органов и молочных желез* | | |
| нерегулярные кровотечения отмены, метроррагия, меноррагия, болезненность молочных желез, боль в области малого таза | гипоменорея, нагрубание молочных желез, галакторея, спазм матки, предменструальный синдром, уплотнения в молочных железах, диспареуния, сухость вульвы и влагалища | неприятный запах из влагалища, дискомфорт в области влагалища |
| *Общие реакции* | | |
| | Раздражительность, отек | чувство голода |

Побочные эффекты, которые возникали при приеме комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол: венозные и артериальные тромбоэмболии, повышение АД, гормонозависимые опухоли (например, опухоли печени, рак молочной железы), хлоазма.

Частота выявления рака молочной железы незначительно выше у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы. Рак молочной железы наблюдается редко у женщин до 40 лет и количество дополнительных случаев при приеме комбинированных пероральных контрацептивов мало по сравнению с общим риском рака молочной железы. Связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не установлена.

Исследования у **пациентов с нарушением функции почек или печени** исследования препарата не проводились. У **женщин с нарушением функции печени** возможно ухудшение метаболизма стероидных гормонов.

## Передозировка:

Не сообщалось о серьезных побочных эффектах в результате передозировки. Повторное применение Зоэли в дозах, которые в 5 раз превышали рекомендуемые, и однократный прием номегэстрола ацетата в дозах, которые в 40 раз превышали рекомендуемые, не сопровождались нежелательными реакциями.

*Симптомы*, которые могут возникнуть при передозировке: тошнота, рвота, кровянистые выделения из влагалища.

*Лечение:* в случае возникновения симптомов передозировки показано проведение симптоматической терапии. Специфических антидотов не существует.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

Применение препарата Зоэли при беременности противопоказано. В случае возникновения беременности при применении Зоэли следует прекратить прием препарата.

В большинстве эпидемиологических исследований не было выявлено увеличения риска врожденных пороков у детей женщин, принимавших этинилэстрадиол-содержащие комбинированные пероральные контрацептивы до беременности. При случайном приеме в начале беременности комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, не было отмечено тератогенных эффектов.

Ограниченный опыт применения Зоэли у беременных женщин свидетельствует об отсутствии нежелательного влияния препарата на состояние плода или новорожденного.

Комбинированные пероральные контрацептивы могут оказывать влияние на лактацию, т.к. они вызывают изменение количества и состава грудного молока. Следовательно, применение комбинированных пероральных контрацептивов не рекомендуется до полного прекращения грудного вскармливания. Небольшие количества контрацептивных

стероидов и/или их метаболитов могут выводиться с грудным молоком, однако данных об их нежелательном влиянии на здоровье новорожденного нет.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Для исключения возможного взаимодействия необходимо ознакомиться с инструкцией по применению сопутствующих препаратов.

*Влияние других лекарственных препаратов на Зоэли*

Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими лекарственными средствами может привести к прорывным кровотечениям и/или снижению эффективности контрацепции. В литературе описано лекарственное взаимодействие с комбинированными пероральными контрацептивами в целом.

Печеночный метаболизм: возможно взаимодействие с индукторами микросомальных ферментов печени, что может привести к увеличению клиренса половых гормонов. Установлено взаимодействие, например, с фенитоином, барбитуратами, примидоном, карбамазепином, рифампицином, а также, возможно, с окскарбазепином, топираматом, фелбаматом, гризеофульвином и препаратами, содержащими зверобой продырявленный (Hypericum perforatum). Ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин) и их комбинации также оказывали влияние на печеночный метаболизм.

Во время сопутствующего приема препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты, и в течение 28 дней после их отмены следует пользоваться барьерными методами контрацепции. При необходимости в длительном лечении препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты, необходимо рассмотреть использование другого метода контрацепции.

Препараты, ингибирующие микросомальные ферменты (например, кетоконазол), могут вызвать увеличение концентрации половых гормонов в плазме.

