

## **Состав**

*действующие вещества:* этинилэстрадиол, дроспиренон;

1 таблетка, покрытая оболочкой (розовая) содержит этинилэстрадиола 0,02 мг, дроспиренона 3 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, прежелатиновый крахмал (кукурузный), повидон К-30, кроскармеллоза натрия, полисорбат 80, магния стеарат, *оболочка:* opadry® ИИ розовый (спирт поливиниловый частично гидрогенизированный, титана диоксид (E 171), макрогол 3350, тальк ( E 553b), железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172), железа оксид черный (E172)).

1 таблетка, покрытая оболочкой, плацебо (белая) содержит лактозу безводную, повидон К-30, магния стеарат, оболочка: opadry®ИИ белый (спирт поливиниловый частично гидрогенизированный, титана диоксид (E171), макрогол 3350, тальк (E553b)).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* круглые розовые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, без гравировки; *плацебо:* круглые белые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, без гравировки.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гормональные контрацептивы для системного применения. Код АТХ G03A A12.

## **Фармакодинамика**

Индекс Перля контрацептивных неудач: 0,41 (верхний двусторонний 95% доверительный интервал: 0,85). Общий индекс Перля (контрацептивные неудачи + ошибки со стороны пациенток): 0,80 (верхний двусторонний 95% доверительный интервал: 1,30).

Противозачаточное действие лекарственного средства Либератти® базируется на взаимодействии разных факторов, важнейшими из которых является подавление овуляции и изменение цервикальной секреции.

В ходе три-циклового клинического исследования подавления овуляции сравнения комбинации дроспиренон 3 мг/этинилэстрадиол 0,02 мг при 24-

дневном и 21-дневном режиме, 24-дневный режим ассоциировался с большей супрессией развития фолликулов. После умышленных ошибок в дозировке в течение третьего цикла терапии у подавляющего большинства женщин с 21-дневным режимом наблюдалась активность яичников, включая овуляцию по сравнению с женщинами с 24-дневным режимом. Активность яичников возвращалась к уровням, которые были до начала терапии в течение цикла после терапии в 91,8% женщин с 24-дневным режимом.

Лекарственное средство Либератти® - это комбинированный пероральный контрацептив с этинилэстрадиола и прогестагеном дроспиреноном. В терапевтических дозах дроспиренон проявляет антиандрогенные и умеренные антиминералокортикоидные свойства. Он не имеет эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активности. Итак, дроспиренон имеет схожий фармакологический профиль с естественным прогестероном.

По данным клинических исследований умеренные антиминералокортикоидные свойства препарата приводят к умеренному антиминералокортикоидному воздействию.

Было проведено два многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследования для оценки эффективности и безопасности применения препарата с *acne vulgaris* средней степени. После 6 месяцев терапии по сравнению с плацебо, препарат продемонстрировал статистически значимый эффект снижения на 15,6% (49,3% по сравнению с 33,7%) количества воспалительных элементов, 18,5% (40,6% по сравнению с 22,1%) количества невоспалительных элементов, и 16,5% (44,6% по сравнению с 28,1%) общего количества высыпаний. Также больший процент субъектов, 11,8% (18,6% по сравнению с 6,8%), был с «чистой» и «почти чистой» кожей, которые оценивались по шкале ISGA (Investigator's Stated Global Assessment).

## **Фармакокинетика**

### Дроспиренон

Всасывания. Перорального приема дроспиренон быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в сыворотке крови, что составляет 38 нг/мл, достигается через 1-2 ч после однократного приема внутрь.

Биодоступность составляет 76-85%. Одновременный прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

Распределение. После приема внутрь концентрация дроспиренона в сыворотке крови снижается со средним конечным периодом полувыведения около 31 часов. Дроспиренон связывается с альбумином, при этом не соединяясь с ГСПС, и

кортикоидсвязывающим глобулином. Только 3-5% его общего количества в сыворотке крови присутствуют в свободном состоянии. Вызванное этинилэстрадиола повышение ГСПС не влияет на связывание дроспиренона с протеинами сыворотки крови. Средний объем распределения дроспиренона составляет  $3,7 \pm 1,2$  л/кг.

Метаболизм. Дроспиренон в значительной мере метаболизируется после перорального применения. Главными метаболитами в плазме являются кислотные формы дроспиренона, которые образуются при открытии лактонового кольца, и 4,5 дигидро-дроспиренон-3-сульфат, которые образуются путем гидратации с последующим сульфатирования. Дроспиренон также является объектом окислительного метаболизма, катализируемой CYP3A4. In vitro дроспиренон может слабо или умеренно подавлять ферменты цитохрома P450: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

Выведение из организма. Скорость метаболического клиренса дроспиренона из сыворотки крови составляет приблизительно  $1,5 \pm 0,2$  мл/мин/кг. Дроспиренон выделяется в неизменном виде только в очень незначительном количестве. Метаболиты выделяются с мочой и калом в соотношении от 1,2 до 1,4. Период полувыведения метаболитов с мочой и калом составляет примерно 40 часов.

Состояние равновесия. В течение цикла применения максимальная равновесная концентрация дроспиренона в сыворотке крови, что составляет примерно 70 нг/мл, достигается после 8 дней применения. Уровни дроспиренона в крови кумулювали в 3 раза как следствие соотношения терминального периода полувыведения и интервала дозирования.

