

## **Склад**

*діючі речовини:* етинілестрадіол та дроспіренон;

1 світло-рожева (активна) таблетка містить етинілестрадіолу 0,02 мг та дроспіренону 3 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, натрію кроскармелоза, повідон, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172);

*1 біла таблетка (плацебо) містить:*

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол, титану діоксид (E 171).

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* світло-рожеві (активні) таблетки – круглі, двоопуклі таблетки світло-рожевого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «D2» на одному боці та гладенькі з іншого боку; білі таблетки (плацебо) – круглі, двоопуклі таблетки білого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «РС» на одному боці та гладенькі з іншого боку.

## **Фармакотерапевтична група**

Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени в комбінації з естрогенами. Код АТХ G03A A12.

## **Фармакодинаміка**

Моделль ТРЕНД – комбінований пероральний контрацептив з етинілестрадіолом та прогестагенним компонентом – дроспіреноном. У терапевтичних дозах дроспіренон також має антиандрогенні та слабкі антимінералокортикоїдні властивості. Він не виявляє естрогенної, глюкокортикоїдної та антиглюкокортикоїдної дії. Завдяки цьому фармакологічні характеристики дроспіренону є близькими до характеристик природного гормону прогестерону.

Клінічні дослідження показали, що завдяки слабким антимінералокортикоїдним властивостям Моделль ТРЕНД має легкий антимінералокортикоїдний ефект.

Для оцінки ефективності та безпеки застосування препарату Модель ТРЕНД жінкам з нетяжкою формою вульгарних вугрів було проведено два багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих дослідження подвійним сліпим методом.

## **Фармакокінетика**

### Дроспіренон

*Абсорбція.* Після перорального застосування дроспіренон швидко та майже повністю всмоктується. Максимальна концентрація активної речовини в сироватці крові досягається через 1-2 години після одноразового перорального прийому та становить 38 нг/мл. Біодоступність у межах від 76 до 85 %. Одночасне застосування з їжею не впливає на біодоступність дроспіренону.

*Розподіл.* Після перорального застосування рівень дроспіренону в сироватці крові знижується, кінцевий період напіввиведення – 31 год. Дроспіренон зв'язується з сироватковим альбуміном та не зв'язується із глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), а також глобуліном, що зв'язує кортикостероїди (ГЗК). Лише 3-5 % загальної концентрації активної речовини в сироватці перебувають у вигляді вільного стероїду. Індуковане етинілестрадіолом підвищення рівня ГЗСГ не впливає на зв'язування дроспіренону з білками сироватки. Середній уявний об'єм розподілу дроспіренону становить  $3,7 \pm 1,2$  л/кг.

*Метаболізм.* При пероральному застосуванні дроспіренон метаболізується досить швидко. Основними метаболітами в плазмі є кисла форма дроспіренону, що утворюється шляхом відкриття лактонного кільця, та 4,5-дигідро-дроспіренон-3-сульфат, формування яких відбувається без участі P450-залежної системи. Дроспіренон незначною мірою метаболізується цитохромом P450 3A4 та за даними досліджень *in vitro*, може пригнічувати цей фермент, а також цитохром P450 1A1, цитохром P450 2C9 і цитохром P450 2C19.

*Виведення.* Швидкість метаболічного кліренсу дроспіренону в сироватці становить  $1,5 \pm 0,2$  мл/хв/кг. Лише дуже незначні кількості дроспіренону виводяться в незміненому вигляді. Метаболіти дроспіренону виводяться з фекаліями та сечею в співвідношенні близько 1,2:1,4. Період напіввиведення метаболітів із сечею та фекаліями становить близько 40 годин.

*Рівноважна концентрація.* Упродовж циклу застосування максимальна рівноважна концентрація дроспіренону в сироватці крові, що становить приблизно 70 нг/мл, досягається орієнтовно через 8 днів прийому препарату. Рівні дроспіренону у крові кумулювали приблизно в 3 рази як наслідок співвідношення термінального періоду напіввиведення та інтервалу дозування.

## Особливі категорії.

*Пацієнтки з нирковою недостатністю.* Рівноважні концентрації дроспіренону в сироватці крові у жінок з нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну  $CL_{Cr}$  50–80 мл/хв) суттєво не відрізнялися від рівноважних концентрацій препарату в жінок з нормальною функцією нирок. У пацієток з нирковою недостатністю помірного ступеня ( $CL_{Cr}$  30–50 мл/хв) рівень дроспіренону в сироватці в середньому був на 37 % вищим, ніж у пацієток з нормальною функцією нирок. Також відзначено хорошу переносимість терапії дроспіреноном у жінок з нирковою недостатністю слабкого чи помірного ступеня. При застосуванні дроспіренону не спостерігалось жодних клінічно значимих ознак впливу препарату на концентрацію калію в сироватці крові.

*Пацієнтки з печінковою недостатністю.* Під час дослідження при пероральному застосуванні монодози препарату спостерігалось зниження кліренсу ( $CL/F$ ) майже на 50 % у добровольців з помірною печінковою недостатністю, на відміну від осіб з нормальною функцією печінки. Не відзначено суттєвої різниці в концентрації сироваткового калію на тлі спаду кліренсу дроспіренону у добровольців з помірною печінковою недостатністю. Навіть за наявності діабету та при супутньому лікуванні спіронолактоном (два фактори, що можуть стати передумовою виникнення у пацієтки гіперкаліємії) не спостерігалось перевищення межових значень показника рівня калію в сироватці. З огляду на вищезгадане можна зробити висновок, що дроспіренон добре переноситься пацієнтами з печінковою недостатністю слабкого чи помірного ступеня (клас В за шкалою Чайлд-П'ю).

*Етнічні групи.* Не відзначено клінічно значимих відмінностей прояву фармакокінетичних властивостей дроспіренону або етинілестрадіолу у пацієток японської національності та представниць європеїдної раси.

