

## **Состав**

*действующие вещества:* дроспиренон; этинилэстрадиол;

1 таблетка розового цвета содержит этинилэстрадиола 0,02 мг и дроспиренона 3 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, крахмал кукурузный; повидон, натрия кроскармеллоза; полисорбат 80 магния стеарат;

*пленочная оболочка:* Опадрай II Розовый, что содержит спирт поливиниловый, титана диоксид (E 171), макрогол, тальк, железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172), железа оксид черный (E172);

1 таблетка плацебо белого цвета содержит;

*вспомогательные вещества:* лактоза, повидон, магния стеарат;

*пленочная оболочка:* Опадрай II белый, содержащий: спирт поливиниловый, титана диоксид (E 171), макрогол, тальк.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, и таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета (плацебо).

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половой сферы. 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 препарата Дифенда базируется на взаимодействии разных факторов, важнейшими из которых является подавление овуляции и изменение цервикальной секреции.

В процессе трициклового 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.

Препарат Дифенда - это комбинированный оральный 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 Дифенда приводят к умеренному антиминералокортикоидному воздействию.

Было проведено два многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследования для оценки эффективности и безопасности применения препарата Дифенда женщинам 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 половыми стероидами (ГСПС) и кортикоидсвязывающим глобулином (ГОК). Только 3-5% его общего количества в сыворотке крови имеющиеся 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 нарушениями 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) по сравнению 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 нарушениями 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 по 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. Итак, 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.

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 желудочно-кишечном тракте 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 глюкуроонидами 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 почти не выводится в неизменном 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 видоспецифического эмбриотоксического и фетотоксического воздействия. При экспозиции, превышающей таковую у пользователей препарата Дифенда, 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 следующих состояний. В случае если любой из этих состояний возникает впервые во время применения КГК, прием препарата следует немедленно прекратить.

- Наличие или риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ):
  - ВТЭ в настоящее время, в частности вследствие терапии антикоагулянтами или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА))
  - известна наследственная или приобретенная склонность к ВТЭ, такая как резистентность к активированному протеину С (в том числе

- мутация фактора V Лейдена), дефицит антитромбина-III, дефицит протеина C, дефицит протеина S;
- большие оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией (см. раздел «Особенности применения»);
  - высокий риск ВТЭ из-за наличия множественных факторов риска (см. раздел «Особенности применения»).
  - Наличие или риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЕ):
    - наличие АТЕ в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или наличие продромальных симптомов (например, стенокардия);
    - нарушение мозгового кровообращения в настоящее время или в анамнезе, наличие продромальных симптомов (например, транзиторная ишемическая атака (ТИА))
    - известная наследственная или приобретенная склонность к АТЕ, такая как гипергомоцистеинемия и антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипинам, волчаночный антикоагулянт)
    - мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе
    - высокий риск АТЕ из-за наличия множественных факторов риска (см. раздел «Особенности применения») или из-за наличия одного серьезного фактора риска, такого как:
      - сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
      - тяжелая артериальная гипертензия;
      - тяжелая дислиппротеинемия.
  - 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 (доброкачественных или злокачественных).
  - Известные или предполагаемые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочных желез), зависящие от половых гормонов.
  - Вагинальное кровотечение неясной этиологии.  
Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из компонентов препарата.

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

Следует ознакомиться с информацией о лекарственном средстве, применяемого одновременно, для выявления потенциальных взаимодействий.

- Влияние других лекарственных средств на препарат Дифенда

Взаимодействия возможны с лекарственными средствами, которые индуцируют микросомальные ферменты. Это приводит к увеличению клиренса половых гормонов, что вызывает изменения характера менструального кровотечения и/или снижению 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, повинны временно использовать барьерный метод или другой метод контрацепции дополнительно к комбинированному оральному контрацептиву (КОК). Барьерный метод следует использовать 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 КОК с упаковки, то прием таблеток из следующей упаковки КОК следует начать сразу после предыдущей без привычного интервала без применения таблеток.

### *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 КОК (снижение эффективности КОК 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 КОК*

При одновременном применении с КОК большое количество комбинаций ингибиторов протеазы ВИЧ и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, включая комбинации с ингибиторами вируса гепатита С (ВГС), могут повышать или снижать концентрацию 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 КОК (ингибиторы ферментов)*

Клиническая значимость потенциального взаимодействия с ингибиторами ферментов остается невыясненной.

