

## **Состав**

*действующие вещества:* дроспиренон, этинилэстрадиол;

1 активная таблетка содержит 3 мг дроспиренона кристаллического 100% и 0,02 мг этинилэстрадиола микронизированного 100%;

*вспомогательные вещества:* лактоза, крахмал кукурузный, крахмал кукурузный, макрогол и спирта поливинилового сополимер, магния стеарат;

*пленочная оболочка:* спирт поливиниловый, титана диоксид (E 171), макрогол, тальк, лецитин (соевый)

1 таблетка плацебо содержит:

*действующие вещества:* отсутствуют;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, крахмал кукурузный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный;

*пленочная оболочка:* спирт поливиниловый, титана диоксид (E 171), полиэтиленгликоль (макрогол), тальк, индигодин (E 132), хинолин желтый (E 104), железа оксид черный (E 172), желтый закат FCF (E 110).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства: активные таблетки:* белые или почти белые круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, диаметром около 6 мм; с одной стороны таблетки есть гравировка «G73»;

*таблетки плацебо:* зеленые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, диаметром около 6 мм.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Половые гормоны и модуляторы половой системы. 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).

Контрацептивный эффект препарата Дарилия основывается на взаимодействии различных факторов, важнейшими из которых являются торможение овуляции и изменение эндометрия.

Дарилия, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, - это комбинированный пероральный контрацептив, содержащий этинилэстрадиол и прогестаген дроспиренон. В терапевтической дозе дроспиренон проявляет антиандрогенные и слабые антиминералокортикоидные свойства. Он лишен любой эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активности. Это обеспечивает дроспиренону фармакологический профиль, очень похожий на натуральный гормон прогестерон. Слабые антиминералокортикоидные свойства препарата приводят к слабому антиминералокортикоидному эффекту.

## **Фармакокинетика**

### Дроспиренон (3 мг)

*Всасывание.* При пероральном приеме дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. Максимальная концентрация в сыворотке крови - 38 нг/мл - достигается через 1-2 ч после однократного приема. Биодоступность колеблется от 76 до 85%. Прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

*Распределение.* После приема сывороточные концентрации дроспиренона уменьшались с конечным периодом полувыведения 31 час. Дроспиренон связывается с альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероидглобулином (КСГ). Только 3-5% от общей сывороточной концентрации активного вещества представляют собой свободный гормон. Индуцированное этинилэстрадиола повышение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона белками сыворотки крови. Средний ожидаемый объем распределения составляет  $3,7 \pm 1,2$  л/кг.

*Метаболизм.* После приема дроспиренон экстенсивно метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме представлены кислотными формами дроспиренона, образовавшиеся при раскрытии лактонового кольца, и 4,5 дигидро-дроспиренон-3-сульфатом, что формируется путем восстановления и дальнейшего сульфатирования. Дроспиренон также подвергается окислительному метаболизму, который катализируется CYP3A4. In vitro дроспиренон может слабо или умеренно подавлять ферменты цитохрома P450: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

*Выведение.* Скорость метаболического клиренса дроспиренона в сыворотке крови составляет  $1,5 \pm 0,2$  мл/мин/кг. Дроспиренон выделяется лишь в следовых количествах в неизмененном виде. Метаболиты дроспиренона выводятся с калом и мочой в соотношении примерно 1,2:1,4; период полувыведения метаболитов составляет примерно 40 часов.

*Равновесная концентрация.* Во время одного цикла применения максимальная равновесная концентрация дроспиренона в сыворотке крови (примерно 70 нг/мл) достигается через 8 дней. Сывороточные концентрации дроспиренона увеличиваются примерно втрое как следствие соотношения (или пропорции) конечного периода полувыведения и интервала дозирования.

#### Отдельные категории пациенток:

- с почечной недостаточностью: равновесный уровень дроспиренона в сыворотке крови у женщин со слабой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) был сопоставим с таковым у женщин с нормальной функцией почек (> 80 мл/мин). Уровень дроспиренона в сыворотке в среднем был на 37% выше у женщин со средней степенью почечной недостаточности (CL<sub>cr</sub> - 30-50 мл/мин) по сравнению с таковым у женщин с нормальной функцией почек. Терапия дроспиреноном хорошо переносилась женщинами как с легким, так и со средней степенью почечной недостаточности и не было клинически значимого влияния на концентрацию калия в сыворотке крови;
- с недостаточностью функции печени известно, что у добровольцев с умеренными нарушениями функции печени клиренс одной дозы после приема был снижен примерно на 50% по сравнению с таким показателем у здоровых добровольцев. Указанное уменьшение клиренса дроспиренона у добровольцев с умеренной почечной недостаточностью приводит к каким-либо значимым различиям по концентрации калия в сыворотке. Даже при диабете и одновременном лечении спиронолактон (два фактора, которые могут провоцировать склонность к развитию гиперкалиемии) не отмечалось увеличение концентрации калия в сыворотке выше верхней границы нормы. Можно сделать вывод, что дроспиренон хорошо переносится пациентами с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (класс В по системе Чайлда-Пью).

#### Этинилэстрадиол (0,02 мг)

*Всасывание.* Этинилэстрадиол после перорального приема быстро и полностью абсорбируется. Максимум концентрации в сыворотке крови после однократного приема одной дозы достигается через 1-2 ч и составляет примерно 33 пг/мл. Биодоступность варьируется и составляет примерно 60%. Известно, что

одновременное употребление пищи уменьшало биодоступность этинилэстрадиола примерно у 25% обследованных пациенток, у остальных изменений не было.