## Етинілестрадіол

*Абсорбція.* Етинілестрадіол швидко й повністю всмоктується після перорального застосування. При одноразовому пероральному прийомі препарату пікова концентрація у сироватці, що становить близько 33 пг/мл, досягається впродовж 1-2 годин. Абсолютна біодоступність внаслідок пресистемної кон'югації та метаболізму при першому проходженні через печінку становить майже 60 %. Одночасне вживання їжі зменшує біодоступність етинілестрадіолу приблизно у 25 % досліджуваних суб'єктів, тоді як у решти цей показник залишається без змін.

*Розподіл.* Рівень етинілестрадіолу в сироватці знижується у дві фази; фаза кінцевого розподілу характеризується періодом напіввиведення, що становить

приблизно 24 години. Етинілестрадіол міцно, проте неспецифічно, зв'язується із альбумінами сироватки (майже 98,5 %) та індукує збільшення концентрації ГЗСГ і ГЗК в сироватці крові. Очікуваний об'єм розподілу дорівнює приблизно 5 л/кг.

*Метаболізм.* Етинілестрадіол проходить пресистемну кон'югацію в слизовій оболонці тонкого кишечника та печінці. Первинний метаболізм етинілестрадіолу відбувається шляхом гідроксилування ароматичного кільця з формуванням широкого спектра гідроксильованих і етильованих метаболітів, які присутні у вільному стані та як кон'югати з глюкуронідами і сульфатами. Швидкість метаболічного кліренсу етинілестрадіолу становить близько 5 мл/хв/кг.

*Виведення.* Етинілестрадіол не виводиться з організму в незміненому вигляді. Його метаболіти виводяться із сечею та жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення метаболітів становить приблизно один день.

*Рівноважна концентрація.* Стан рівноваги досягається у другій половині циклу застосування, коли концентрація етинілестрадіолу в сироватці крові збільшується в 1,4-2,1 рази.

## **Показання**

Пероральна контрацепція.

## **Протипоказання**

- Комбіновані гормональні контрацептиви (КГК) не слід застосовувати при наявності хоча б одного із нижчезазначених станів. У разі якщо будь-який із цих станів виникає вперше під час застосування КГК, прийом препарату слід негайно припинити.
- Наявність або ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ).
- Венозна тромбоемболія на даний час, зокрема внаслідок терапії антикоагулянтами, або в анамнезі (наприклад тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА));
- Відома спадкова або набута схильність до венозної тромбоемболії, така як резистентність до активованого протеїну С (у тому числі мутація фактора V Лейдена), дефіцит антитромбіну-III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S;
- Великі оперативні втручання із тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»);
- Високий ризик венозної тромбоемболії через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).
- Наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ).

- Наявність артеріальної тромбоемболії на даний час або в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда) або наявність продромальних симптомів (наприклад стенокардія);
- Порушення мозкового кровообігу на даний час або в анамнезі, наявність продромальних симптомів (наприклад транзиторна ішемічна атака (ТІА));
- Відома спадкова або набута схильність до артеріальної тромбоемболії, така як гіпергомоцистеїнемія та антитіла до фосфоліпідів (антитіла до кардіоліпінів, вовчаковий антикоагулянт);
- Мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;
- о високий ризик артеріальної тромбоемболії через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») або через наявність одного серйозного фактору ризику, такого як:
- Цукровий діабет із судинними ускладненнями;
- Тяжка артеріальна гіпертензія;
- Тяжка дисліпопротеїнемія.
- Панкреатит нині або в анамнезі, пов'язаний з тяжкою гіпертригліцеридемією.
- Наявність тяжкого захворювання печінки на даний час або в анамнезі, поки показники функції печінки не повернулися у межі норми.
- Ниркова недостатність тяжкого ступеня або гостра ниркова недостатність.
- Наявність пухлин печінки на даний час або в анамнезі (доброякісних або злоякісних).
- Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), що є залежними від статевих гормонів.
- Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.
- Комбіновані гормональні контрацептиви, які містять етинілестрадіол протипоказані для сумісного прийому з лікарськими засобами, які містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір.
- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого із компонентів препарату.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

Слід ознайомитися з інформацією щодо лікарського засобу, що застосовується одночасно, для виявлення потенційних взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на препарат Моделль ТРЕНД

Взаємодії можливі з лікарськими засобами, що індукують мікосомальні ферменти. Це призведе до збільшення кліренсу статевих гормонів, що у свою чергу спричиняє зміни характеру менструальної кровотечі та/або втрати ефективності контрацептива.

## *Вплив на ентерогепатичну циркуляцію*

На тлі прийому певних антибіотиків, зокрема пеніцилінового та тетрациклінового ряду, також відзначалося зниження протизаплідного ефекту препарату. Механізм цього явища не з'ясований.

При лікуванні антибіотиками (за винятком рифампіцину, див. нижче) бар'єрний метод слід використовувати ще протягом 7 днів після їх відміни.

## *Терапія*

Індукція ферментів може бути виявлена через декілька днів лікування. Максимальна індукція ферментів загалом спостерігається через декілька тижнів. Після відміни лікування індукція ферментів може тривати близько 4 тижнів.

## *Короткострокове лікування*

Жінки, які приймають лікарські засоби, що індукують ферменти, мають тимчасово використовувати бар'єрний метод або інший метод контрацепції додатково до КГК. Бар'єрний метод слід застосовувати протягом усього терміну лікування відповідним препаратом і ще протягом 28 днів після припинення його застосування. Якщо терапія розпочинається у період застосування останніх таблеток КГК з упаковки, то прийом таблеток з наступної упаковки КГК слід розпочати одразу після попередньої без звичного інтервалу без застосування таблеток.

## *Довгострокове лікування*

Жінкам при довгостроковій терапії діючими речовинами, що індукують ферменти печінки, рекомендується бар'єрний або інший відповідний негормональний метод контрацепції.

Нижчезазначені взаємодії були зафіксовані згідно з опублікованими даними.

*Діючі речовини, що збільшують кліренс КГК (зниження ефективності КГК через індукцію ферментів), наприклад:*

барбітурати, бозентан, карбамазепін, фенітоїн, примідон, рифампіцин; препарати, що застосовуються при ВІЛ-інфекції: ритонавір, невірапін та ефавіренц; також, можливо, фелбамат, гризеофульвін, окскарбазепін, топірамат і рослинні лікарські засоби, що містять екстракт звіробою (*Hypericum perforatum*).