#### Отдельные группы пациенток

Женщины с нарушением функции почек. Равновесная концентрация дроспиренона в сыворотке крови у женщин с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) была сравнима с этим показателем для женщин с нормальной функцией почек (клиренс креатинина более 80 мл/мин). Уровень дроспиренона в сыворотке крови был в среднем на 37% выше у женщин с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) сопоставимой с этим показателем для женщин с нормальной функцией почек. Применение дроспиренона показало хорошую переносимость во всех группах пациенток. Показано, что прием дроспиренона не имеет клинически значимого эффекта на концентрацию калия в сыворотке крови.

Женщины с нарушением функции печени.

В исследовании применения разовой дозы клиренс дроспиренона при пероральном применении снижался примерно на 50% у лиц с умеренной печеночной недостаточностью по сравнению с добровольцами с нормальной функцией печени. Выявленное отклонение клиренса дроспиренона у лиц с умеренной печеночной недостаточностью приводило каких-либо явных различий в отношении концентрации калия в сыворотке крови. Даже при наличии сахарного диабета и сопутствующей терапии спиронолактон (два фактора, которые могут провоцировать гиперкалиемию) не наблюдалось повышение концентрации калия в сыворотке крови выше верхней границы нормы. Можно сделать вывод, что дроспиренон хорошо переносится лицами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью).

*Этнические группы.* Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике дроспиренона или этинилэстрадиола у женщин японской национальности и европейцев.

### Этинилэстрадиол

*Всасывания.* При пероральном применении этинилэстрадиол быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в сыворотке крови, равная 33 пг/мл, достигается в течение 1-2 ч после однократного приема внутрь. Биодоступность вследствие пресистемной конъюгации и метаболизма при первом прохождении через печень составляет около 60%. Одновременный прием пищи снижает биодоступность этинилэстрадиола примерно у 25% испытуемых, при неизменной в остальных.

*Распределение.* Уровни этинилэстрадиола в сыворотке уменьшаются двухфазно, терминальная фаза характеризуется периодом полувыведения, что примерно равно 24 часа. Этинилэстрадиол прочно, но неспецифически связывается с альбуминами сыворотки (примерно 98,5%) и индуцирует повышение концентрации ГСПС и КЗГ в сыворотке крови. Объем распределения составляет около 5 л/кг.

*Метаболизм.* Этинилэстрадиол в значительной степени метаболизируется в ЖКТ и при первом прохождении через печень. Этинилэстрадиол метаболизируется, главным образом, путем гидроксирования ароматического кольца с образованием широкого спектра гидроксированных и метилированных метаболитов, которые присутствуют в свободном состоянии и конъюгаты с глюкуронидами и сульфатами. Метаболический клиренс этинилэстрадиола составляет около 5 мл/мин/кг.

*In vitro* этинилэстрадиол является обратным ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также на основе механизма действия - ингибитором CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2.

Выведение из организма. Этинилэстрадиол практически не выводится в неизмененном виде. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся с мочой и желчью в соотношении 4: 6. Период полувыведения метаболитов составляет около 1 сут.

Состояние равновесия. Состояние равновесия достигается во второй половине цикла применения, когда концентрация этинилэстрадиола в сыворотке крови увеличивается в 2,0-2,3 раза.

*Доклинические данные по безопасности.*

В лабораторных животных эффекты дроспиренона и этинилэстрадиола были ограничены такими, ассоциировались с известной фармакологическим действием. В частности, исследования по выявлению репродуктивной токсичности у животных показали наличие Видоспецифические эмбриотоксического и фетотоксического воздействий. При экспозиции, превышающей таковую у пользователей препарата, у некоторых видов животных наблюдали влияние на половую дифференциацию.

## **Показания**

Пероральная контрацепция.

## **Противопоказания**

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

- Наличие или риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ):
  - наличие венозной тромбоэмболии в настоящее время (во время терапии антикоагулянтами) или в анамнезе (например, тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА));
  - известная наследственная или приобретенная склонность к венозной тромбоэмболии, такая как резистентность к активированному протеину С (в том числе мутация фактора V Лейдена), дефицит антитромбина III, недостаточность протеина С, недостаточность протеина S;
  - большие оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией (см. раздел «Особенности применения»);

- высокий риск венозной тромбоэмболии из-за наличия множественных факторов риска (см. раздел «Особенности применения»).
- Наличие или риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЕ):
  - наличие артериальной тромбоэмболии в анамнезе (например инфаркт миокарда) или наличие продромальных симптомов (например стенокардия);
  - нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, наличие продромальных симптомов (например, транзиторная ишемическая атака (ТИА));
  - известная наследственная или приобретенная склонность к артериальной тромбоэмболии, такая как гипергомоцистеинемия и антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипинам, волчаночный антикоагулянт);
  - мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе;
  - высокий риск артериальной тромбоэмболии вследствие наличия множественных
  - факторов риска (см. раздел «Особенности применения») или одного серьезного фактора риска, такого как:
    - сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
    - тяжелая артериальная гипертензия;
    - тяжелая дислиппротеинемия.
- Панкреатит в анамнезе, связанный с тяжелой гипертриглицеридемией.
- Тяжелое заболевание печени в анамнезе, пока показатели функции печени не вернулись в пределы нормы.
- Наличие в анамнезе опухолей печени (доброкачественных или злокачественных).
- Известные или предполагаемые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочных желез), зависящие от половых гормонов.
- Установленная или предполагаемая беременность.
- Вагинальное кровотечение неясной этиологии.
- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из компонентов препарата.

Лекарственное средство Либератти® противопоказан при одновременном применении с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

Следует ознакомиться с информацией о лекарственное средство, который планируется к одновременного применения с Либератти® , для выявления потенциальных взаимодействий.