*Распределение.* Концентрация в сыворотке крови уменьшалась двухфазно, в фазе конечного распределения период полувыведения составляет около 24 часов. Этинилэстрадиол хорошо, но специфично связывается с альбумином (примерно 98,5%) и индуцирует повышение концентрации в сыворотке крови ГСПГ и ГКС связующего глобулина (КЗГ). Ожидаемый объем распределения - около 5 л/кг.

*Метаболизм.* Этинилэстрадиол подвергается значительному пресистемному метаболизму в тонком кишечнике и печени. Первоначально этинилэстрадиол метаболизируется путем ароматического гидроксирования, при этом образуется широкий спектр гидроксированных и метилированных метаболитов, присутствующих в виде свободных метаболитов и конъюгатов с глюкуронидами и сульфатов. Скорость клиренса метаболитов этинилэстрадиола составляет около 5 мл/мин/кг.

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

*Выведение.* Этинилэстрадиол практически не выводится в неизмененном виде. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся с мочой и желчью в соотношении 4:6. Период полувыведения метаболитов составляет примерно 1 сутки.

*Равновесная концентрация.* Состояние равновесной концентрации достигается в течение второй половины цикла, причем концентрация этинилэстрадиола в сыворотке крови увеличивается примерно в 2-2,3 раза.

#### Этнические группы

Известно, что клинически значимых различий в фармакокинетике дроспиренона и этинилэстрадиола у женщин европеоидной и японской рас отмечено не было.

#### *Доклинические данные по безопасности.*

В лабораторных животных эффекты дроспиренона и этинилэстрадиола были ограничены теми, которые ассоциировались с известной фармакологическим действием. В частности, исследования по выявлению репродуктивной токсичности у животных показали наличие Видоспецифические эмбриотоксического и фетотоксического воздействий. При экспозиции дроспиренона и этинилэстрадиола, превышает терапевтическую, наблюдали влияние на половую дифференциацию у эмбрионов крыс, но не у обезьян.

## **Показания**

Пероральная контрацепция.

## **Противопоказания**

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) нельзя применять при наличии хотя бы одного из следующих состояний. Если любой из этих состояний возникает впервые во время применения КГК, прием препарата следует немедленно прекратить:

- повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ;
- повышенная чувствительность к арахису или сои;

наличие или риск возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ):

- венозная тромбоэмболия - имеется ВТЭ, в частности вследствие терапии антикоагулянтами или в анамнезе (например тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА));
- известна наследственная или приобретенная склонность к венозной тромбоэмболии, например резистентность к активированному протеину С (в том числе мутация фактора V Лейдена), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S;
- большое оперативное вмешательство с длительной иммобилизацией (см. Раздел «Особенности применения»);
- высокий риск венозной тромбоэмболии вследствие наличия множественных факторов риска (см. Раздел «Особенности применения»);

наличие или риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЕ):

- наличие артериальной тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (например инфаркт миокарда), или продромальное состояние (например стенокардия);
- нарушение мозгового кровообращения - инсульт в настоящее время или в анамнезе, наличие продромального состояния (например транзиторная ишемическая атака (ТИА));
- известна наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию артериальной тромбоэмболии, такая, как гипергомоцистеинемия и наличие антифосфолипидных антител (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт);
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе;

высокий риск артериальной тромбоэмболии вследствие наличия многочисленных факторов риска (см. Раздел «Особенности применения») или из-за наличия одного из следующих серьезных факторов риска:

- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- тяжелая дислипидемия;
- наличие тяжелого заболевания печени в настоящее время или в анамнезе, пока показатели функции печени не вернулись в пределы нормы;
- почечная недостаточность тяжелой степени или острая почечная недостаточность;
- наличие опухолей печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные);
- известные или предполагаемые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочных желез), которые являются зависимыми от половых гормонов;
- вагинальное кровотечение неясной этиологии.

Дариллия противопоказана для одновременного применения 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 лекарственном средстве, применяемого одновременно, для выявления потенциальных взаимодействий.

#### **Фармакодинамические взаимодействия**

Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, с рибавирином или без него, может увеличить риск повышения уровня АЛТ (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Поэтому, прежде чем начать лечение с помощью этой комбинации лекарственных средств, пользователям Дариллия необходимо перейти на альтернативный метод контрацепции (например, контрацепция с помощью препаратов, содержащих только прогестаген или негормональных методов). Применение препарата Дариллия можно восстановить через 2 недели после завершения лечения с помощью этой комбинации лекарственных средств.

#### **Фармакокинетические взаимодействия**

## Влияние других лекарственных средств на препарат Дарилия

Взаимодействия возможны с лекарственными средствами, которые индуцируют микросомальные ферменты. Это приводит к увеличению клиренса половых гормонов, что, в свою очередь приводит к изменению характера менструального кровотечения и/или потере 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 КПК. Барьерный метод следует применять в течение всего срока лечения соответствующим препаратом и еще в течение 28 дней после прекращения его применения.

Если терапия препаратом-индуктором начинается в период применения последних таблеток КПК с текущей упаковки, то прием активных таблеток из следующей упаковки КПК следует начать сразу после окончания активных таблеток в предыдущей упаковке, пропустив прием таблеток плацебо.

## Долгосрочное лечение

Женщинам при долгосрочной терапии действующими веществами, которые индуцируют ферменты печени, рекомендуется барьерный или другой соответствующий негормональный метод контрацепции.

Нижеприведенные взаимодействия были зафиксированы согласно опубликованным данным.