*Діючі речовини із непостійним впливом на кліренс КГК*

При одночасному застосуванні з КГК велика кількість комбінацій інгібіторів ВІЛ-протеази та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, включаючи комбінації з інгібіторами вірусу гепатиту С (ВГС), можуть підвищувати або знижувати концентрації естрогену або прогестинів у плазмі крові. Сукупний вплив таких змін може бути клінічно значущим у деяких випадках.

Тому для виявлення потенційних взаємодій та будь-яких інших рекомендацій слід ознайомитися з інформацією щодо медичного застосування лікарського засобу для лікування ВІЛ/ВГС, що приймається одночасно. У разі наявності будь-яких сумнівів жінкам додатково слід використовувати бар'єрний метод контрацепції при терапії інгібіторами протеази або інгібіторами нуклеозидної зворотної транскриптази.

#### *Діючі речовини, що знижують кліренс КГК (інгібітори ферментів)*

Клінічна значущість потенційної взаємодії з інгібіторами ферментів залишається нез'ясованою.

Одночасне застосування сильних інгібіторів СYP3A4 може підвищити плазмові концентрації естрогену або прогестину, або обох компонентів.

У дослідженні багаторазових доз комбінації дроспіренон (3 мг/добу)/етинілестрадіол (0,002 мг/добу) та сильного інгібітора СYP3A4 кетоконазолу, що застосовувався одночасно, протягом 10 днів збільшувалося значення AUC(0-24h) дроспіренону та етинілестрадіолу у 2,7 та 1,4 раза відповідно.

Еторикоксид у дозах від 60 до 120 мг/добу продемонстрував підвищення плазмових концентрацій етинілестрадіолу у 1,4-1,6 раза відповідно при одночасному застосуванні із комбінованим гормональним контрацептивом, що містить 0,035 мг етинілестрадіолу.

#### *Вплив препарату Моделль ТРЕНД на інші лікарські засоби*

КГК можуть впливати на метаболізм деяких діючих речовин. Відповідно, концентрації у плазмі крові та у тканинах можуть або підвищуватися (наприклад, циклоспорин), або знижуватися (наприклад, ламотриджин).

На підставі досліджень взаємодії *in vivo* у жінок-добровольців, які застосовували омепразол, симвастатин та мідазолам як субстрати-маркери, встановлено, що клінічно значуща взаємодія дроспіренону в дозі 3 мг з іншими активними субстанціями, що індукуються цитохромом P450, є малоімовірною.

Клінічні дані свідчать про те, що етинілестрадіол пригнічує кліренс субстратів CYP1A2, що, у свою чергу, викликає слабке (наприклад, теофілін) або помірне (наприклад, тизанідин) підвищення їх плазмових концентрацій.

### *Фармакодинамічні взаємодії*

При сумісному прийомі лікарських засобів, які містять омбасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір з ритонавіром або без нього, може спостерігатись підвищення рівня АЛТ. Тому до призначення вищевказаних режимів терпії жінки, які приймають дроспіренон/етинілестрадіол, повинні перейти на інший метод контрацепції (наприклад, тільки прогестаген-вмісні контрацептиви або негормональна контрацепція). Прийом дроспіренону/етинілестрадіолу можна відновити через 2 тижні після припинення терапії означеними вище комбінованими режимами.

### *Інші форми взаємодії*

У пацієнтів з нормальною функцією нирок одночасне застосування дроспіренону та інгібіторів АПФ або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) не показало значущого впливу на рівні калію сироватки крові. Однак одночасне застосування дроспіренону/етинілестрадіолу та антагоністів альдостерону або калійзберігаючих діуретиків не досліджувалося. У цьому випадку рівень калію у сироватці крові потрібно досліджувати протягом першого циклу лікування (див. також розділ «Особливості застосування»).

### *Лабораторні аналізи*

Застосування контрацептивних стероїдів може впливати на результати деяких лабораторних аналізів, таких як біохімічні параметри функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, на концентрацію у плазмі транспортних білків, таких як глобулін, що зв'язує кортикостероїди, на концентрацію у плазмі крові фракцій ліпідів/ліпопротеїнів, на показники вуглеводного обміну, коагуляції та фібринолізу. Зазвичай такі зміни перебувають у межах норми. Дроспіренон збільшує активність реніну та альдостерону у плазмі крові, що індукується його помірною антимінералокортикоїдною активністю.

### **Особливості застосування**

Рішення про призначення препарату Моделль ТРЕНД слід приймати з урахуванням індивідуальних факторів ризику жінки, що існують на даний момент, у тому числі факторів ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), а також ризику ВТЕ, пов'язаного з прийомом препарату Моделль ТРЕНД,



порівняно з іншими комбінованими гормональними контрацептивами (КГК) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

## **Попередження**

При наявності будь-яких станів або факторів ризику, зазначених нижче, слід обговорити з жінкою доцільність застосування препарату Моделль ТРЕНД.

У разі загострення або при перших проявах будь-яких із вказаних станів або факторів ризику жінкам рекомендується звернутися до лікаря та визначити необхідність припинення прийому препарату Моделль ТРЕНД.

У разі підозрюваної або підтвердженої ВТЕ або АТЕ слід припинити застосування КГК. Якщо розпочата антикоагулянтна терапія, слід забезпечити альтернативну адекватну контрацепцію через тератогенний вплив антикоагулянтів (кумарини).

Циркуляторні розлади

## **Ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ)**

Застосування будь-яких КГК підвищує ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) у жінок, які їх застосовують, порівняно з тими, які їх не отримують.