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

В исследовании многократных доз комбинации дроспиренон (3 мг/сут)/этинилэстрадиол (0,02 мг/сут) и сильного ингибитора СYP3A4 кетоконазола, что применялся одновременно в течение 10 дней увеличивалось значение AUC (0-24h) дроспиренона и этинилэстрадиола в 2,7 и 1,4 раза соответственно.

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 КГК, содержащий 0,035 мг этинилэстрадиола.

- Влияние Дифенда на другие лекарственные средства

КОК могут влиять на метаболизм некоторых действующих веществ. Соответственно, концентрации в плазме крови и в тканях могут или повышаться (например, циклоспорин) или снижаться (например, ламотриджин).

На основании исследований взаимодействия *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 вызывает слабое (например, теofilлин) 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 препаратов (НПВП) не показало значимого влияния на уровень калия в сыворотке крови. Однако одновременное применение Дифенда и антагонистов альдостерона или калийсберегающих диуретиков не исследовался. В этом случае уровень калия в сыворотке крови нужно исследовать в течение первого цикла лечения (см. Также раздел «Особенности применения»).

### *Лабораторные анализы*

Применение контрацептивных стероидов может влиять на результаты некоторых лабораторных анализов, таких как биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, на концентрацию в плазме транспортных белков, таких как глобулин, связывающий кортикостероиды, на концентрацию в плазме крови фракций липидов/липопротеинов, на показатели углеводного обмена, коагуляции и фибринолиза. Обычно такие изменения находятся в пределах нормы. Дроспиренон увеличивает активность ренина и альдостерона в плазме крови, индуцированной его умеренной антиминералокортикоидной активностью.

## **Особенности применения**

Решение о назначении препарата Дифенда следует принимать с учетом индивидуальных факторов риска женщины, которые существуют на данный момент, в том числе факторов риска развития ВТЭ, а также риска ВТЭ, связанного с приемом препарата Дифенда по сравнению с другими КГК (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### ***Предупреждение***

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

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 Дифенда.

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).

- Циркуляторные расстройства

### ***Риск развития ВТЭ***

Применение любых КГК повышает риск развития ВТЭ у женщин, их применяют, по сравнению с теми, которые их не применяют. Препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциируются с более низким риском ВТЭ. Применение других лекарственных средств, таких как Дифенда, может приводить к повышению риска вдвое. Решение о применении препаратов, кроме имеющих низкий риск развития ВТЭ, следует принимать только после обсуждения с женщиной. Необходимо убедиться, что она осознает риск развития ВТЭ, ассоциированный с применением препарата Дифенда, 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 КГК после перерыва в 4 недели или дольше.

### **Факторы риска развития ВТЭ**

Риск развития венозных тромбозомболических осложнений у женщин, применяющих КГК, может быть значительно выше при наличии дополнительных факторов риска, особенно множественных (см. Таблицу 1).

Применение препарата Дифенда 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 учитывать общий риск развития ВТЭ. Если соотношение польза/риск неблагоприятное, не следует назначать КГК (см. Раздел «Противопоказания»).

Таблица 1. Факторы риска развития ВТЭ

<b>Фактор риска</b>	<b>Примечание</b>
---------------------	-------------------

<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, 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 использовать другие методы контрацепции.</p> <p>Следует рассмотреть целесообразность антитромботической терапии, если применение препарата Дифенда не было прекращено предварительно.</p>
<p>Семейный анамнез (ВТЭ у кого-то из родственников или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например в возрасте до 50 лет).</p>	<p>При наличии наследственной предрасположенности перед применением любых КГК 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 тромбоза 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 (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА))***

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 АТЕ***

По данным эпидемиологических исследований применения каких-либо КГК ассоциируется с повышенным риском АТЕ (инфаркт миокарда) или цереброваскулярные событий (ТИА, 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 препарата Дифенда 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 учитывать общий риск. Если соотношение польза/риск неблагоприятное, 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 пользуются КГК, рекомендуется воздерживаться от курения. Женщинам в возрасте от 35 лет, которые продолжают курить, настоятельно рекомендуется использовать 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 (АТЕ у кого из родственников или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например в возрасте до 50 лет)	При наличии наследственной предрасположенности перед применением любых КГК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом.
Мигрень	Рост частоты или тяжести мигрени во время применения КГК (могут быть продромальные состояния перед развитием цереброваскулярных событий) может стать причиной немедленного прекращения приема КГК.