Действующие вещества, увеличивающие клиренс КПК (снижение эффективности КПК через индукцию ферментов), например: барбитураты, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин; препараты, применяемые при ВИЧ-инфекции: ритонавир, невирапин и эфавиренз; также, возможно, фелбамат, гризеофульвин, окскарбазепин, топирамат и растительные лекарственные средства, содержащие экстракт зверобоя (*Hypericum perforatum*).

Действующие вещества с непостоянным воздействием на клиренс КПК

При одновременном применении с КПК большое количество комбинаций ингибиторов протеазы ВИЧ и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, включая комбинации с ингибиторами вируса гепатита С (ВГС), 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 и любых других рекомендаций следует ознакомиться с информацией по медицинскому применению лекарственного средства для лечения ВИЧ/ВГС, что принимается одновременно. При наличии каких-либо сомнений женщинам дополнительно следует использовать барьерный метод контрацепции при терапии ингибиторами протеазы или ингибиторами нуклеозидные обратной транскриптазы.

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

Клиническая значимость возможных взаимодействий с ингибиторами ферментов все еще остается невыясненной.

Одновременное применение с сильными ингибиторами CYP3A4 может повысить плазменные концентрации эстрогена или прогестина, или обоих действующих веществ.

В исследовании применения многократных доз дроспиренона (3 мг в сутки)/этинилэстрадиола (0,02 мг) совместно с мощным ингибитором CYP3A4 кетоконазолом в течение 10 дней приводило к повышению AUC (0-24 ч) дроспиренона и этинилэстрадиола в 2,7 и 1,4 раза соответственно.

При совместном применении эторикоксиба в дозе от 60 мг до 120 мг в сутки вместе с комбинированными гормональными контрацептивами, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола, наблюдалось повышение концентрации этинилэстрадиола в плазме в 1,4 -1,6 раза соответственно.

#### Влияние Дарилы на другие лекарственные средства

КПК могут влиять на метаболизм других препаратов. Учитывая это, могут изменять концентрации действующих веществ в плазме крови и тканях - как повышать (например, циклоспорин), так и снижать (например, ламотриджин).

На основании исследований *in vivo* у женщин-добровольцев, принимавших омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве субстратов-маркеры, установлено, что клинически значимое взаимодействие дроспиренона в дозе 3 мг с другими препаратами, которые индуцируются цитохрома P450, маловероятно.

Клинические данные свидетельствуют о том, что этинилэстрадиол подавляет клиренс субстратов CYP1A2, что в свою очередь, вызывает слабое (например теофиллин) или умеренное (например тизанидин) повышение их плазменных концентраций.

### Другие формы взаимодействия

У пациентов с нормальной функцией почек одновременное применение дроспиренона и ингибиторов АПФ или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) не показало значимого влияния на уровень калия в сыворотке крови. Однако одновременное применение Дарилия и антагонистов альдостерона или калийсберегающих диуретиков не исследовался. В этом случае необходимо исследование уровня калия в сыворотке крови в течение первого цикла приема препарата (см. Также раздел «Особенности применения»).

### Лабораторные исследования

Применение контрацептивных стероидов может влиять на результаты отдельных лабораторных анализов, таких как биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, а также уровень транспортных белков плазмы, таких как кортикостероидсвязывающий глобулин и фракции липидов/липопротеинов, показатели углеводного обмена и фибринолиза. Изменения обычно происходят в пределах нормальных значений.

Дроспиренон увеличивает активность ренина и альдостерона в плазме, что вызвано его умеренной антиминералокортикоидной активностью.

### **Особенности применения**

Решение о назначении препарата Дарилия следует принимать с учетом индивидуальных факторов риска женщины, которые существуют на данный момент, в том числе факторов риска развития венозной тромбозной эмболии (ВТЭ), а также риска ВТЭ, связанного с приемом препарата Дарилия по сравнению с другими комбинированными гормональными контрацептивами (КГК) (см. раздел «Противопоказания»).

### Предупреждение

При наличии любых состояний или факторов риска, указанных ниже, следует обсудить с женщиной целесообразность применения препарата Дарилия.

В случае обострения или при первых проявлениях любого из указанных состояний или факторов риска женщинам рекомендуется обратиться к врачу и определить необходимость прекращения приема препарата Дарилия.

В случае подозреваемого или подтвержденной ВТЭ или АТЕ следует прекратить применение КГК. Если начата антикоагулянтная терапия, следует обеспечить альтернативную адекватную контрацепцию через тератогенное влияние антикоагулянтов (кумарины).

### Со стороны системы кровообращения

#### Риск возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ).

Применение любых КГК повышает риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у женщин, которые их применяют, по сравнению с теми, которые их не применяют. Применение препаратов, содержащих левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциируются с более низким риском ВТЭ. Применение других препаратов, таких как Дарилия, может приводить к повышению риска вдвое. Решение о применении препарата, не относящегося к группе препаратов с наименьшим риском развития ВТЭ, должно быть принято только после обсуждения с женщиной. Необходимо убедиться, что она осознает риск развития ВТЭ, связанный с применением препарата Дарилия, 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 возрастать при восстановлении применения КГК после перерыва продолжительностью от 4 недель и более.

Среди женщин, которые не применяют КГК и не являются беременными, частота возникновения ВТЭ составляет примерно 2 случая на 10000 женщин в год. Однако у любой отдельно взятой женщины уровень риска может быть значительно выше в зависимости от имеющихся у нее основных факторов риска (см. Ниже).