**Препарати, що містять левоноргестрел, норгестимат або норетистерон, асоціюються з нижчим ризиком ВТЕ. Застосування інших лікарських засобів, таких як Моделль ТРЕНД, може призводити до підвищення ризику удвічі. Рішення про застосування препаратів, окрім тих, що мають найнижчий ризик розвитку ВТЕ, слід приймати лише після обговорення з жінкою. Необхідно переконатися, що вона усвідомлює ризик розвитку ВТЕ, асоційований із застосуванням препарату Моделль ТРЕНД, ступінь впливу наявних у неї факторів ризику та той факт, що ризик ВТЕ є найвищим протягом першого року застосування. За деякими даними ризик ВТЕ може зростати при відновленні застосування КГК після перерви у 4 тижні або довше.**

У двох з 10000 жінок, які не приймають КГК та не є вагітними, розвивається ВТЕ протягом року. Однак у кожної окремої жінки ризик може бути значно вищим залежно від наявних у неї факторів ризику (див. нижче).

Встановлено<sup>1</sup>, що з 10000 жінок, які застосовують КГК, що містять дроспіренон, у 9-12 жінок розвинеться ВТЕ протягом одного року. Це порівнюється з показником 6<sup>2</sup> у жінок, які застосовують КГК, що містять левоноргестрел.

В обох випадках кількість випадків ВТЕ за рік була меншою, ніж зазвичай очікується протягом вагітності або у післяпологовому періоді.

ВТЕ може призводити до летальних наслідків у 1-2 % випадків.

Кількість випадків ВТЕ на 10000 жінок за один рік

<sup>1</sup> Ці показники отримано на основі всіх даних епідеміологічних досліджень з урахуванням відносних ризиків, пов'язаних із прийомом різних КГК, порівняно із застосуванням КГК, що містять левоноргестрел.

<sup>2</sup> У середньому 5-7 випадків на 10000 жінок-років на основі розрахунку відносного ризику застосування КГК, що містять левоноргестрел, порівняно з таким у жінок, які не отримують КГК (близько 2,3-3,6 випадку).

### Фактори ризику розвитку ВТЕ

Ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень у жінок, які застосовують КГК, може бути значно вищим при наявності додаткових факторів ризику, особливо множинних (див. таблицю 1).

Застосування препарату Моделль ТРЕНД протипоказане жінкам з множинними факторами ризику, що може підвищити ризик розвитку венозного тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик розвитку ВТЕ. Якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим, не слід призначати КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 1.

### Фактори ризику розвитку ВТЕ

<b>Фактор ризику</b>	<b>Примітка</b>
Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м <sup>2</sup> )	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо потребує уваги при наявності інших факторів ризику.

<p>Тривала іммобілізація, велике оперативне втручання, операція на нижніх кінцівках або органах таза, нейрохірургічні втручання або обширна травма.</p> <p>Примітка: тимчасова іммобілізація, у тому числі перельоти &gt; 4 годин, також можуть бути фактором ризику розвитку ВТЕ, особливо у жінок з іншими факторами ризику.</p>	<p>У таких ситуаціях рекомендується припинити застосування препарату (у разі планового оперативного втручання щонайменше за 4 тижні) та не відновлювати застосування раніше ніж через 2 тижні після повного відновлення рухової активності. З метою уникнення небажаної вагітності слід застосовувати інші методи контрацепції.</p> <p>Слід розглянути доцільність антитромботичної терапії, якщо застосування препарату Модель ТРЕНД не було припинено попередньо.</p>
<p>Сімейний анамнез (венозна тромбоемболія у когось із родичів або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років).</p>	<p>У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.</p>
<p>Інші стани, пов'язані з ВТЕ</p>	<p>Рак, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічне запальне захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.</p>
<p>Вік</p>	<p>Особливо у віці понад 35 років</p>

Немає єдиної думки щодо можливого впливу варикозного розширення вен та поверхневого тромбофлебиту на розвиток та прогресування венозного тромбозу.

Необхідно звернути увагу на підвищений ризик розвитку тромбоемболії у період вагітності, особливо протягом 6 тижнів після пологів (інформацію щодо періоду вагітності або годування груддю див. у розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

## **Симптоми ВТЕ (тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії)**

Жінкам слід порадити у разі появи нижчевказаних симптомів негайно звернутися до лікаря та повідомити про те, що вони застосовують КГК.

Симптомами ТГВ можуть бути: односторонній набряк ноги та/або ступні або ділянки уздовж вени на нозі; біль або підвищена чутливість у нозі, що може відчуватися тільки при стоянні або ходьбі, відчуття жару в ураженій нозі; почервоніння або зміна кольору шкіри на нозі.

Симптомами ТЕЛА можуть бути: раптова задишка нез'ясованої етіології або прискорене дихання; раптовий кашель, можливо з кров'ю; раптовий біль у грудній клітці; переднепритомний стан або запаморочення; швидке або нерегулярне серцебиття.

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

Інші прояви васкулярної оклюзії можуть включати раптовий біль, набряк, гострий живіт та незначне посиніння кінцівки.

При оклюзії судин ока початковою симптоматикою може бути нечіткість зору, що не супроводжується больовими відчуттями і яка може прогресувати до втрати зору. Інколи втрата зору розвивається майже миттєво.

## **Ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ)**

За даними епідеміологічних досліджень застосування будь-яких КГК асоціюється із підвищеним ризиком артеріальної тромбоемболії (інфаркт міокарда) або цереброваскулярних подій (транзиторна ішемічна атака, інсульт). Артеріальні тромбоемболічні явища можуть мати летальний наслідок.

### Фактори ризику розвитку АТЕ

При застосуванні КГК ризик розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень або цереброваскулярних подій зростає у жінок із факторами ризику (див. таблицю 2). Застосування препарату Модель ТРЕНД протипоказане, якщо жінки мають один серйозний або множинні фактори ризику розвитку АТЕ, які можуть підвищити ризик розвитку артеріального тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик. Якщо співвідношення

користь/ризик є несприятливим, не слід призначати КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 2.

Фактори ризику розвитку АТЕ

<b>Фактор ризику</b>	<b>Примітка</b>
Збільшення віку	Особливо у віці понад 35 років
Паління	Жінкам, які користуються КГК, рекомендується утримуватися від паління. Жінкам віком від 35 років, які продовжують палити, настійно рекомендується застосовувати інший метод контрацепції.
Артеріальна гіпертензія	
Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м <sup>2</sup> )	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо потребує уваги при наявності у жінок інших факторів ризику.
Сімейний анамнез (артеріальна тромбоемболія у когось із родичів або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років)	У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.
Мігрень	Зростання частоти виникнення або тяжкості перебігу мігрені під час застосування КГК (можливі продромальні стани перед розвитком цереброваскулярних подій) можуть стати причиною негайного припинення прийому КГК.