### Влияние других лекарственных средств на Либератти®

Взаимодействия возможны с лекарственными средствами, которые индуцируют микросомальные ферменты. Это может привести к увеличению клиренса половых гормонов, что в свою очередь может вызвать изменения характера менструального кровотечения и/или потерю эффективности контрацептива.

### Терапия

Индукция ферментов может быть обнаружена через несколько дней лечения. Максимальная индукция ферментов целом наблюдается через несколько недель. После отмены лечения индукция ферментов может длиться около 4 недель.

### Краткосрочное лечение

Женщины, которые принимают лекарственные средства, которые индуцируют ферменты, имеют временно использовать барьерный метод или другой метод контрацепции дополнительно к КОК. Барьерный метод следует применять в течение всего срока лечения соответствующим препаратом и еще в течение 28 дней после прекращения его применения. Если терапия начинается в период применения последних таблеток белого цвета из упаковки, то прием белых таблеток из следующей упаковки следует начать сразу после завершения приема из предыдущей упаковки, то есть необходимо пренебречь приемом зеленых таблеток плацебо.

### Долгосрочное лечение

Женщинам при долгосрочной терапии действующими веществами, которые индуцируют ферменты печени, рекомендуется выбрать другой надежный негормональный метод контрацепции.

Действующие вещества, увеличивающие клиренс КОК (снижение эффективности КОК через индукцию ферментов), например: барбитураты, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин; также, возможно, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и лекарственные средства, содержащие экстракт зверобоя (*Hypericum perforatum*).

### Действующие вещества с непостоянным воздействием на клиренс КОК

При одновременном применении с КОК большое количество комбинаций ингибиторов ВИЧ/ВГС-протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной

транскриптазы могут повышать или снижать концентрации эстрогена или прогестина в плазме крови. Совокупное влияние таких изменений может быть клинически значимым в некоторых случаях.

Поэтому для выявления потенциальных взаимодействий следует ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного средства для лечения ВИЧ/ВГС, который будет приниматься одновременно. При наличии каких-либо сомнений, женщинам дополнительно следует использовать барьерный метод контрацепции при терапии ингибиторами протеазы или ингибиторами Ненуклеозидные обратной транскриптазы.

#### Действующие вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов)

Клиническая значимость потенциального взаимодействия с ингибиторами ферментов остается невыясненной.

Одновременное применение сильных ингибиторов СYP3A4 может повысить плазменные концентрации эстрогена, прогестина или обоих компонентов.

Эторикокиб в дозах от 60 до 120 мг/сут продемонстрировал повышение плазменных концентраций этинилэстрадиола в 1,4 - 1,6 раза, соответственно при одновременном применении с комбинированным гормональным контрацептивом, содержащим 0,035 мг этинилэстрадиола.

#### Влияние Либератти® на другие лекарственные средства

КОК могут повлиять на метаболизм других лекарственных средств.

Соответственно, концентрация в плазме крови и тканях может увеличиваться (например циклоспорин) или уменьшаться (например ламотриджин). Однако по данным *in vitro* угнетение ферментов системы СYP Диеногест в терапевтической дозе маловероятно.

Клинические данные свидетельствуют о том, что этинилэстрадиол подавляет клиренс субстратов СYP1A2, что, в свою очередь, вызывает слабое (например, при применении теофиллина) или умеренное (например, при применении тизанидина) повышение их плазменных концентраций.

#### Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное применение эстрадиоловмисных лекарственных средств с противовирусными лекарственными средствами прямого действия, содержащие омбитасвир, паритапревир или дасабувир и их комбинации, увеличивает риск повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 20 раз выше верхней границы нормы у здоровых пациенток и у пациенток с вирусным



гепатитом С (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с добавлением рибавирина либо без такого, увеличивает риск повышения уровня АЛТ (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Поэтому женщинам, которые применяют препарат Либератти® , необходимо использовать альтернативный метод контрацепции (например контрацептивы, содержащие только прогестаген, или негормональные методы) перед началом терапии с применением указанной комбинации лекарственных средств.

Применение лекарственного средства Либератти® можно восстановить через 2 недели после завершения терапии указанной комбинацией.

### Другие виды взаимодействий

#### Лабораторные анализы

Применение контрацептивных стероидов может влиять на результаты определенных лабораторных анализов, в том числе на биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, концентрацию в плазме белков (носителей), таких как ГОК, фракции липидов/липопротеинов, параметры углеводного обмена, а также показатели коагуляции и фибринолиза. Обычно такие изменения находятся в пределах нормы.

### **Особенности применения**

Решение о назначении лекарственного средства Либератти® следует принимать с учетом факторов риска, в том числе факторов риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), а также риска ВТЭ, связанного с приемом лекарственного средства Либератти® сравнению с другими КОК (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

*Предупреждение.* При наличии любых состояний или факторов риска, указанных ниже, следует обсудить с женщиной целесообразность применения Либератти®.

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

В случае подозреваемого или подтвержденной ВТЭ или АТЕ следует прекратить применение КОК. Если начато антикоагулянтную терапию, следует обеспечить альтернативную адекватную контрацепцию в связи с тератогенным воздействием антикоагулянтов (кумарины).

