

## **Состав**

*действующие вещества:* этинилэстрадиол, дроспиренон;

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

1 таблетка плацебо белого цвета не содержит активных веществ;

*вспомогательные вещества:*

1 активная таблетка содержит лактоза, крахмал кукурузный, мальтодекстрин, магния стеарат, Opadry 10A240000 розовый (гипромеллоза, тальк, титана диоксид (E 171), полисорбат 80, железа оксид красный (E172)).

1 таблетка плацебо содержит лактоза, крахмал кукурузный, мальтодекстрин, магния стеарат, белая смесь для пленочного покрытия (гипромеллоза, лактоза, титана диоксид (E 171), макрогол 4000, натрия)).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

*Основные физико-химические свойства:* активные таблетки: круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета без дефектов покрытия; таблетки плацебо: круглые таблетки с двусторонним тиснением в виде овала покрытые пленочной оболочкой белого цвета без дефектов покрытия.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половой сферы. Гормональные контрацептивы для системного применения.

Прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации. Дроспиренон и этинилэстрадиол.

Код АТХ G03A A12.

## **Фармакодинамика**

Индекс Перля контрацептивных неудач для препарата: 0,41 (верхний двусторонний 95% доверительный интервал (ДИ) 0,85).

Общий индекс Перля (контрацептивные неудачи + ошибки со стороны пациенток) для препарата: 0,80 (верхний двусторонний 95% доверительный интервал (ДИ): 1,30).

Дроспифем® 20 - комбинированный оральный контрацептив, содержащий этинилэстрадиол и дроспиренон. В терапевтических дозах дроспиренон проявляет антианδροгенные и умеренные антиминералокортикоидные свойства. Он не имеет эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активности. Итак, дроспиренон имеет схожий фармакологический профиль с естественным прогестероном.

Противозачаточное действие препарата основано на взаимодействии различных факторов, важнейшими из которых является подавление овуляции и изменение цервикальной секреции.

Согласно данным клинических исследований умеренные антиминералокортикоидные свойства лекарственного средства Дроспифем® 20 приводят к умеренному антиминералокортикоидному воздействию.

В ходе три-циклического 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.

В двух многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях изучали эффективность и безопасность применения комбинации дроспиренона и этинилэстрадиола в качестве терапии *acne vulgaris* средней тяжести.

После 6 месяцев терапии комбинация дроспиренона и этинилэстрадиола по сравнению с плацебо продемонстрировала статистически значимое большее уменьшение количества воспалительных поражений кожи на 15,6% (49,3% против 33,7%), невоспалительных поражений - на 18,5% (40,6% против 22,1%) и общего количества поражений (высыпаний) - на 16,5% (44,6% против 28,1%). Кроме того, в группе активной терапии был зарегистрирован больший процент женщин, имевших чистую или почти чистую кожу по шкале ISGA (Investigator's Stated Global Assessment).

## **Фармакокинетика**

### Дроспиренон

Всасывания. При пероральном приеме дроспиренон быстро и почти полностью всасывается. Максимальная концентрация в сыворотке - 38 нг/мл - достигается через 1-2 ч после однократного приема. Биодоступность составляет 76-85%. Одновременный прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

Распределение. После приема концентрация в сыворотке крови дроспиренона снижается со средним конечным периодом полувыведения около 31 часов. Дроспиренон связывается с альбумином, при этом не соединяясь с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и кортикоидсвязывающим глобулином (КЗГ). Только 3-5% его общего количества в сыворотке присутствуют в свободном состоянии. Вызванное этинилэстрадиола повышение ГСПС не влияет на связывание дроспиренона с протеинами сыворотки крови. Средний объем распределения дроспиренона составляет  $3,7 \pm 1,2$  л/кг.

Метаболизм. Дроспиренон в значительной мере метаболизируется после перорального применения. Главными метаболитами в плазме являются кислотные формы дроспиренона, который вследствие раскрытия 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.

Вывод. 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 составляет примерно 40 часов.

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

### *Отдельные категории пациенток:*

- с нарушением функции почек равновесная концентрация дроспиренона в сыворотке у женщин с почечной недостаточностью легкой степени тяжести

(клиренс креатинина 50-80 мл/мин) была сравнима с этим показателем у женщин с нормальной функцией почек (клиренс креатинина более 80 мл/мин). Уровень дроспиренона в сыворотке 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 у 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

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

### Этинилэстрадиол

Всасывания. Этинилэстрадиол после перорального применения быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в сыворотке крови, равная 33 пг/мл, достигается в течение 1-2 ч после однократного приема.

Биодоступность вследствие пресистемной конъюгации и метаболизма при первом прохождении через печень составляет около 60%. Одновременный прием пищи снижает биодоступность этинилэстрадиола примерно у 25% испытуемых, при неизменной биодоступности у остальных.

Распределение. Уровни этинилэстрадиола в сыворотке уменьшаются двухфазно, терминальная фаза с периодом полувыведения - около 24 часов.

Этинилэстрадиол прочно, но неспецифически связывается с альбумином (примерно 98,5%) и индуцирует повышение концентрации ГСПС и КЗГ в сыворотке крови. Объем распределения - около 5 л/кг.