Інші стани, пов'язані із небажаними реакціями з боку судин	Цукровий діабет, гіпергомоцистеїнемія, вади клапанів серця, фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія та системний червоний вовчак.
--	---

### Симптоми АТЕ

Жінкам слід порадити у разі появи нижчезазначених симптомів негайно звернутися до лікаря та повідомити про те, що вони застосовують КГК.

Симптомами цереброваскулярного розладу можуть бути: раптове оніміння обличчя, слабкість або оніміння кінцівок, особливо одностороннє; раптове порушення ходьби, запаморочення, втрата рівноваги або координації; раптова сплутаність свідомості, порушення мовлення або розуміння; раптове погіршення зору на одне або обидва ока; раптовий, сильний або тривалий головний біль без визначеної причини; втрата свідомості або зомління з судомами або без них.

Транзиторний характер симптомів може свідчити про транзиторну ішемічну атаку (ТІА).

Симптомами інфаркту міокарда можуть бути: біль, дискомфорт, відчуття стиснення або тяжкості у грудній клітці, руці або нижче груднини; дискомфортне відчуття, що віддає у спину, щелепу, горло, руку, шлунок; відчуття переповнення шлунка, порушення травлення або ядуха; посилене потовиділення, нудота, блювання або запаморочення; надзвичайна слабкість, тривожний стан або задишка; швидке або нерегулярне серцебиття.

### Пухлини

Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на додаткове підвищення ризику розвитку раку шийки матки при довготривалому застосуванні КГК (> 5 років), проте це твердження залишається суперечливим, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховують супутні фактори ризику, наприклад статеву поведінку, та інші фактори, наприклад папіломавірусну інфекцію людини.

Метааналіз на підставі 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику ( $RR = 1,24$ ) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КГК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після закінчення застосування КГК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, що застосовують нині або нещодавно

застосовували КГК, є незначним щодо рівня загального ризику раку молочної залози. Результати цих досліджень не надають доказів існування причинного взаємозв'язку. Підвищення ризику може бути зумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які застосовують КГК, так і біологічною дією КГК або поєднанням обох факторів. Відзначено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які будь-коли приймали КГК, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не вживав КГК.

У поодиноких випадках у жінок, які застосовують КГК, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки, що в окремих випадках призводили до небезпечної для життя внутрішньочеревної кровотечі. У разі виникнення скарг на сильний біль в епігастральній ділянці, збільшення печінки або ознаки внутрішньочеревної кровотечі при диференційній діагностиці слід враховувати можливість наявності пухлини печінки при застосуванні КГК.

Застосування КГК у високих дозах (50 мкг етинілестрадіолу) знижує ризик раку ендометрію та яєчників. Залишається підтвердити, чи ці дані можуть стосуватися і низькодозових КГК.

### Підвищення АЛТ

В ході клінічних досліджень застосування омбітасвіру/паритапревіру/ритонавіру та дасабувіру з або без рибавіріну при лікуванні вірусного гепатиту С, у жінок, які застосовували КГК, що містять етинілестрадіол, достовірно частіше спостерігалось підвищення рівнів трансаміназ (АЛТ) до значень, що в 5 та більше разів перевищували верхню межу норми (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Інші стани

Прогестиновий компонент препарату Модель ТРЕНД є антагоністом альдостерону із калійзберігаючими властивостями. У більшості випадків застосування не очікується підвищення рівнів калію. У ході клінічних досліджень у деяких пацієнтів із легкою та помірною нирковою недостатністю та одночасним застосуванням калійзберігаючих лікарських засобів рівні калію в сироватці крові дещо, але не суттєво, підвищувалися під час застосування дроспіренону. Тому рекомендується контроль рівня калію під час першого циклу лікування пацієнткам із нирковою недостатністю. Вказаним пацієнткам також рекомендовано перед початком застосування препарату утримувати рівень калію сироватки крові не вище верхньої межі норми, особливо при одночасному застосуванні калійзберігаючих лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Жінки з гіпертригліцеридемією або сімейним анамнезом щодо цього порушення становлять групу ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КГК.

Хоча повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які приймають КГК, клінічно значуще підвищення артеріального тиску спостерігається у поодиноких випадках. Негайне припинення прийому КГК необхідне лише у цих поодиноких випадках. У разі тривалої артеріальної гіпертензії або неможливості контролювати показники тиску за допомогою антигіпертензивних засобів, жінкам які приймають КГК, слід припинити їх застосування. Якщо це доцільно, застосування КГК можна відновити після досягнення нормотонії за допомогою антигіпертензивної терапії.

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань у період вагітності та при застосуванні КГК, але їх взаємозв'язок із застосуванням естрогенів/прогестинів не є остаточно з'ясованим: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестазом, утворення жовчних каменів, порфірія, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хорея Сіденхама, герпес вагітних, втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

Гострі або хронічні розлади функції печінки можуть потребувати припинення застосування КГК, поки показники функції печінки не повернуться у межі норми та причинний зв'язок із КГК буде виключений.

При рецидиві холестатичної жовтяниці та/або свербіжу, пов'язаного з холестазом, що раніше виникали у період вагітності або попереднього приймання статевих гормонів, застосування КГК слід припинити.

Хоча КГК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність та толерантність до глюкози, немає даних щодо потреби змінювати терапевтичний режим жінкам з діабетом, які приймають низькодозовані КГК (

Випадки загострення ендогенної депресії, епілепсії, хвороби Крона та виразкового коліту також спостерігалися під час застосування КГК.

Іноді може виникати хлоазма, особливо у жінок з хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінкам, схильним до виникнення хлоазми, слід уникати дії прямих сонячних променів або ультрафіолетового опромінювання під час застосування КГК.

Препарат містить лактозу. Пацієнткам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю Лаппа або порушеннями всмоктування глюкози-галактози, які перебувають на безлактозній дієті, не слід застосовувати



цей препарат.