- Циркуляторные нарушения

### **Риск развития венозной тромбозной эмболии (ВТЭ)**

Применение любых КОК повышает риск развития венозной тромбозной эмболии (ВТЭ) у женщин, которые их применяют, по сравнению с теми, которые их не применяют. Препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциируются с низким риском развития ВТЭ. В настоящее время неизвестный риск применения препарата Либератти® по сравнению с препаратами с более низким риском. Решение о применении препарата, кроме тех, которые имеют низкий риск развития ВТЭ, следует принимать только после обсуждения с женщиной. Следует убедиться, что она осознает риск развития ВТЭ, ассоциированный с применением КОК, степень влияния имеющихся у нее факторов риска и тот факт, что риск ВТЭ является самым высоким в течение первого года применения. По некоторым данным, риск ВТЭ может возрасти при восстановлении применения КОК после перерыва в 4 недели или дольше.

### **Факторы риска развития ВТЭ**

Риск развития венозных тромбозных эмболических осложнений у женщин, принимающих КОК, может быть значительно выше при наличии дополнительных факторов риска, особенно множественных (см. Таблицу 1).

Применение Либератти® противопоказано женщинам с множественными факторами риска, что может повысить риск развития венозного тромбоза (см. Раздел «Противопоказания»). Если женщина имеет более одного фактора риска, рост риска может быть больше, чем сумма рисков, ассоциированных с каждым отдельным фактором, поэтому следует принимать во внимание общий риск развития ВТЭ. Если соотношение польза/риск является неблагоприятным, не следует назначать КОК (см. Раздел «Противопоказания»).

Таблица 1. Факторы риска развития ВТЭ

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

<p>Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м<sup>2</sup>)</p>	<p>Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела.</p> <p>Особенно требует внимания при наличии других факторов риска.</p>
<p>Длительная иммобилизация, большое оперативное вмешательство, любая операция на нижних конечностях или органах таза, нейрохирургические вмешательства или обширная травма.</p> <p>Примечание: временная иммобилизация, в том числе перелеты &gt; 4 часов, также могут быть фактором риска развития ВТЭ, особенно у женщин с другими факторами риска.</p>	<p>В таких ситуациях рекомендуется прекратить применение препарата (в случае планового оперативного вмешательства не менее чем за 4 недели) и не возобновлять применение ранее чем через 2 недели после полного восстановления двигательной активности. Во избежание нежелательной беременности следует применять другие методы контрацепции.</p> <p>Следует рассмотреть целесообразность антитромботической терапии, если применение препарата Софити® не было прекращено предварительно.</p>
<p>Семейный анамнез (венозная тромбоэмболия у кого из родственников или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например до 50 лет).</p>	<p>В случае подозрения на наличие наследственной предрасположенности перед применением любых КОК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом.</p>
<p>Другие состояния, связанные с ВТЭ</p>	<p>Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.</p>
<p>Возраст</p>	<p>Особенно в возрасте более 35 лет.</p>

Нет единого мнения относительно возможного влияния варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита на развитие и прогрессирование венозного тромбоза.

Необходимо обратить внимание на повышенный риск развития тромбоэмболии в период беременности, особенно в течение 6 недель после родов (информацию о периоде беременности и кормления грудью см. В разделе «Применение в период беременности или кормления грудью»).

### **Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)**

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

Симптомами ТГВ могут быть: односторонняя отек ноги и/или ступни или участки вдоль вены на ноге; боль или повышенная чувствительность в ноге, может ощущаться только при стоянии или ходьбе, ощущение жара в пораженной ноге; покраснение или изменение цвета кожи на ноге.

Симптомами ТЭЛА могут быть: внезапная одышка невыясненной этиологии или учащенное дыхание; внезапный кашель, возможно с кровью внезапная боль в грудной клетке предобморочное состояние или головокружение быстрое или нерегулярное сердцебиение.

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

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

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

### **Риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЕ)**

По данным эпидемиологических исследований применения каких-либо КГК ассоциируется с повышенным риском артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда) или cerebrovasкулярные событий (транзиторная ишемическая атака, инсульт). Артериальные тромбоэмболические явления могут иметь летальный исход.

### Факторы риска развития АТЕ

При применении КГК риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или цереброваскулярных событий возрастает у женщин с факторами риска (см. Таблицу 2). Применение лекарственного средства Либератти® противопоказано, если женщины имеют один серьезный или множественные факторы риска развития АТЕ, которые могут повысить риск развития артериального тромбоза (см. Раздел «Противопоказания»). Если женщина имеет более одного фактора риска, рост риска может быть больше, чем сумма рисков, ассоциированных с каждым отдельным фактором, поэтому следует принимать во внимание общий риск. Если соотношение польза/риск является неблагоприятным, не следует назначать КГК (см. Раздел «Противопоказания»).

Таблица 2. Факторы риска развития АТЕ

<b>Фактор риска</b>	<b>Примечание</b>
Увеличение возраста	Особенно в возрасте более 35 лет
Курение	Женщинам, которые применяют КОК, рекомендуется воздерживаться от курения. Женщинам в возрасте от 35 лет, которые продолжают курить, настоятельно рекомендуется применять другой метод контрацепции.
Артериальная гипертензия	
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м <sup>2</sup> )	Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела. Особенно требует внимания при наличии у женщин других факторов риска.
Семейный анамнез (артериальная тромбоэмболия у кого из родственников или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например до 50 лет)	В случае подозрения на наличие наследственной предрасположенности перед применением любых КОК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом.
Мигрень	Рост частоты или тяжести мигрени во время применения КОК (могут быть продромальные состояния перед развитием цереброваскулярных событий) могут стать причиной немедленного прекращения применения КОК.