Встановлено (1), что с 10 000 женщин, применяющих КГК, содержащие дроспиренон, в 9 - 12 женщин разовьется ВТЭ в течение одного года. Это сравнивается с показателем 62 у женщин, применяющих КГК, содержащих левоноргестрел.

В обоих случаях число случаев ВТЭ за год было меньше, чем обычно ожидается в течение беременности или в послеродовом периоде.

ВТЭ может приводить к летальному исходу в 1-2% случаев.

Среди женщин, которые применяют КГК крайне редко наблюдались тромбозы других кровеносных сосудов, например, печеночных, мезентериальных, почечных вен сетчатки и артерий.

#### Факторы риска развития ВТЭ.

На фоне применения КГК риск развития венозных тромбоэмболических осложнений может значительно увеличиваться у женщин с дополнительными факторами риска, особенно при наличии множественных факторов риска (см. Таблицу 1).

Препарат Дарилия противопоказан женщинам с наличием множественных факторов риска, в связи с чем их можно отнести к группе высокого риска 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. КГК не следует назначать, если соотношение польза/риск является неблагоприятным (см. Раздел «Противопоказания»).

Фактор риска	Примечание
<p>Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>).</p>	<p>Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела пациентки.</p> <p>Особенно требует внимания при наличии других факторов риска.</p>
<p>Длительная иммобилизация, большое оперативное вмешательство, любая операция на ногах или на органах малого таза, нейрохирургические вмешательства или обширная травма.</p> <p>Примечание: временная иммобилизация, в том числе воздушный перелет более 4 часов, также может быть фактором риска ВТЭ, особенно для женщин с другими факторами риска.</p>	<p>В таких случаях 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. Чтобы избежать нежелательной беременности, следует использовать другой метод контрацепции.</p> <p>Следует рассмотреть целесообразность антиромботической терапии, если применение препарата Дарилия не было прекращено заранее.</p>

Семейный анамнез (венозная тромбоэмболия в родного брата/сестры или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например до 50 лет).	При наличии наследственной предрасположенности перед применением любых КГК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом.
Другие состояния, связанные с ВТЭ	Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.
Увеличение возраста	Особенно более 35 лет.

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 во время беременности, особенно в первые 6 недель после родов (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

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

В случае возникновения нижеприведенных симптомов женщине следует срочно обратиться за медицинской помощью, и сообщить врачу о том, что она принимает КГК.

Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) могут включать в себя:

- односторонний отек ноги и/или стопы или отек участка 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.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (тела) могут включать в себя:

- внезапную одышку невыясненной этиологии или учащенное дыхание;
- внезапный кашель, который может сопровождаться кровохарканьем;
- внезапная боль в грудной клетке;
- предобморочное состояние или головокружение;
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

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

Другие признаки окклюзии сосудов могут включать: внезапная боль, отек 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).*

Эпидемиологические исследования показали, что применение любых КГК ассоциируется с повышенным риском артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда) или цереброваскулярные событий (например транзиторная ишемическая атака, инсульт). Артериальные тромбоэмболические явления могут приводить к летальному исходу.

Факторы риска развития АТЕ.

При применении КГК риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или цереброваскулярных событий возрастает у женщин с факторами риска (см. Таблицу 2). Препарат Дарилия противопоказан, если у женщины есть 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 развития АТЕ. КГК не следует назначать, если соотношение польза/риск является неблагоприятным (см. Раздел «Противопоказания»).

Фактор ризику	Примітка
Збільшення віку	Особливо від 35 років.

Паління	Жінкам, які бажають застосовувати КГК, слід рекомендувати відмовитися від паління.  Жінкам віком від 35 років, які продовжують палити, слід наполегливо рекомендувати інший метод контрацепції.
Артеріальна гіпертензія	
Ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м <sup>2</sup> )	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла.  Особливо потребує уваги при наявності інших факторів ризику.
Сімейний анамнез (артеріальна тромбоемболія у рідного брата/сестри 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 під час застосування КГК (можливі продромальні стани перед розвитком цереброваскулярних подій) можуть стати причиною негайного припинення прийому КГК.
Інші стани, пов'язані з небажаними реакціями з боку судин	Цукровий діабет, гіпергомоцистеїнемія, вади клапанів серця і фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія і системний червоний вовчак.

### Симптомы АТЕ

В случае возникновения нижеприведенных симптомов женщине следует срочно обратиться за медицинской помощью, и сообщить врачу, что она принимает КГК.

Симптомами инсульта могут быть:

- внезапное онемение лица, слабость или онемение конечностей, особенно одностороннее;

- внезапное нарушение походки, 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.

Временный симптомов может свидетельствовать о транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

Симптомами инфаркта миокарда (ИМ) могут быть:

- боль, дискомфорт, давление, тяжесть, ощущение сжатия или распираания в груди, руке или за грудиной;
- дискомфортное ощущение с иррадиацией в спину, челюсть, горло, руки, желудок;
- ощущение переполненности желудка, нарушения пищеварения или удушье;
- усиленное потоотделение, тошнота, рвота или головокружение;
- чрезвычайная слабость, беспокойство или одышка;
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

### *Опухоли*

Результаты некоторых эпидемиологических исследований указывают на дополнительное повышение риска развития рака шейки матки при длительном применении КПК (> 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 инфицирования вирусом папилломы человека.

Мета-анализ данных 54 эпидемиологических исследований свидетельствуют о незначительном повышении относительного риска (ОР = 1,24) развития рака молочной железы у женщин, применяющих КПК. Этот повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после окончания приема КПК.

Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет встречается редко, увеличение количества случаев диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих или недавно применяли КПК, является незначительным по сравнению с общим риском рака молочной железы, а известны результаты исследований не подтверждают причинно-следственной связи. Повышение риска может быть обусловлено как более ранней диагностикой рака молочной железы

у женщин, применяющих КПК, так и биологическим действием КПК или сочетанием обоих факторов. Отмечена тенденция, что рак молочной железы, выявленный у женщин, когда-либо принимали КПК, клинически менее выражен, чем у тех, кто никогда не принимал КПК.

В редких случаях у женщин, применяющих КПК, отмечали доброкачественные, а еще реже - злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили опасную для жизни внутрибрюшное кровотечение. В случае возникновения сильной боли в эпигастральной области, увеличение печени или признаков внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учитывать возможность наличия опухоли печени у женщин, принимающих КПК.

Прием высокодозовых КПК (0,05 мг этинилэстрадиола) снижает риск рака эндометрия и яичников. Остается подтвердить, эти данные могут касаться и низкодозового КПК.

#### *Другие состояния*

Депрессивное настроение и депрессия являются частыми побочными реакциями при применении гормональных контрацептивов (см. Раздел «Побочные реакции»). Депрессия может быть тяжелой и является известным фактором риска суицидального поведения и самоубийства. Женщин следует информировать о необходимости обратиться к врачу в случае перепадов настроения и симптомов депрессии, даже если они возникают вскоре после начала лечения.

Прогестероновый компонент препарата Дарилия является антагонистом альдостерона с калийсберегающими свойствами. В большинстве случаев применения не ожидается повышение уровня калия в сыворотке крови. Тем не менее, в клиническом исследовании у некоторых пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек и сопутствующим применением калийсберегающих лекарственных средств уровне калия в сыворотке крови несколько, но не существенно, повышались при применении дроспиренона. Поэтому рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке крови во время первого цикла приема препарата у пациентов с почечной недостаточностью. Указанным пациенткам также рекомендуется перед началом применения препарата 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 относятся к группе риска развития панкреатита при применении КПК.

Хотя незначительное повышение артериального давления было описано у многих женщин, принимающих КПК, клинически значимое повышение артериального давления является единичным явлением. Лишь в редких случаях необходимо немедленное прекращение приема КПК.

В случае длительной артериальной гипертензии или невозможности контролировать показатели давления с помощью антигипертензивных средств, женщинам с уже диагностированной артериальной гипертензией, принимают КПК, следует прекратить их применение. Если это целесообразно, применение КПК можно восстановить после достижения нормализации АД терапии.

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

У женщин с наследственным ангионевротический отек экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены КПК, пока показатели функции печени не в пределы нормы.

При рецидиве холестатической желтухи и/или зуда, вызванных холестазом, что ранее возникали в период беременности или предыдущего приема половых гормонов, прием КПК следует прекратить.

Хотя КПК могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет данных относительно необходимости изменять терапевтический режим для женщин с диабетом, принимающих низкодозированные КПК (содержащие <0,05 мг этинилэстрадиола). Однако женщины, страдающие сахарным диабетом, должны быть под постоянным наблюдением, особенно в начале применения КПК.

Случаи обострения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита также наблюдались при применении КПК. Иногда может возникать хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе.

Женщины, склонные к возникновению хлоазмы, должны избегать длительного воздействия прямых солнечных лучей или ультрафиолетового облучения во время приема КПК.

### *Вспомогательные вещества*

1 активная таблетка содержит 48,53 мг лактозы моногидрата, 1 таблетка плацебо содержит 37,26 мг лактозы безводной.

При наличии редких наследственных состояний непереносимости галактозы, полной лактазной недостаточности или мальабсорбции глюкозы-галактозы, в случае пребывания на безлактозной диете следует учитывать указанное количество лактозы.

1 активная таблетка содержит 0,07 мг соевого лецитина, поэтому пациенткам с гиперчувствительностью к арахиса или сои не следует принимать этот препарат.

Таблетки плацебо содержат краситель «Желтый запад» (E 110), который может вызвать аллергические реакции.

### *Медицинское обследование.*

Перед началом или возобновлением приема препарата Дарилия рекомендуется собрать полный медицинский анамнез (включая семейный анамнез), пройти медицинское обследование и исключить беременность. Следует измерить артериальное давление, провести объективное исследование, учитывая противопоказания (см. Раздел «Противопоказания») и особенности применения (см. Раздел «Особенности применения»). Важно обратить внимание женщин на риск возникновения венозного и артериального тромбоза, включая риск при применении препарата Дарилия по сравнению с таковым при применении других КГК, по симптомам ВТЭ и АТЕ, а также на известные факторы риска и действия в случае подозрения на тромбоз. Пациенткам рекомендуется внимательно прочитать инструкцию по применению лекарственного средства и придерживаться рекомендаций, содержащихся в ней.

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

Следует предупредить пациентку, что гормональные контрацептивы не защищают от заражения ВИЧ-инфекцией (СПИДом) и других заболеваний, передающихся половым путем.

### *Снижение эффективности.*

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

### *Контроль цикла.*

При применении КПК могут наблюдаться нерегулярные кровотечения (кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в первые месяцы применения препарата. Учитывая это, обследование на предмет появления любой нерегулярной кровотечения следует проводить только после периода адаптации к препарату, который составляет 3 менструальных цикла.