Антибиотики: снижение эффективности пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, отмечали при сопутствующем приеме антибиотиков, таких как ампициллин и тетрациклины. Механизм этого эффекта не изучен. Сведений о взаимодействии антибиотиков с контрацептивами, содержащими 17β-эстрадиол, нет. Женщины, принимающие антибиотики (за исключением рифампицина и гризеофульвина), должны дополнительно использовать барьерный метод контрацепции во время всего периода терапии антибиотиками и в течение 7 дней после их отмены. Если период, в течение которого применяется барьерный метод контрацепции, продолжается и после окончания приема белых таблеток из упаковки Зоэли, то следует пропустить прием желтых таблеток из текущей упаковки и сразу начать прием белых таблеток из следующей упаковки.

*Влияние препарата Зоэли на другие лекарственные препараты*

Пероральные контрацептивы могут влиять на метаболизм других лекарственных средств. Соответственно, их концентрации в плазме и тканях могут увеличиваться (например, циклоспорин) или снижаться (например, ламотриджин).

## Особые указания и меры предосторожности:

Приведенные ниже данные были получены в эпидемиологических исследованиях при применении комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол. Зоэли содержит 17β-эстрадиол, тем не менее, особые указания, касающиеся приема комбинированных контрацептивов, содержащих эстрадиол, считаются применимыми и для Зоэли.

*Сосудистые нарушения*

В эпидемиологических исследованиях установлена связь между применением комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, и повышенным риском артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболии, таких как инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии. Эти осложнения развиваются редко.

Применение любых комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, сопровождается повышением риска развития венозных тромбозов и эмболии, являющегося самым высоким в течение первого года после начала приема комбинированного перорального контрацептива. Данный повышенный риск ниже риска развития венозных тромбозов и эмболии, ассоциированных с беременностью (60 на 100 000 человеко-лет). У женщин, не принимающих пероральные контрацептивы, риск венозных тромбозов и эмболии составляет 5-10 на 100 000 человеко-лет. Венозные тромбозы и эмболии заканчиваются смертью в 1-2% случаев.

Данные о влиянии препарата Зоэли на риск развития венозных тромбозов и эмболии по сравнению с другими комбинированными пероральными контрацептивами отсутствуют.

У пациенток, принимавших комбинированные пероральные контрацептивы, исключительно редко развивался

тромбоз других сосудов, в т.ч. печеночных, мезентериальных, почечных, церебральных артерий и вен или сосудов сетчатки. Отсутствует достаточная информация о связи между возникновением этих осложнений и применением комбинированных пероральных контрацептивов.

Симптомы венозных и артериальных тромбозов могут включать в себя следующие состояния: боль и/или отек ноги, внезапная интенсивная боль в груди, иррадиирующая или не иррадиирующая в левую руку, внезапная одышка, внезапный кашель, необычная тяжелая и длительная головная боль, внезапная частичная или полная потеря зрения, диплопия, нарушение речи или афазия, головокружение, коллапс, сопровождающийся или не сопровождающийся очаговыми судорогами, слабость или выраженное онемение, которые внезапно появляются на одной стороне тела, двигательные расстройства, синдром "острый живот".

Факторы риска *венозных тромбозов и эмболий*:

— возраст;

— наличие заболеваний в семейном анамнезе (венозные тромбозы и эмболии у братьев, сестер или родителей в относительно раннем возрасте). Если предполагается наследственная предрасположенность, то перед началом приема любых гормональных контрацептивов следует проконсультироваться со специалистом;

— длительная иммобилизация, обширное оперативное вмешательство, любая операция на нижних конечностях или серьезная травма. В этих случаях рекомендуется прекратить прием гормональных контрацептивов (по крайней мере за 4 недели до планового хирургического вмешательства) и возобновить его только через 2 недели после полного восстановления двигательной активности;

— ожирение (ИМТ более 30 кг/м$^2$);

— возможно, тромбофлебит поверхностных вен и варикозное расширение вен.

Отсутствует достаточная информация о роли этих состояний в этиологии венозных тромбозов.

Факторы риска *артериальных тромбозов*:

— возраст;

— курение (риск еще в большей степени увеличивается при интенсивном курении, особенно у женщин старше 35 лет);

— дислипопротеинемия;

— ожирение (ИМТ более 30 кг/м$^2$);

— артериальная гипертензия;

— мигрень;

— порок клапанов сердца;

— фибрилляция предсердий;

— наличие заболеваний в семейном анамнезе (артериальные тромбозы у братьев, сестер или родителей в относительно раннем возрасте). Если предполагается наследственная предрасположенность, то перед началом приема любых гормональных контрацептивов следует проконсультироваться со специалистом.