Другие состояния, связанные с побочными эффектами со стороны сосудов.	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, недостатки клапанов сердца, фибрилляция предсердий, дислиппротеинемия и системная красная волчанка.
---	--

## **Симптомы АТЕ**

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

Симптомами инсульта могут быть: внезапное онемение лица, слабость или онемение конечностей, особенно одностороннее; внезапное нарушение ходьбы, головокружение, потеря равновесия или координации; внезапная спутанность сознания, нарушение речи или понимания; внезапное ухудшение зрения на один или оба глаза; внезапный, сильный или длительный головная боль без определенной причины; потеря сознания или обморок с судорогами или без них.

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

Симптомами инфаркта миокарда могут быть: боль, дискомфорт, ощущение сжатия или тяжести в грудной клетке, руке или ниже грудины; дискомфортное ощущение, что отдает в спину, челюсть, горло, руки, желудок, чувство переполнения желудка, нарушения пищеварения или удушье; усиленное потоотделение, тошнота, рвота или головокружение чрезвычайная слабость, тревожное состояние или одышка быстрое или нерегулярное сердцебиение.

## **Опухоли**

Результаты некоторых эпидемиологических исследований указывают на дополнительное повышение риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК (> 5 лет), однако это утверждение остается противоречивым, поскольку окончательно не выяснено, насколько результаты исследований учитывают сопутствующие факторы риска, например половое поведение, и другие факторы, например папилломавирусной инфекции человека.

Метаанализ на основании 54 эпидемиологических исследований свидетельствуют о незначительном повышении относительного риска (OR = 1,24) развития рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. Этот повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после окончания применения КОК. Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте до 40

лет встречается редко, увеличение количества случаев диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих в настоящее время или недавно применяли КОК, является незначительным по уровню общего риска рака молочной железы. Результаты этих исследований не предоставляют доказательств существования причинной взаимосвязи. Повышение риска может быть обусловлено как более ранней диагностикой рака молочной железы у женщин, применяющих КОК, так и биологическим действием КОК или сочетанием обоих факторов. Отмечена тенденция, что рак молочной железы, выявленный у женщин, когда-либо принимали КОК, клинически менее выражен, чем у тех, кто никогда не употреблял КОК.

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

Применение КОК в высоких дозах (50 мкг этинилэстрадиола) снижает риск рака эндометрия и яичников. Остается подтвердить, эти данные могут касаться и низкодозового КОК.

### Другие состояния

Прогестинов компонент лекарственного средства Либератти® является антагонистом альдостерона с калийсберегающими свойствами. В большинстве случаев применения не ожидается повышение уровня калия. В ходе клинических исследований у некоторых пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью и одновременным применением калийсберегающих лекарственных средств уровне калия в сыворотке крови несколько, но не существенно, повышались при применении дроспиренона. Поэтому рекомендуется контроль уровня калия во время первого цикла лечения пациенткам с почечной недостаточностью. Указанным пациенткам также рекомендуется перед началом применения лекарственного средства удерживать уровень калия сыворотки крови не выше верхней границы нормы, особенно при одновременном применении калийсберегающих лекарственных средств (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Женщины с гипертриглицеридемией или семейным анамнезом по этому нарушения составляют группу риска развития панкреатита при применении

КОК.

Хотя сообщалось о незначительном повышении артериального давления у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение АД наблюдается редко. Немедленное прекращение приема КОК необходимо только в этих редких случаях. В случае длительной артериальной гипертензии или невозможности контролировать показатели давления с помощью антигипертензивных средств, женщинам принимающих КОК, следует прекратить их применение. Если это целесообразно, применение КОК можно восстановить после достижения нормализации АД терапии.

Сообщалось о возникновении или обострении указанных ниже заболеваний в период беременности и при применении КОК, но их взаимосвязь с применением эстрогенов/прогестинов не является окончательно установленной: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом, образование желчных камней, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорез Сиденхама, герпес беременных, потеря слуха, связанная с отосклерозом.

У женщин с наследственным ангионевротический отек экзогенные эстрогены могут индуцировать или усиливать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены КОК, пока показатели функции печени не в пределы нормы и причинная связь с КОК будет исключен.

При рецидиве холестатической желтухи и/или зуда, связанного с холестазом, что ранее возникали в период беременности или предыдущего приема половых гормонов, применение КОК следует прекратить.

Хотя КОК могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет данных относительно необходимости изменять терапевтический режим женщинам с диабетом, принимающих низкодозированные КОК (<0,05 мг этинилэстрадиола). Однако женщин, страдающих сахарным диабетом, следует тщательно обследовать в течение применения КОК, особенно в начале лечения.

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

Подавленное настроение и депрессия хорошо известны побочными явлениями, которые могут возникнуть на фоне применения гормональных контрацептивов (см. Раздел «Побочные реакции»). Депрессия может быть серьезным состоянием и является хорошо известным фактором риска суицидального поведения и



самоубийства. Женщинам следует посоветовать обратиться к врачу при изменениях настроения и появлению симптомов депрессии, в том числе вскоре после начала приема.

Иногда может возникать хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщинам, склонным к возникновению хлоазмы, следует избегать воздействия прямых солнечных лучей или ультрафиолетового облучения во время применения КОК.

Каждая таблетка розового цвета содержит 44 мг лактозы, каждая таблетка белого цвета содержит 89,5 мг лактозы. Это следует учитывать при наличии редких наследственных состояний непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы, в случае пребывания на безлактозной диете.