Если нерегулярные кровотечения продолжаются или случаются после нескольких нормальных циклов, необходимо рассмотреть вопрос о негормональных причинах и провести соответствующие диагностические мероприятия (при необходимости, кюретаж) для исключения злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин может не наступить кровотечение отмены во время перерыва в приеме препарата. Если прием КПК происходил согласно указаниям, описанным в разделе «Способ применения и дозы», беременность маловероятна. Однако если применение контрацептива осуществлялось нерегулярно или если кровотечения отмены отсутствуют в течение двух циклов, перед продолжением приема КПК необходимо исключить беременность.

### *Повышение уровня АЛТ*

Во время клинических исследований с участием пациентов, проходивших курс лечения вирусного гепатита С (ВГС), с помощью лекарственных средств, содержащих омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, с рибавирином или без него, было отмечено значительное повышение уровня трансаминаз (АЛТ), что превышало верхнюю границу нормы в 5 раз. Это происходило со значительно большей частотой у женщин, которые использовали лекарственные средства, содержащие этинилэстрадиол, такие, как комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

Не проводили исследований влияния на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами. У женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы сообщалось о влиянии на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами.

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

### Беременность.

Препарат Дарилия противопоказан в период беременности.

В случае наступления беременности во время применения препарата Дарилия, его прием необходимо прекратить немедленно. Однако результаты эпидемиологических исследований не указывают на повышение риска появления врожденных пороков у детей, рожденных женщинами, которые принимали пероральные контрацептивы до беременности, так же, как и на существование тератогенного действия при непреднамеренном приеме пероральных контрацептивов в течение беременности.

В исследованиях на животных были обнаружены побочные эффекты в период беременности и лактации (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

Основываясь на этих данных, нельзя исключить побочных эффектов, связанных с гормональным воздействием объединенных действующих веществ. Однако общий опыт применения КПК во время беременности не свидетельствует о существующем нежелательном воздействии у человека.

Известны данные по применению препарата Дарилия во время беременности слишком ограничены для того, чтобы можно было сделать выводы относительно негативного влияния препарата Дарилия на течение беременности, здоровье плода или новорожденного. В настоящее время нет никаких соответствующих эпидемиологических данных. При восстановлении применения препарата Дарилия следует учитывать повышение риска развития ВТЭ в послеродовом периоде (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

### Период кормления грудью.

КПК могут влиять на кормление грудью, поскольку под их влиянием может уменьшаться количество грудного молока, а также изменяться его состав.

Несмотря на это, КПК не рекомендуется принимать в период кормления грудью.

Небольшие количества контрацептивных стероидов и/или их метаболиты могут проникать в грудное молоко во время применения КПК. Эти количества могут повлиять на ребенка.

### Фертильность.

Препарат Дарилия показан для предотвращения беременности. Информацию по восстановлению фертильности см. в разделе «Фармакологические свойства».

### **Способ применения и дозы**

В одной блистерной упаковке содержится 28 таблеток (24 + 4): 24 таблетки белого или почти белого цвета (активные таблетки) и 4 таблетки зеленого цвета (таблетки плацебо -неактивни).

#### *Как принимать препарат Дарилия (24 + 4)*

Таблетки необходимо принимать каждый день примерно в одно и то же время, в случае необходимости запивая небольшим количеством жидкости, в последовательности, указанной на блистерной упаковке. Перерывов между приемом таблеток быть не должно. Необходимо принимать по 1 таблетке в сутки в течение 28 дней подряд. Прием таблеток из каждой следующей упаковки следует начинать после приема последней таблетки из предыдущей упаковки. Менструальноподобное кровотечение обычно наступает на 2-3-й день после начала приема таблеток плацебо (таблетки зеленого цвета в последнем ряду) и не обязательно заканчивается до начала приема таблеток из новой упаковки.

#### *Как начать прием препарата Дарилия (24 + 4)*

*Если гормональные контрацептивы в предыдущий период (прошлый месяц) не применяли.* Прием таблеток следует начинать в первый день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения).

*Переход с другого гормонального контрацептива (таблетки, вагинальное кольцо или трансдермальный пластырь).* Женщина должна начать прием препарата Дарилия на следующий день после привычной перерыва или после приема последней неактивной таблетки предыдущего комбинированного гормонального контрацептива (КГК). При переходе с вагинального кольца или трансдермального пластыря прием таблеток Дарилия желательно начинать в день удаления предыдущего средства, но не позднее дня, запланированного применения вагинального кольца или трансдермального пластыря.

Переход с метода, который базируется на применении только прогестагена (мини-пили, инъекции, имплантаты) или внутриматочной системы с

прогестагена (ВМС). Можно начать прием препарата Дарилия 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 I триместре беременности.* Применение препарата следует начать немедленно в тот же день после операции. В таком случае нет необходимости применять дополнительные средства контрацепции.

*После родов или аборта во II триместре беременности.* Если женщина кормит грудью - см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью».

Необходимо начинать прием препарата Дарилия с 21-28-го дня после родов или аборта во II триместре беременности. Если женщина позже начинает прием таблеток, следует рекомендовать дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если половой акт уже состоялся, то перед началом применения КГК необходимо исключить беременность или дождаться первой менструации.

*Пропуск приема.*

На пропуск приема зеленой таблетки плацебо из 4-го ряда можно не учитывать. Однако ее надо выбросить, чтобы избежать случайного удлинения плацебо-фазы. Указания, приводимые ниже, касаются только пропуска активных таблеток белого цвета.