Другие состояния, которые сопровождались нежелательными сосудистыми нарушениями: сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитический уремический синдром, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.

Необходимо учитывать повышенный риск тромбоэмболических осложнений в послеродовом периоде.

Увеличение частоты или тяжести мигрени (которое может предшествовать развитию цереброваскулярного осложнения) является основанием для немедленной отмены приема препарата Зоэли.

Женщинам, принимающим комбинированные пероральные контрацептивы, необходимо обратиться к врачу при появлении возможных симптомов тромбоза. В случаях предполагаемого или подтвержденного тромбоза, прием комбинированного перорального контрацептива следует прекратить. При этом следует начать адекватную контрацепцию, учитывая тератогенность терапии антикоагулянтами (кумаринами).

*Опухоли*

Наиболее значимый фактор риска развития рака шейки матки - персистирующая инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (HPV). В эпидемиологических исследованиях было показано, что длительное применение комбинированных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, способствует повышению этого риска, однако остается неясным, в какой степени данный эффект связан с другими факторами, такими как более частое исследование шейки матки или особенности сексуального поведения, включая применение барьерных

контрацептивов, или является комбинацией этих факторов.

При применении комбинированных пероральных контрацептивов в более высоких дозах (50 мкг этинилэстрадиола) риск развития рака эндометрия и яичников снижается. Остается неясным, распространяется ли это на комбинированные пероральные контрацептивы, содержащие 17β-эстрадиол.

При мета-анализе 54 эпидемиологических исследований у женщин, получавших этинилэстрадиол-содержащие комбинированные пероральные контрацептивы, было выявлено небольшое увеличение относительного риска развития рака молочной железы (относительный риск = 1.24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема комбинированных пероральных контрацептивов. Рак молочной железы редко развивается у женщин в возрасте до 40 лет, поэтому дополнительное число случаев рака молочной железы у женщин, которые принимают или принимали комбинированные пероральные контрацептивы, небольшое по сравнению с общим риском рака молочной железы. Рак молочной железы, диагностируемый у женщин, применяющих комбинированные пероральные контрацептивы, клинически менее выражен, чем выявленный рак у женщин, никогда не применявших эти препараты. Во время применения комбинированных пероральных контрацептивов риск рака молочной железы незначительно увеличивается, что возможно обусловлено более ранней диагностикой, действием препарата или комбинацией этих двух факторов.

В редких случаях у женщин, принимавших комбинированные пероральные контрацептивы, наблюдали развитие доброкачественных опухолей печени и еще реже - злокачественных. В отдельных случаях эти опухоли приводили к угрожающим жизни внутрибрюшным кровотечениям. При появлении интенсивной боли в верхней части живота, увеличения печени или симптомов внутрибрюшного кровотечения у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, необходимо исключить опухоль печени.

*Другие состояния*

У женщин с гипертриглицеридемией или соответствующим семейным анамнезом повышен риск развития панкреатита при приеме комбинированных пероральных контрацептивов.

У многих женщин, получающих комбинированные пероральные контрацептивы, отмечали небольшое увеличение АД, хотя клинически значимое повышение АД наблюдалось редко. Связь между приемом комбинированных пероральных контрацептивов и развитием артериальной гипертензии не установлена. Однако если на фоне приема комбинированного перорального контрацептива развивается стойкая артериальная гипертензия, то целесообразно отменить комбинированные пероральные контрацептивы и назначить антигипертензивную терапию. При адекватном контроле АД с помощью антигипертензивных препаратов возможно возобновление приема комбинированного перорального контрацептива. В клинических исследованиях длительностью до 1 года не было выявлено клинически значимых изменений АД при применении Зоэли.

На фоне беременности и во время применения комбинированных пероральных контрацептивов было отмечено развитие или ухудшение следующих состояний, хотя их связь с приемом контрацептивов окончательно не установлена: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, образование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитический уремический синдром, хорея Сиденхема, гестационный герпес, потеря слуха, связанная с отосклерозом, (наследственный) ангионевротический отек.

При острых и хронических нарушениях функции печени может потребоваться отмена комбинированных пероральных контрацептивов до тех пор, пока не нормализуются показатели функции печени. При рецидиве холестатической желтухи, впервые наблюдавшейся во время беременности или при предыдущем применении половых стероидов, необходимо прекратить прием комбинированных пероральных контрацептивов.