### Повышение уровня АЛТ

В ходе клинических исследований с участием пациентов, получавших терапию для лечения вирусного гепатита С лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с добавлением рибавирина или без такового, повышение уровня трансаминаз (АЛТ) более чем 5 раз выше верхней границы нормы (ВМН) наблюдалось значительно чаще у женщин, которые применяли лекарственные средства, содержащие этинилэстрадиол, такие как комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### Консультации/медицинское обследование

Перед началом или возобновлением приема препарата Либератти® рекомендуется собрать полный медицинский анамнез (включая семейный анамнез), пройти полное медицинское обследование и исключить беременность. Необходимо измерить артериальное давление и провести медицинское обследование, учитывая противопоказания (см. Раздел «Противопоказания») и особенности применения (см. Раздел «Особенности применения»). Следует обратить внимание женщины на информацию о венозного и артериального тромбоза, в том числе на риск, связанный с применением лекарственного средства Либератти по сравнению с таковым при применении других КГК, по симптомам ВТЭ и АТЕ, известных факторов риска и действий, которые необходимо осуществить при подозрении на тромбоз.

Пациенткам рекомендуется внимательно прочитать инструкцию по применению лекарственного средства и придерживаться рекомендаций, содержащихся в ней.

Частота и характер осмотров должны основываться на существующих нормах медицинской практики с учетом индивидуальных особенностей каждой женщины.

Пациенток нужно предупредить, что гормональные контрацептивы не защищают от заражения ВИЧ-инфекцией (СПИДом) и любым другим заболеванием, передающимся половым путем.

### Снижение эффективности

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

### Нарушение цикла

При приеме КОК могут наблюдаться нерегулярные кровотечения (кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых нескольких месяцев. Если после трех менструальных циклов такие кровотечения продолжаются, их следует считать серьезными.

Если нерегулярные кровянистые выделения сохраняются или появляются после периода регулярных кровотечений, нужно рассмотреть негормональные причины кровотечений и соответствующие диагностические мероприятия, включая обследование с целью исключения наличия опухолей и беременности. К диагностических мероприятий можно включить кюретаж.

У некоторых женщин может не наступить кровотечение отмены во время перерыва в приеме препарата. В случае приема КОК в соответствии с указаниями раздела «Способ применения и дозы» беременность маловероятна. Однако если прием КОК происходил нерегулярно к отсутствию первой кровотечения отмены или если кровотечения отмены отсутствуют в течение двух циклов, перед продолжением применения КОК необходимо исключить беременность.

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

Никаких исследований влияния лекарственного средства Либератти® на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не проводилось. Не отмечалось влияния на способность управлять автомобилем или работать с механизмами у женщин, принимающих КОК.

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

Беременность. Этот лекарственный препарат противопоказан к применению в период беременности.

В случае возникновения беременности во время применения Либератти®, его прием необходимо прекратить немедленно. Однако результаты эпидемиологических исследований не указывают на повышение риска появления врожденных пороков у детей, матери которых принимали КОК до беременности, так же, как и на существование тератогенного действия при непреднамеренном приеме КОК в течение беременности.

Исследования на животных показали наличие побочных эффектов во время беременности и лактации (см. Раздел «Фармакологические свойства»). На основе этих исследований на животных нельзя исключать нежелательные эффекты вследствие гормонального действия действующих веществ. Однако общий опыт применения КОК в период беременности не свидетельствует о существующем нежелательном воздействии у человека.

Имеющиеся данные по приему препарата в период беременности слишком ограничены для того, чтобы сделать выводы относительно негативного влияния препарата Либератти® на течение беременности, здоровье плода и новорожденного. В настоящее время нет никаких соответствующих эпидемиологических данных.

При восстановлении применения Либератти® следует учитывать повышение риска развития ВТЭ в послеродовом периоде (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

Кормления грудью. КОК могут влиять на кормление грудью, поскольку под их влиянием может уменьшаться количество грудного молока, а также изменяться его состав. Несмотря на это, КОК не рекомендуется принимать в период кормления грудью. Небольшие количества контрацептивных стероидов и/или их метаболиты могут проникать в грудное молоко при применении КОК. Эти количества могут повлиять на ребенка.

Фертильность. Либератти® показан для предотвращения беременности. Информацию по восстановлению фертильности см. в разделе

«Фармакологические свойства».

## **Способ применения и дозы**

Таблетки следует принимать ежедневно согласно порядку, указанному на упаковке, примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством жидкости. Препарат принимают по 1 таблетке в сутки в течение 28 дней подряд. Прием таблеток из каждой следующей упаковки следует начинать на следующий день после окончания предыдущей упаковки.

В комплект упаковки входит держатель для блистера, в который можно положить блистер, когда его необходимо взять с собой и календарная шкала.

Блистер содержит 24 таблетки с действующими веществами (розовые таблетки) и 4 таблетки плацебо (белые таблетки), не содержат действующих веществ.

- *Начало применения препарата Либератти®:*

если гормональные контрацептивы в предыдущий период (прошлый месяц) не применялись, прием таблеток следует начинать в первый день естественного цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения). Можно начать прием также с 2-5-го дня, однако в этом случае необходимо использовать дополнительный метод контрацепции (например барьерный) в течение первых 7 дней приема препарата.

- *Переход с другого перорального контрацептива (КПК), вагинального кольца или трансдермального пластыря:*

желательно начать прием таблеток Либератти® следующий день после приема последней гормонотаблетки предыдущего КПК, но не позднее следующего дня после перерыва в приеме таблеток или после приема таблеток плацебо предыдущего КПК. В случае применения контрацептивного вагинального кольца или трансдермального пластыря следует начать принимать Либератти® в день удаления средства, но не позднее дня, когда необходимо последующее применение этих препаратов.

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

можно начать прием Либератти® в любой день после прекращения приема «мини-пили» (в случае имплантата или внутриматочной системы - в день их удаления, в случае инъекции - вместо следующей инъекции). Однако во всех случаях рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод

контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата.