### Консультації/медичне обстеження

Перед початком або відновленням прийому препарату Модель ТРЕНД рекомендується зібрати повний медичний анамнез (включаючи сімейний анамнез), пройти повне медичне обстеження та виключити вагітність. Необхідно виміряти артеріальний тиск та провести медичне обстеження, беручи до уваги протипоказання (див. розділ «Протипоказання») та особливості застосування (див. розділ «Особливості застосування»). Слід звернути увагу жінки на інформацію щодо венозного та артеріального тромбозу, у тому числі на ризик, пов'язаний із застосуванням препарату Модель ТРЕНД, порівняно з таким при застосуванні інших КГК, щодо симптомів ВТЕ та АТЕ, відомих факторів ризику та дій, які необхідно здійснити при підозрі на тромбоз.

Пацієнткам рекомендується уважно прочитати інструкцію для медичного застосування лікарського засобу та дотримуватися рекомендацій, які містяться в ній.

Частота і характер оглядів повинні ґрунтуватися на існуючих нормах медичної практики з урахуванням індивідуальних особливостей кожної жінки.

Пацієнтку потрібно попередити, що гормональні контрацептиви не захищають від зараження ВІЛ-інфекцією (СНІДом) та будь-яким іншим захворюванням, що передається статевим шляхом.

### Зниження ефективності

Ефективність КГК може знижуватись у разі пропуску прийому таблетки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), розладів шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або при одночасному застосуванні інших лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Порушення циклу

При прийомі КГК можуть спостерігатися нерегулярні кровотечі (кровомазання або проривні кровотечі), особливо протягом перших кількох місяців. Якщо після трьох менструальних циклів такі кровотечі продовжуються, їх слід вважати серйозними.

Якщо нерегулярні кров'яністі виділення зберігаються або з'являються після періоду регулярних кровотеч, потрібно розглянути негормональні причини кровотеч та відповідні діагностичні заходи, включаючи обстеження з метою

виключення наявності пухлин та вагітності. До діагностичних заходів можна включити кюретаж.

У деяких жінок може не настати кровотеча відміни під час перерви в прийомі препарату. У разі прийому КГК відповідно до вказівок розділу «Спосіб застосування та дози» вагітність малоймовірна. Проте якщо прийом КГК відбувався нерегулярно до відсутності першої кровотечі відміни або якщо кровотечі відміни відсутні протягом двох циклів, перед продовженням застосування КГК необхідно виключити вагітність.

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

Жодних досліджень щодо впливу препарату Моделль ТРЕНД на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводилося. Не відзначалося впливу на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами у жінок, які застосовують КГК.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю**

Вагітність. Препарат протипоказаний до застосування у період вагітності.

У разі виникнення вагітності під час застосування препарату Моделль ТРЕНД його прийом необхідно припинити негайно. Проте результати епідеміологічних досліджень не вказують на підвищення ризику появи вроджених вад у дітей, матері яких приймали КГК до вагітності, так само, як і на існування тератогенної дії при ненавмисному прийомі КГК протягом вагітності.

Дослідження на тваринах показали наявність небажаних ефектів протягом вагітності та лактації (див. розділ «Фармакологічні властивості»). На основі цих досліджень на тваринах не можна виключати небажані ефекти внаслідок гормональної дії діючих речовин. Однак загальний досвід застосування КГК у період вагітності не свідчить про існуючий небажаний вплив у людини.

Наявні дані щодо прийому препарату у період вагітності занадто обмежені для того, щоб зробити висновки стосовно негативного впливу препарату Моделль ТРЕНД на перебіг вагітності, здоров'я плода та новонародженого. На даний час немає жодних відповідних епідеміологічних даних.

При відновленні застосування препарату Моделль ТРЕНД слід враховувати підвищення ризику розвитку ВТЕ у післяпологовому періоді (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Годування груддю. КГК можуть впливати на годування груддю, оскільки під їх впливом може зменшуватися кількість грудного молока, а також змінюватись його склад. Зважаючи на це, КГК не рекомендується приймати у період годування груддю. Невеликі кількості контрацептивних стероїдів та/або їх метаболіти можуть проникати у грудне молоко під час застосування КГК. Ці кількості можуть вплинути на дитину.

Фертильність. Препарат Моделль ТРЕНД показаний для запобігання вагітності.

### **Спосіб застосування та дози**

Таблетки приймають щоденно, приблизно в один і той самий час за схемою, вказаною на блістері, запиваючи, за необхідності, невеликою кількістю рідини. Препарат приймають безперервно, по 1 таблетці щодня протягом 28 днів поспіль. Кожну наступну упаковку починають після прийому останньої таблетки з попередньої упаковки. Менструальноподібна кровотеча зазвичай починається на 2-3 день після початку прийому таблеток плацебо (останній ряд у блістері) і може не закінчитися до початку прийому таблеток з наступної упаковки.

### Початок застосування препарату

*Гормональні контрацептиви в попередній період (минулий місяць) не застосовувалися*

Прийом таблеток розпочинають у 1-й день природного циклу жінки (перший день менструальної кровотечі).

*Перехід з комбінованого гормонального контрацептиву (комбінований пероральний контрацептив (КПК), вагінальне кільце або трансдермальний пластир)*

Багато розпочати застосування препарату Моделль ТРЕНД наступного дня після прийому останньої активної таблетки (останньої таблетки, що містить активні речовини) попереднього КПК, але принаймні не пізніше наступного дня після звичайної перерви у прийомі препарату або після періоду вживання плацебо попереднього КПК. У разі використання вагінального кільця або трансдермального пластиру бажано розпочати прийом препарату Моделль ТРЕНД у день видалення засобу контрацепції, проте не пізніше дати його наступного використання.

*Перехід з методу, що базується на застосуванні лише прогестагену (таблетки, що містять тільки прогестаген, ін'єкції, імпланти) або внутрішньоматкової системи (ВМС) з вивільненням прогестагену*

Розпочати застосування препарату Моделль ТРЕНД можна в будь-який день після припинення прийому таблеток, що містять тільки прогестаген (у випадку імпланта або внутрішньоматкової системи – у день їх видалення, у разі ін'єкції – замість наступної ін'єкції). Проте в усіх згаданих випадках рекомендовано додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому таблеток.