Если опоздание в приеме таблетки не превышает 24 ч, противозачаточное действие препарата не снижается. Пропущенную таблетку надо принять сразу, как только вспомнили об этом. Следующую таблетку из этой упаковки следует принимать в обычное время.

Если опоздание с приемом пропущенной таблетки превышает 24 часа, контрацепции может уменьшиться. В таком случае необходимо руководствоваться двумя основными правилами:

1. Рекомендуемая перерыв в приеме гормональных таблеток составляет 4 дня; прием препарата нельзя прерывать более чем на 7 дней.
2. Адекватное угнетение системы гипоталамус-гипофиз-яичники достигается при непрерывном приеме таблеток в течение 7 дней.

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

#### *Дни 1-7*

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого она продолжает принимать таблетки в обычное время. Кроме того, в течение следующих 7 дней необходимо использовать барьерный метод контрацепции, например презерватив. Если в предыдущие 7 дней состоялся половой акт, следует учитывать возможность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе этот пропуск к фазе таблеток плацебо, тем выше риск беременности.

#### *Дни 8-14*

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого она продолжает принимать таблетки в обычное время. Если женщина правильно принимала таблетки в течение 7 дней перед пропуском нет необходимости применять дополнительные противозачаточные средства. В противном случае или при пропуске более одной таблетки рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение 7 дней.

#### *Дни 15-24*

Вероятность снижения контрацептивного эффекта значительная из-за приближения фазы таблеток плацебо. Однако при соблюдении схемы приема таблеток можно избежать снижения контрацептивной защиты. Если придерживаться одного из следующих вариантов, то не возникнет необходимости применять дополнительные контрацептивные средства при условии правильного приема таблеток в течение 7 дней до пропуска. В противном случае рекомендуется придерживаться первого из указанных ниже вариантов и использовать дополнительные методы контрацепции в течение следующих 7 дней.

1. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого она продолжает принимать таблетки в обычное время, пока активные таблетки не закончатся, но 4 таблетки плацебо принимать не следует, нужно сразу начать прием таблеток из следующей блистерной упаковки. Маловероятно, что у женщины начнется менструальноподобное кровотечение до окончания приема таблеток из второй упаковки, хотя при

приеме таблеток могут наблюдаться кровянистые выделения или прорывное кровотечение.

2. Можно также посоветовать прекратить прием активных таблеток из текущей блистерной упаковки. Вместо активных таблеток следует принять таблетки плацебо из последнего ряда в течение 4 дней, включая дни пропуска таблеток, а затем начать прием таблеток из следующей блистерной упаковки.

Если женщина пропустила прием таблеток и у нее отсутствует менструальноподобное кровотечение во время первого привычной перерыва в приеме препарата, следует рассмотреть вероятность беременности.

*Рекомендации в случае нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.*

В случае тяжелых нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея) возможно неполное всасывание препарата. В таком случае следует применять дополнительные средства контрацепции. Если в течение 3-4 часов после приема активной таблетки возникла рвота, необходимо как можно быстрее принять новую таблетку (из другой упаковки), которая заменит предыдущую. Новую таблетку необходимо принять в течение 24 часов после привычного времени приема. Если прошло более 24 часов, необходимо соблюдать правила приема препарата, указанных в разделе «Пропуск приема таблетки». Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема препарата, ей необходимо принять дополнительную (ые) таблетку (и) из другой упаковки.

*Как сместить время возникновения кровотечения «отмены».* Чтобы задержать день начала менструации, женщине следует пропустить прием таблеток плацебо и начать прием активных таблеток Дарилия из новой упаковки. При желании срок приема можно продолжить вплоть до окончания второй упаковки. При этом могут наблюдаться прорывные кровотечения или кровянистые выделения. Регулярное применение препарата Дарилия восстанавливается после приема фазы таблеток плацебо.

Чтобы сместить наступление менструации на другой день недели, рекомендуется сократить фазу плацебо на желаемое количество дней. Следует отметить, что чем короче будет перерыв, тем выше вероятность отсутствия менструальноподобного кровотечения и высокий риск возникновения прорывного кровотечения или кровянистых выделений в течение периода приема таблеток из следующей упаковки (как в случае задержки наступления менструации).

Подготовка к использованию полосы недельного календаря-стикера

Для того, чтобы помочь пациентке следить за приемом таблеток, в упаковку вложен недельный календарь-стикер, на котором обозначены 7 дней недели.

ð	Пн.	Вт.	Ср.	Чт.	Птн.	Сб.	Вс.
ð	Вт.	Ср.	Чт.	Птн.	Сб.	Вс.	Пн.
ð	Сер.	Чт.	Птн.	Сб.	Вс.	Пн.	Вт.
ð	Чт.	Птн.	Сб.	Вс.	Пн.	Вт.	Ср.
ð	Птн.	Сб.	Вс.	Пн.	Вт.	Ср.	Чт.
ð	Сб.	Вс.	Пн.	Вт.	Ср.	Чт.	Птн.
ð	Вс.	Пн.	Вт.	Ср.	Чт.	Птн.	Сб.

Женщина должна выбрать самоклеющуюся полоску календаря, обозначения на которой начинается со дня недели, когда она начинает принимать таблетки. Например, если она начинает принимать таблетки в среду, выбирает наклейку-полоску, которая начинается с обозначения «Ср.» («Среда»).

Приложить символ «ð» на полоске к тому же символу в блистерной упаковке и приклеить полоску на блистер на место обведено линией. Каждый день недели будет обозначено параллельно линии расположения таблеток в блистерной упаковке. Таким образом можно видеть, в какой день недели женщина принимает таблетку. Необходимо принимать таблетки в последовательности, указанной на блистерной упаковке, пока не будут приняты все 28 таблеток.