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

### ***Симптомы АТЕ***

Женщинам следует посоветовать в случае появления нижеуказанных 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 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; необычная 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 (ОР = 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 применял 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 препарата Дифенда является антагонистом альдостерона с калийсберегающими свойствами. В большинстве случаев применения не ожидается повышение уровня калия. В процессе клинических исследований у некоторых пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью и одновременным применением калийсберегающих лекарственных средств уровень калия в сыворотке крови несколько, но не существенно, повышался при применении дрoспиренона. Поэтому рекомендуется контроль уровня калия во время первого цикла лечения пациенткам 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 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, которые принимают КОК, следует прекратить их применение. В случае необходимости применения 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, хорея 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.

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.

1 таблетка розового цвета препарата содержит 44 мг лактозы, 1 таблетка белого цвета содержит 22 мг лактозы. При наличии редких наследственных состояний



непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы, в случае пребывания на безлактозной диете следует учитывать указанное количество лактозы.

### Консультации/медицинское обследование

Перед началом или возобновлением приема препарата Дифенда 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 препарата Дифенда по сравнению с таковым при применении других КГК, по симптомов 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 провести 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**

Исследований влияния на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводили. Что касается женщин, принимающих КОК, не сообщалось о влиянии на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами.

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

Беременность. Препарат противопоказан к применению в период беременности.

В случае возникновения беременности во время применения препарата Дифенда 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 Дифенда на течение беременности, здоровье плода и новорожденного.

До сих пор нет никаких соответствующих эпидемиологических данных.

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

Период 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 и могут повлиять на ребенка.

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

## **Способ применения и дозы**

Применяют внутрь.

### *Дозировка*

#### *Как применять препарат Дифенда*

Таблетки следует принимать ежедневно согласно порядку, указанному на упаковке, примерно в одно и то же время, запивая при необходимости небольшим количеством жидкости. Таблетки применять непрерывно. Препарат принимать по 1 таблетке / сут в течение 28 дней подряд. Прием таблеток из каждой следующей упаковки следует начинать на следующий день после окончания предыдущей упаковки. Обычно кровотечение отмены начинается на 2-3-й день после начала приема таблеток плацебо (последний ряд) и может не закончиться до начала приема таблеток из следующей упаковки.

#### *Начало применения препарата Дифенда*

- Гормональных контрацептивов в предыдущий период (прошлый месяц) не применялись

Прием таблеток следует начинать в 1-й день естественного цикла (т.е. в 1-й день менструального кровотечения).

- Переход с другой КОК, вагинального кольца или трансдермального пластыря.

Желательно начать прием таблеток препарата Дифенда следующий день после приема последней гормональной таблетки предыдущего КОК, но не позднее следующего дня после перерыва в приеме таблеток или после приема таблеток плацебо предыдущего КОК. В случае применения контрацептивного вагинального кольца или трансдермального пластыря следует начать прием препарата Дифенда 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, импланты) или внутриматочной системы с прогестагеном.

Можно начать прием препарата Дифенда в любой день после прекращения приема «мини-пили» (в случае импланта 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 препарата Дифенда сразу. В таком случае нет необходимости применять дополнительные средства контрацепции.

- После родов или аборта во втором триместре.

Рекомендуется начинать прием препарата Дифенда 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.

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

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

Пропуском в приеме таблеток плацебо из последнего (4-го) ряда можно пренебречь. Однако их следует исключить из упаковки, чтобы избежать непреднамеренного удлинения фазы применения плацебо. Нижеприведенные указания касаются только пропущенных активных таблеток, содержащих действующие вещества.

Если опоздание в приеме 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 забытой таблетки превышает 24 часа, контрацептивная защита может снизиться. В таком случае можно руководствоваться двумя основными правилами:

1. рекомендованным является перерыв в приеме гормоновмисни таблеток, которая длится 4 дня, перерыв в приеме таблеток никогда не может превышать 7 дней
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 продолжать 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 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 2 таблетки одновременно. После этого продолжать 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 пропущена более 1 таблетка, рекомендуется использовать дополнительные методы контрацепции в течение 7 дней.

- день 15-24

Риск снижения надежности возрастает при приближении периода применения таблеток плацебо. Однако при соблюдении схемы приема таблеток можно избежать снижения контрацептивной защиты. Если придерживаться одного из нижеследующих вариантов, 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 вариантов и использовать дополнительные методы контрацепции в следующие 7 дней.

1. Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять 2 таблетки одновременно. После этого продолжать принимать таблетки в обычное время до окончания применения активных таблеток. 4 таблетками плацебо из последнего ряда необходимо пренебречь. Таблетки из следующей упаковки следует начать принимать сразу же после применения последней активной таблетки. Маловероятно, что кровотечение отмены начнется до окончания приема всех активных таблеток из второй упаковки, хотя во время приема таблеток могут наблюдаться кровянистые выделения или прорывное кровотечение.
2. Можно также прекратить прием активных таблеток из текущей упаковки. Затем следует принимать таблетки плацебо из последнего ряда в течение 4 дней, включая дни пропуска таблеток; прием таблеток следует начать со следующей упаковки.

Если после пропуска в приеме таблеток отсутствует ожидаемая кровотечение отмены в течение первой нормальной перерыва в приеме препарата, то возможна беременность.

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

При тяжелых нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта (например, рвота или диарея) возможно неполное всасывание препарата. В таком случае следует применять дополнительные средства контрацепции. Если рвота началось в течение 3-4 часов после приема активной таблетки, как можно скорее необходимо принять новую (заместительную) таблетку. Следующую таблетку, если возможно, следует принять в течение 24 часов в рамках режима обычного приема. Если прошло более 24 часов, приемлемой является рекомендация, приведенная выше в разделе «Способ применения и дозы» подпункт «Что делать в случае пропуска приема таблетки». Если женщина не хочет менять свой график приема таблеток, ее необходимо принять дополнительную таблетку (и) с последующей упаковки.

#### *Как отсрочить наступление кровотечения отмены*

Чтобы задержать период наступления кровотечения отмены, следует продолжать принимать таблетки препарата Дифенда из новой упаковки и не принимать таблетки плацебо из текущей упаковки. Если есть желание, срок приема можно продолжить вплоть до окончания активных таблеток из второй упаковки. При этом могут наблюдаться прорывные кровотечения или

кровянистые выделения. Обычно прием препарата Дифенда восстанавливают после приема таблеток плацебо.

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

## **Дети**

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

## **Передозировка**

До сих пор нет никаких данных клинических исследований относительно передозировки таблеток препарата Дифенда. На основании общего опыта применения комбинированных оральных контрацептивов при передозировке может наблюдаться тошнота, рвота, у молодых девушек - влагалищное кровотечение. Специального антидота не существует, лечение должно быть симптоматическим.

## **Побочные реакции**

По серьезных побочных реакций у пациенток, принимающих КОК, см. также раздел «Особенности применения». Нижеприведенные побочные реакции наблюдались при применении препарата Дифенда (см. Таблицу 3).

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 процессе клинических исследований препарата Дифенда как орального 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> та &lt;1/10)</b>	<b>Нечасто (<math>\geq 1/1000</math> та &lt;1/100)</b>	<b>Редко (<math>\geq 1/10000</math> та &lt;1/1000)</b>	<b>Частота неизвестна (Невозможно оценить имеющиеся данные)</b>
Инфекции и инвазии			Кандидоз	
Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы			Анемия, тромбоцитемия	
Со стороны иммунной системы			Аллергические реакции	Повышенная чувствительность
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	
Со стороны нервной системы	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, ВТЭ, 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, высыпания	Хлоазма, экзема, алопеция, акнеформный дерматит, сухость кожи, узловатая эритема, гипертрихоз, нарушения со стороны кожи, растяжки, контактный дерматит, фоточувствительный дерматит, нодулярная кожа	Мультиформная 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, ТИА, 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, хорез Сиденхама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха;
- хлоазма;
- острые или хронические нарушения функции печени, которые могут потребовать отмены КОК, пока показатели функции печени не нормы;
- 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 неизвестен. 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 реакции*

Сообщение о подозреваемых побочных 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 побочных реакции.

**Срок годности**

3 года.

**Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 28 таблеток, покрытых оболочкой, в упаковке (24 таблетки розового и 4 таблетки плацебо белого цвета); по 1 блистеру вместе со стикером с нанесенными днями недели в картонной пачке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Лабораториос Леон Фарма С.А.

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

С/Ла Валлин с/н, полигоны Индастриал Наватеджера, Виллаквиламбре, 24008  
Леон, Испания.  
Proizvoditel'.

**Источник инструкции**

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