### *Після абортів в першому триместрі вагітності*

Розпочати застосування препарату Моделль ТРЕНД можна одразу після проведення аборту. За таких умов немає необхідності в застосовуванні додаткових засобів контрацепції.

### *Після пологів або аборту в другому триместрі вагітності*

Рекомендується розпочинати застосування препарату Моделль ТРЕНД з 21-28-го дня після пологів або аборту в другому триместрі вагітності. У разі пізнішого початку прийому препарату додатково слід використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів. Проте якщо статевий акт уже відбувся, перед початком застосування КПК слід виключити можливість вагітності або дочекатися наступної менструації.

### Пропуск прийому таблетки

Пропуском у прийомі таблеток плацебо з останнього (4-го) ряду блістера можна знехтувати. Проте їх слід вилучити з упаковки, щоб уникнути ненавмисного подовження фази застосування плацебо. Зазначені далі вказівки стосуються тільки **пропущених активних таблеток**.

Якщо запізнення в прийомі таблетки **не перевищує 24 години**, протизаплідна дія препарату не знижується. Слід прийняти таблетку, щойно жінка згадає про це, а наступні таблетки приймати у звичний час.

Якщо запізнення в прийомі препарату **перевищує 24 години**, протизаплідна дія препарату може знизитися. У такому разі слід керуватися двома основними правилами:

1. Прийом таблеток у жодному разі не можна переривати більш ніж на 4 дні.
2. Належне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається безперервним застосуванням таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього у повсякденній практиці слід дотримуватися таких рекомендацій:

### *День 1-7*

Останню пропущену таблетку слід прийняти якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього слід продовжувати приймати таблетки у звичний час. Крім того, протягом наступних 7 днів слід використовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив. Якщо в попередні 7 днів відбувся статевий акт, слід зважати на можливість настання вагітності. Чим більше таблеток пропущено і чим ближчими є пропуски до періоду прийому плацебо, то вищим є ризик вагітності.

### *День 8-14*

Останню пропущену таблетку слід прийняти якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього слід продовжувати приймати таблетки у звичний час. Якщо жінка правильно приймала таблетки протягом 7 днів перед першим пропуском, немає необхідності використовувати додаткові протизаплідні засоби. Однак якщо було пропущено прийом більше ніж однієї таблетки, рекомендується також використовувати додаткові методи контрацепції протягом 7 днів.

### *День 15-24*

Ризик зниження надійності зростає при наближенні періоду застосування таблеток плацебо. Однак із дотриманням схеми прийому препарату можна уникнути зниження контрацептивної дії. При виконанні однієї з двох наведених далі рекомендацій, за умови відсутності пропусків у прийомі препарату протягом 7 днів до першої пропущеної таблетки, необхідність у використанні додаткових засобів контрацепції відпадає. В іншому випадку слід дотримуватися рекомендацій першого варіанту й використовувати додаткові протизаплідні засоби протягом наступних 7 днів.

1. Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати препарат у звичайний час до закінчення активних таблеток. 4 таблетки плацебо з останнього ряду необхідно викинути. Прийом таблеток з наступної блістерної упаковки слід почати одразу після закінчення активних таблеток з попередньої упаковки. Виникнення менструальноподібної кровотечі до закінчення прийому активних таблеток із другої упаковки є малоймовірним, хоча в цей період можуть спостерігатися кровомазання або проривна кровотеча.
2. Жінці також можна порадишити припинити прийом активних таблеток з поточної блістерної упаковки. Після цього вона повинна приймати таблетки плацебо з останнього ряду блістера протягом максимум 4 днів, включаючи дні пропуску

таблеток, та продовжити застосування препарату з наступної блістерної упаковки.

Якщо жінка пропустила прийом таблеток і в неї відсутня менструальноподібна кровотеча під час періоду прийому таблеток плацебо, слід розглянути ймовірність вагітності.

#### Рекомендації при шлунково-кишкових розладах

У разі серйозних розладів з боку шлунково-кишкової системи (таких як блювання чи діарея) можливе неповне всмоктування препарату й тому рекомендується застосування додаткових засобів контрацепції. Якщо блювання сталося через 3-4 години після прийому активної таблетки, якомога швидше слід прийняти нову таблетку (додаткову). Нову таблетку необхідно, за можливості, прийняти протягом 12 годин після звичайного часу прийому. Якщо з моменту прийому останньої таблетки пройшло більше 12 годин, слід скористатися рекомендаціями щодо пропуску дози, зазначеними вище. Якщо жінка не хоче змінювати свою звичайну схему застосування препарату, вона повинна прийняти додаткову таблетку з іншої блістерної упаковки.

#### Затримка виникнення менструальноподібної кровотечі

Щоб затримати виникнення менструальноподібної кровотечі, необхідно продовжувати прийом таблеток Моделль ТРЕНД з нової блістерної упаковки і не застосовувати таблетки плацебо з поточної упаковки. Термін затримки виникнення менструальноподібної кровотечі можна подовжити на стільки, на скільки це потрібно, аж до закінчення активних таблеток з другої упаковки. В цей час у жінки можуть спостерігатися проривна кровотеча чи кровомазання. Звичайний прийом препарату Моделль ТРЕНД відновлюють після застосування таблеток плацебо.

Щоб змістити час настання менструації на інший день тижня, рекомендується скоротити період застосування таблеток плацебо на стільки днів, на скільки бажано. При цьому що коротшим буде цей період, то більшою є ймовірність відсутності менструальноподібної кровотечі та появи проривної кровотечі або кровомазання протягом прийому таблеток з наступної упаковки (як і у разі затримки настання менструації).

#### *Пацієнти літнього віку*

Препарат Моделль ТРЕНД не показаний після настання менопаузи.

#### **Діти**

Препарат не показаний до застосування дітям.