В течение 4 дней, когда женщина принимает зеленые таблетки плацебо, должна начаться менструальноподобное кровотечение. Она, как правило, начинается на 2-й или 3-й день после приема последней белой активной таблетки Дарилия.

После того, как женщина приняла последнюю зеленую таблетку, необходимо начать прием таблеток из новой блистерной упаковки и применять следующую полоску семидневного календаря-стикера, несмотря на то, закончились кровотечение отмены, или нет.

Это означает, что женщина начнет применение каждой полоски недельного календаря в тот же день недели и кровотечение отмены будет происходить в те же дни каждого месяца.

## **Дети**

Препарат показан для применения по назначению врача только после наступления устойчивых менструаций.

## **Передозировка**

До сих пор нет никаких данных о передозировке препарата Дарилия.

На основании общих данных о применении КПК выделяют такие симптомы, которые могут наблюдаться при передозировке: тошнота, рвота, кровотечение отмены. Кровотечение отмены может наблюдаться у девушек даже до наступления менархе в случае непреднамеренного применения лекарственного средства. Никаких антидотов не существует, лечение должно быть симптоматическим.

### Побочные реакции

Самые серьезные побочные эффекты, связанные с применением КПК, описанные в разделе «Особенности применения».

При одновременном применении дроспиренона и этинилэстрадиола сообщалось о следующих побочных реакциях:

Система органов	Частота возникновения побочных реакций			
	Частые ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Нечастые ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Одиночные ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ )	Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания			Кандидоз	
Со стороны кровеносной и лимфатической системы			Анемия, тромбоцитемия	
Со стороны иммунной системы			Аллергические реакции	Гиперчувствительность
Со стороны эндокринной системы			Эндокринные расстройства	
Со стороны обмена веществ и питания			Повышенный аппетит, анорексия, гиперкалиемия, гипонатриемия	

Со стороны психики	Эмоциональная лабильность	Депрессия, нервозность, сонливость	Аноргазмия, бессонница	
Со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение, парестезии	Вертиго, тремор	
Со стороны органов зрения			Конъюнктивит, синдром сухого глаза, нарушение зрения	
Со стороны сердца			Тахикардия	
Со стороны сосудов		Мигрень, варикозное расширение вен, артериальная гипертензия	Флебит, сосудистые расстройства, носовое кровотечение, обморок, венозная тромбоэмболия (ВТЭ), артериальная тромбоэмболия (АТЕ)	
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Боль в животе, рвота, диспепсия, метеоризм, гастрит, диарея	Вздутие живота, желудочно-кишечные расстройства, чувство переполнения желудочно-кишечного тракта, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, кандидоз ротовой полости, запор, сухость во рту	

Со стороны печени и желчевыводящих путей			Боль в желчном пузыре, холецистит	
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Акне, зуд, высыпания	Хлоазма, экзема, алопеция, угревая дерматит, сухость кожи, узловатая эритема, гипертрихоз, нарушение со стороны кожи, стрии, контактный дерматит, фотодерматит, «узлы» на коже	Мультифокальная эритема
Со стороны костно-мышечной системы 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, маточное/вагинальное кровотечение *, выделения из гениталий, приливы, вагинит, нарушение менструального цикла, дисменорея, гипоменорея, меноррагия, сухость влагалища, сомнительный мазок по Папаниколау, снижение либидо	Диспареуния, вульвовагинит, посткоитальная кровотечение, кровотечение отмены, киста молочной железы, гиперплазия молочной железы, новообразования молочной железы, полип шейки матки, атрофия эндометрия, киста яичника, увеличение матки	
Общие расстройства		Астения, повышенная потливость, отек (генерализованный, периферический отек и отек лица)	Недомогание	
Исследование		Увеличение массы тела	Уменьшение массы тела	

\* Нерегулярность менструаций обычно проходит при продолжении применения препарата.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

У женщин, принимавших КГК, наблюдался повышенный риск развития артериальных или венозных тромботических/тромбоэмболических осложнений, в том числе инфаркта миокарда, инсульта, транзиторных ишемических атак, венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии. Более подробная информация указана в разделе «Особенности применения».

Нижеприведенные серьезные побочные реакции были зарегистрированы у женщин, принимающих противозачаточные средства (см. Раздел «Особенности

применения»):

- венозные тромбэмболические расстройства;
- артериальные тромбэмболические расстройства;
- артериальная гипертензия;
- опухоли печени;
- появление или ухудшение состояний, связь которых с приемом КПК не выяснен окончательно: болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, эпилепсия, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, герпес беременных, хорея Сиденгама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха;
- хлоазмы;
- острые или хронические нарушения функции печени, которые могут потребовать отмены применения КПК к нормализации показателей функции печени;
- у женщин с наследственной предрасположенностью к ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека.

Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, принимающих КОК, несколько повышена. 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 КПК, является незначительным по уровню общего риска рака молочной железы. Взаимосвязь с применением КПК неизвестен. Подробную информацию см. в разделах "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 побочные реакции

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

**Срок годности**

2 года.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 28 (24 + 4) таблеток в блистере, по 1 (24 + 4) блистера в картонной упаковке. В картонную упаковку вложено плоский картонный футляр для хранения блистера и недельный календарь-стикер.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ОАО «Гедеон Рихтер».

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

Н-1103, Будапешт, ул. Демреи, 19-21, Венгрия.

**Источник инструкции**

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