- *После аборта в первом триместре беременности:*

можно начинать прием Либератти® сразу. В таком случае нет необходимости применять дополнительные средства контрацепции.

- *После родов или аборта во втором триместре:*

в случае кормления грудью см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью». Рекомендуется начинать прием Либератти® с 21-28-го дня после родов или аборта во втором триместре беременности. При более позднем начале приема таблеток рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако, если половой акт уже состоялся, то перед началом применения препарата следует исключить беременность или дождаться наступления первой менструации.

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

Пропуском в приеме таблеток плацебо можно пренебречь. Однако их следует исключить из упаковки, чтобы избежать непреднамеренного удлинение фазы применения плацебо. Нижеприведенные указания касаются только пропуска приема розовых таблеток, содержащих действующие вещества.

Если опоздание в приеме розовой таблетки не превышает 24 часа, противозачаточное действие препарата не снижается. Пропущенную таблетку надо принять сразу, как только это выяснилось. Следующую таблетку из этой упаковки следует принимать в обычное время.

Если опоздание с приемом розовой таблетки превышает 24 часа, контрацептивная защита может снизиться. В таком случае следует руководствоваться двумя основными правилами:

1. Перерыв в приеме таблеток никогда не должна превышать 4 дня.
2. Адекватное угнетение системы гипоталамус-гипофиз-яичники непрерывного приема таблеток в течение 7 дней.

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

- *День 1-7*

Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжают принимать таблетки в обычное время. Кроме того, в течение следующих 7 дней

необходимо использовать барьерный метод контрацепции, например презерватив. В случае, если в предыдущие 7 дней состоялся половой акт, следует учитывать возможность наступления беременности. Чем больше приемов таблеток пропущено и чем ближе период применения таблеток плацебо, тем выше риск беременности.

- День 8-14

Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжают принимать таблетки в обычное время. При условии, что женщина правильно принимала таблетки в течение 7 дней перед пропуском нет необходимости использовать дополнительные противозачаточные средства. Если это не так или пропущено более одной таблетки, рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение 7 дней.

- День 15-24

Риск наступления беременности при приближении периода применения таблеток плацебо растет. Однако при соблюдении схемы приема таблеток, можно избежать снижения контрацептивной защиты. Если придерживаться одного из нижеследующих рекомендаций, то не возникнет необходимости использовать дополнительные контрацептивные средства при условии правильного приема таблеток в течение 7 дней до пропуска. Если это не так, рекомендуется придерживаться первого из нижеследующих рекомендаций и использовать дополнительные контрацептивные средства в течение следующих 7 дней.

1. Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжают принимать таблетки в обычное время до окончания приема таблеток розового цвета с действующими веществами. 4 таблетки плацебо принимать не нужно. Таблетки из следующей упаковки следует начать принимать сразу же после применения последней розовой таблетки. Маловероятно, что менструальноподобное кровотечение начнется до окончания приема всех розовых таблеток из второй упаковки, хотя во время приема таблеток могут наблюдаться кровянистые выделения или прорывное кровотечение.
2. Можно также прекратить прием таблеток из текущей упаковки. В таком случае перерыв в приеме препарата должен составлять 4 дня, включая дни пропуска таблеток; прием таблеток следует начать со следующей упаковки.

Если после пропуска в приеме таблеток отсутствует ожидаемая менструация в течение первого нормальной перерыва в приеме препарата, то вероятная беременность. Проконсультируйтесь с врачом, прежде чем начнете применение таблеток из новой упаковки.

### *Рекомендации на случай нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта*

При тяжелых нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта возможно неполное всасывание препарата. В таком случае следует применять дополнительные средства контрацепции. Если рвота началось течение 3 - 4 часов после приема таблетки Либератти®, следует придерживаться рекомендаций как в случае пропуска таблеток.

### *Как изменить время наступления менструации или задержать менструацию*

Чтобы задержать менструацию, следует продолжать принимать таблетки с действующими веществами (розовые) препарата Либератти® с новой упаковки и не делать перерыва в приеме гормональных таблеток препарата. Если есть желание срок приема можно продолжить вплоть до окончания розовых таблеток из второй упаковки. При этом могут наблюдаться прорывные кровотечения или кровянистые выделения. Обычно прием препарата Либератти® восстанавливают после приема таблеток плацебо, не содержащие гормоны.

Чтобы сместить время наступления менструации на другой день недели, рекомендуется сократить перерыв в приеме таблеток плацебо без гормонов на столько дней, на сколько желательно. Следует отметить, что чем короче будет перерыв, тем чаще наблюдается отсутствие менструальноподобного кровотечения и прорывного кровотечения или кровянистые выделения в течение приема таблеток из второй упаковки (как и в случае задержки наступления менструации).

## **Дети**

Это лекарственное средство показано для применения по назначению врача только после наступления устойчивых менструаций.

## **Передозировка**

До сих пор нет никаких данных клинических исследований относительно передозировки таблеток лекарственного средства Либератти®. Как показывает общий опыт применения КОК, при передозировке может наблюдаться тошнота, рвота и кровотечение отмены. Кровотечение отмены может наблюдаться у девушек даже до наступления менархе в случае непреднамеренного/случайного

применения лекарственного средства. Специального антидота не существует, лечение должно быть симптоматическим.

## Побочные реакции

По серьезных побочных реакций у пациенток, принимающих КОК, см. также раздел «Особенности применения».