## Передозування

Дотепер немає жодних даних клінічних досліджень щодо передозування препарату. На підставі загального досвіду застосування комбінованих пероральних контрацептивів при передозуванні може спостерігатися нудота, блювання або у молодих дівчат – піхвова кровотеча. Спеціального антидоту не існує, лікування симптоматичне.

## Побічні реакції

Щодо серйозних побічних реакцій у пацієток, які застосовують КГК, див. також розділ «Особливості застосування». Нижчезазначені побічні реакції спостерігалися під час застосування дроспіренону/етинілестрадіолу (див. таблицю 3).

У таблиці нижче наведено побічні реакції згідно класів та систем органів MedDRA. Частота приведена на основі клінічних даних. Найбільш прийнятні терміни MedDRA використані для опису певних реакцій та їх синонімів і пов'язаних станів.

### Таблиця 3.

Побічні реакції, про які повідомлялося у ході клінічних досліджень дроспіренону/етинілестрадіолу як орального контрацептива та для лікування неважкої форми акне згідно термінів, класів систем органів MedDRA.

<b>Класи та системи органів (MedDRA версія 9.1)</b>	<b>Часто (≥ 1/100 до</b>	<b>Нечасто (≥ 1/1000 до</b>	<b>Поодинокі (≥ 1/10000 до</b>	<b>Частота невідома</b>
Інфекції та інвазії	Кандидоз			

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи	Анемія, тромбоцитемія		
З боку імунної системи	Алергічні реакції	Гіпер-чутливість	
З боку ендокринної системи	Ендокринні розлади		
З боку обміну речовин та харчування	Підвищення апетиту, анорексія, гіперкаліємія, гіпонатріємія		
Психічні розлади	Емоційна лабільність	Депресія, нервозність, сонливість	Аноргазмія, безсоння
Нервова система	Головний біль	Запаморочення, парестезія	Вертиго, тремор
З боку органів зору	Кон'юнктивіт, сухість очей, порушення зору		
З боку серця	Тахікардія		



З боку судин	Мігрень, варикозне розширення вен,  артеріальна гіпертензія	Флебіт, судинні розлади, носова кровотеча, непритомність, венозна тромбоемболія (VTE), артеріальна тромбоемболія (ATE)	
З боку шлунково- кишкового тракту	Нудота	Абдомінальний біль, блювання, диспепсія, метеоризм, гастрит, діарея	Збільшення живота, шлунково- кишкові розлади, відчуття наповнення шлунково- кишкового тракту, хіатальна грижа, кандидоз ротової порожнини, запор, сухість у роті
З боку гепатобіліарної системи	Біль у жовчному міхурі, холецистит		

З боку шкіри та підшкірної клітковини	Акне, свербіж, висип	Хлоазма, екзема, алопеція, акнеформний дерматит, сухість шкіри, нодозна еритема, гіпертрихоз, розлади з боку шкіри, розтяжки, контактний дерматит, фото-чутливий дерматит, нодулярна шкіра	Мульти-формна еритема
З боку м'язової та сполучної тканини	Біль у спині, біль у кінцівках, судоми м'язів		

З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Болючість молочних залоз, метрорагія*, аменорея	Вагінальний кандидоз, тазовий біль, збільшення молочних залоз, фіброзно-кістозна мастопатія, маткові/ вагінальні кровотечі*, виділення зі статевих органів, припливи, вагініт, порушення менструального циклу, дисменорея, гіпоменорея, менорагія, вагінальна сухість, сумнівний мазок Папаніколау, зниження лібідо	Диспареунія, вульвовагініт, посткоїтальна кровотеча, кровотеча відміни, киста молочної залози, гіперплазія молочної залози, новоутворення у молочній залозі, поліп шийки матки, атрофія ендометрію, киста яєчника, збільшення матки
Загальні розлади	Астенія, підвищене потовиділення, набряк (генералізований набряк, периферичний набряк, набряк обличчя)	Нездужання	
Дослідження	Збільшення маси тіла	Зменшення маси тіла	

\*нерегулярні кровотечі зазвичай зникають при продовженні терапії

Опис окремих побічних реакцій

У жінок, які приймали КГК, спостерігався підвищений ризик розвитку венозних або артеріальних тромботичних та тромбоемболічних явищ, у тому числі інфаркту міокарда, інсульту, транзиторних ішемічних атак, венозного тромбозу та ТЕЛА, які детальніше описані у розділі «Особливості застосування».

Нижчезазначені серйозні побічні реакції спостерігалися у жінок, які застосовують КГК, що також були описані у розділі «Особливості застосування»:

венозні тромбоемболічні розлади; артеріальні тромбоемболічні розлади; артеріальна гіпертензія; пухлини печінки; розвиток або загострення захворювань, для яких зв'язок із прийомом КГК не з'ясований остаточно: хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, епілепсія, міома матки, порфірія, системний червоний вовчак, герпес вагітних, хорея Сіденхама, гемолітико-уремічний синдром, холестатична жовтяниця; хлоазма; гострі або хронічні розлади функції печінки, що можуть потребувати припинення застосування КГК, доки показники функції печінки не повернуться до норми; у жінок зі спадковою схильністю до ангіоневротичного набряку екзогенні естрогени можуть спричинити або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

Частота діагностування раку молочної залози дещо підвищується серед жінок, які застосовують КГК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностування раку молочної залози у жінок, які застосовують нині або нещодавно застосовували КГК, є незначним щодо рівня загального ризику раку молочної залози. Взаємозв'язок із застосуванням КГК невідомий. Див. також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування».

### *Взаємодії*

Проривні кровотечі та/або зниження контрацептивної дії може виникнути внаслідок взаємодії інших лікарських засобів (індукторів ферментів) з оральними контрацептивами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження є дуже важливими. Це дає можливість здійснювати контроль за співвідношенням користь/ризик для лікарських засобів. Медичні працівники повинні повідомляти про підозрювані побічні реакції.

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

Препарат не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 28 таблеток у блистері (24 світло-рожевих (активних) таблетки та 4 білих таблетки (плацебо)). По 1 блистеру в коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

ПЛІВА Хрватска д.о.о.

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

Прілаз баруна Філіповича 25, 10000 Загреб, Хорватія.

### **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).