Необходимость в изменении схемы приема низкодозированных комбинированных пероральных контрацептивов (содержащих менее 0.05 мг этинилэстрадиола) у женщин с диабетом отсутствует. Однако необходимо тщательно проводить периодические осмотры женщин с сахарным диабетом, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, особенно в течение первых месяцев. Зоэли не оказывает влияния на инсулинорезистентность периферических тканей и толерантность к глюкозе у здоровых женщин.

Ухудшение течения депрессии, болезни Крона и язвенного колита ассоциировались с приемом комбинированных пероральных контрацептивов.

Иногда развивалась хлоазма, особенно у женщин с данным заболеванием в анамнезе. Женщинам, предрасположенным к развитию хлоазмы, следует избегать солнечного облучения или воздействия ультрафиолетового света во время приема комбинированных пероральных контрацептивов.

*Медицинские обследования/консультации*

Перед назначением препарата следует тщательно ознакомиться с медицинским анамнезом (включая семейный) женщины и исключить беременность.

Необходимо измерить АД и при наличии показаний провести физикальное обследование с учетом противопоказаний и предостережений. Интервал между контрольными медицинскими осмотрами определяется в каждом случае отдельно, но не реже чем 1 раз в 6 месяцев.

Женщины должны быть информированы о том, что комбинированные пероральные контрацептивы не защищают от ВИЧ-инфекции (СПИД) и от других заболеваний, передающихся половым путем.

*Снижение эффективности*

Эффективность комбинированных пероральных контрацептивов может снизиться в случае пропуска таблеток, желудочно-кишечных расстройств во время приема активных таблеток или сопутствующей терапии.

*Изменения характера менструаций*

Как и при приеме любых комбинированных пероральных контрацептивов, могут наблюдаться прорывные кровотечения или мажущие выделения, особенно в первые несколько месяцев. Следовательно, проведение обследования при нерегулярных кровотечениях обосновано только после периода адаптации (примерно 3 цикла). Если нерегулярные кровотечения сохраняются или возникают после предыдущих регулярных циклов, необходимо предположить негормональные причины и провести диагностические исследования для исключения злокачественной опухоли или беременности. Может потребоваться диагностическое выскабливание.

В клинических исследованиях у женщин, принимавших препарат Зоэли, частота побочных эффектов, связанных с кровотечениями, была низкой. Кровотечения отмены были легкими, кратковременными (в среднем 3-4 дня) и часто менее болезненными.

Некоторые женщины, принимавшие препарат Зоэли, отмечали отсутствие кровотечения отмены во время приема желтых таблеток плацебо, хотя они не были беременны. В таких случаях отсутствие кровотечения отмены не ассоциировалось с более высокой частотой нерегулярных кровотечений в следующих циклах. Характер менструальноподобных кровотечений в начале приема препарата Зоэли (циклы 2-4) позволяют прогнозировать характер менструальноподобных кровотечений в последующих циклах.

Если при приеме Зоэли в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования отсутствует кровотечение отмены, то вероятность беременности низкая. Однако если женщина не принимала препарат в соответствии с этими рекомендациями или отсутствуют два кровотечения отмены подряд, то необходимо исключить беременность.

*Лабораторные анализы*

Данные, полученные в отношении комбинированных пероральных контрацептивов, показали, что применение этих препаратов может оказывать влияние на результаты некоторых лабораторных анализов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, на концентрации транспортных белков в плазме, например, на кортикостероидные гормоны, на фракции липидов/липопротеидов, показатели углеводного обмена, свертываемости крови и фибринолиза. Обычно эти изменения остаются в пределах нормальных значений.

*Использование в педиатрии*

Данные по эффективности и безопасности применения препарата у **детей в возрасте до 18 лет** отсутствуют.

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Препарат Зоэли не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

***При нарушениях функции печени***

Противопоказания: тяжелые заболевания печени, в т.ч. в анамнезе, до нормализации показателей функции печени; опухоли печени (злокачественные или доброкачественные), в т.ч. в анамнезе.

***Применение в детском возрасте***

Данные по эффективности и безопасности применения препарата у детей в возрасте до 18 лет отсутствуют.

## Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 30°С.

## Срок годности:

3 года.

## Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.