В «Таблице 3.» приведены побочные реакции согласно классов и систем органов MedDRA. Частота приведена на основе клинических данных. Наиболее приемлемые сроки MedDRA использованы для описания определенных реакций и их синонимов и связанных состояний.

Таблица 3. Частота побочных реакций, о которых сообщалось в ходе клинических исследований препарата как перорального контрацептива и для лечения нетяжелой формы акне согласно сроков, классов систем органов MedDRA.

<b>Классы и системы органов (MedDRA версия 9.1)</b>	<b>Часто (<math>\geq 1/100</math> до <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Нечасто (<math>\geq 1/1000</math> до <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Единичные (<math>\geq 1/10000</math> до <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Частота неизвестна</b>
Инфекции и инвазии			Кандидоз	
Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы			Анемия, тромбоцитемия	
Со стороны иммунной системы			Аллергические реакции	Гиперчувствительность
Со стороны эндокринной системы			Эндокринные расстройства	
Со стороны обмена веществ и питания			Повышение аппетита, анорексия, гиперкалиемия, гипонатриемия	



Психические расстройства	Эмоциональная лабильность	Депрессия, нервозность, сонливость	Аноргазмия, бессонница	
Нервная система	Головная боль	Головокружение, парестезии	Вертиго, тремор	
Со стороны органов зрения			Конъюнктивит, сухость глаз, нарушение зрения	
Со стороны сердца			Тахикардия	
Со стороны сосудов		Мигрень, варикозное расширение вен, артериальная гипертензия	Флебит, сосудистые расстройства, носовое кровотечение, обморок, венозная тромбоземболия (ВТЭ), артериальная тромбоземболия (АТЕ)	
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Боль в животе, рвота, диспепсия, метеоризм, гастрит, диарея	Увеличение живота, желудочно-кишечные расстройства, ощущение наполнения желудочно-кишечного тракта, хиатальная грыжа, кандидоз ротовой полости, запор, сухость во рту	
Со стороны пищеварительной системы			Боль в желчном пузыре, холецистит	

Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Акне, зуд, сыпь	Хлоазма, экзема, алопеция, акнеформный дерматит, сухость кожи, нодозная эритема, гипертрихоз, нарушения со стороны кожи, растяжки, контактный дерматит, фоточувствительный дерматит, нодулярная кожа	Мультиформ эритема
Со стороны мышечной и соединительной ткани		Боль в спине, боль в конечностях, судороги мышц		

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Болезненность молочных желез, метроррагия *, аменорея	Вагинальный кандидоз, тазовая боль, увеличение молочных желез, фиброзно-кистозная мастопатия, маточные / вагинальные кровотечения * выделения из половых органов, приливы, вагинит, нарушение менструального цикла, дисменорея, гипоменорея, меноррагия, вагинальная сухость, сомнительный мазок Папаниколау, снижение либидо	Диспареуния, вульвовагинит, посткоитальная кровотечение, кровотечение отмены, киста молочной железы, гиперплазия молочной железы, новообразования в молочной железе, полип шейки матки, атрофия эндометрия, киста яичника, увеличение матки	
Общие расстройства		Астения, потливость, отек (генерализованный отек, периферический отек, отек лица)	Недомогание	
Исследования		Увеличение массы тела	Уменьшение массы тела	

\* Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при продолжении терапии

#### Описание отдельных побочных реакций

У женщин, принимавших КГК, наблюдался повышенный риск развития венозных или артериальных тромботических и тромбоэмболических явлений, в том числе инфаркта миокарда, инсульта, транзиторных ишемических атак, венозного тромбоза и ТЭЛА, которые подробно описаны в разделе «Особенности

применения».

Нижеприведенные серьезные побочные реакции наблюдались у женщин, применяющих КОК, также были описаны в разделе «Особенности применения»:

- венозные тромбозы;
- артериальные тромбозы;
- артериальная гипертензия;
- опухоли печени;
- развитие или обострение заболеваний, для которых связь с приемом КОК не выяснен окончательно: болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, эпилепсия, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, герпес беременных, хорея Сиденхама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха;
- хлоазма;
- острые или хронические нарушения функции печени, которые могут потребовать отмены КОК, пока показатели функции печени не нормальны;
- у женщин с наследственной предрасположенностью к ангионевротическому отеку экзогенные эстрогены могут вызвать или усиливать симптомы ангионевротического отека.

Частота диагностирования рака молочной железы несколько повышается среди женщин, принимающих КОК. Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет встречается редко, увеличение количества случаев диагностирования рака молочной железы у женщин, применяющих в настоящее время или недавно применяли КОК, является незначительным по уровню общего риска рака молочной железы. Взаимосвязь с применением КОК неизвестна. См. также разделы «Противопоказания» и «Особенности применения».

### *Взаимодействия*

Прорывные кровотечения и/или снижение контрацептивного действия может возникнуть вследствие взаимодействия других лекарственных средств (индукторов ферментов) с оральными контрацептивами (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях в период постмаркетингового наблюдения очень важно. Это дает возможность осуществлять контроль за соотношением польза/риск для лекарственных средств. Медицинские работники должны сообщать о подозреваемых побочных реакциях.

**Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

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

**Упаковка**

По 28 (24 + 4) таблеток в блистере, по 1 блистеру вместе с календарной шкалой и держателем для блистера в коробке из картона.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Лабораториос Леон Фарма, С.А./Laboratorios Leon Farma, S.A.

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

Ул. А Валлин б/н, полигоны Индустриаль Наватехера, Вильякиламбре, Леон, Испания/С/La Vallina s/n, Poligono Industrial Navatejera, Villaquilambre, Leon, Spain.

**Источник инструкции**

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