Метаболизм. Этинилэстрадиол в значительной степени метаболизируется в желудочно-кишечном тракте и при первом прохождении через печень. Главным образом это происходит путем гидроксилирования ароматического кольца с образованием широкого спектра гидроксилированных 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 ингибитором CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2.

**Вывод.** Этинилэстрадиол практически 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 приема, когда сывороточный уровень этинилэстрадиола увеличивается в 2-2,3 раза.

#### *Этническая принадлежность*

Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике дроспиренона или этинилэстрадиола у женщин японской национальности и представительниц европеоидной расы.

#### *Доклинические данные по безопасности.*

В лабораторных животных эффекты дроспиренона и этинилэстрадиола были ограничены такими, ассоциировались с известной фармакологическим действием. В частности, исследования по выявлению репродуктивной токсичности у животных показали наличие Видоспецифические эмбриотоксического и фетотоксического воздействий. При экспозиции, превышающей таковую у пользователей препарата Дроспифем® 20, у некоторых видов животных наблюдали влияние на половую дифференциацию.

### **Показания**

Пероральная контрацепция.

Решение о назначении Дроспифем® 20 следует принимать с учетом индивидуальных факторах риска пациентки, в частности на факторы риска венозной тромбоемболии (ВТЭ). Также следует сравнивать риск ВТЭ при лечении Дроспифем® 20 с таким риском при лечении другими комбинированными гормональными контрацептивами (КГК) (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### **Противопоказания**

КГК не следует применять при наличии хотя бы одного из нижеперечисленных состояний. В случае если любой из этих состояний возникает впервые во время применения КГК, прием препарата следует немедленно прекратить.

- Наличие или риск развития венозной тромбоземболии (ВТЭ):
  - венозная тромбоземболия в настоящее время, в частности вследствие терапии антикоагулянтами или в анамнезе (например тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА))
  - наследственная или приобретенная склонность к венозной тромбоземболии, в частности резистентность к активированному протеину С (в том числе мутация фактора V Лейдена), дефицит антитромбина-III, дефицит протеина С, дефицит протеина S;
  - большие оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией (см. раздел «Особенности применения»);
  - высокий риск венозной тромбоземболии из-за наличия многочисленных факторов риска (см. раздел «Особенности применения»).
- Наличие или риск развития артериальной тромбоземболии (АТЕ):
  - наличие артериальной тромбоземболии 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))
  - наследственная или приобретенная склонность к артериальной тромбоземболии, в частности гипергомоцистеинемия и антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипинам, волчаночный антикоагулянт)
  - мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе
  - высокий риск артериальной тромбоземболии из-за наличия многочисленных 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 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 (доброкачественных или злокачественных).

- Или предполагаемые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочных желез), зависящие от половых гормонов.
- Вагинальное кровотечение неясной этиологии.
- Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).
- 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, применяли одновременно, для выявления потенциальных взаимодействий.

### Влияние других лекарственных средств на Дроспифем® 20

Взаимодействия возможны с лекарственными средствами, которые индуцируют микросомальные ферменты. Это может привести к увеличению клиренса половых гормонов, что, в свою очередь, может стать причиной наступления кровотечения прорыва и/или потере эффективности контрацептива.

### Терапия

Индукция энзимов может быть обнаружена уже 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 комбинированному оральному контрацептиву (КОК). Барьерный метод следует применять в течение всего срока сопутствующей терапии и еще в течение 28 дней после ее прекращения.

Если сопутствующая терапия продолжается и после применения последних активных таблеток КОК с упаковки, то таблетки из следующей упаковки КОК следует начать принимать сразу после окончания активных таблеток предыдущей упаковки, а приемом таблеток плацебо следует пренебречь.

### Долгосрочное лечение

Женщинам при долгосрочной терапии действующими веществами, которые индуцируют ферменты печени, рекомендуется применять барьерный или другой надежный 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; лекарственные средства, 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 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 нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

*Действующие вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов):*

Клиническая значимость потенциального взаимодействия с ингибиторами ферментов остается невыясненной.

Одновременное применение сильных ингибиторов CYP3A4 может повысить плазменные концентрации эстрогена или прогестина, или обоих компонентов.

В исследовании многократных доз комбинации дроспиренон (3 мг/сут)/этинилэстрадиол (0,02 мг/сут) с одновременным применением сильного ингибитора CYP3A4 кетоконазола в течение 10 дней значение AUC (0-24h) дроспиренона и этинилэстрадиола увеличивалось в 2,7 и 1,4 раза

соответственно.

При одновременном приеме эторикоксиба в дозе от 60 до 120 мг/сутки с комбинированным гормональным контрацептивом, содержащим 0,035 мг этинилэстрадиола, оказывалось повышение плазменных концентраций этинилэстрадиола в 1,4-1,6 раза соответственно.

*Влияние на другие лекарственные средства.* Оральные контрацептивы могут влиять на метаболизм других препаратов. Они могут изменять концентрацию действующих веществ в плазме и тканях: повышать (как, например, циклоспорин) и снижать (как, например, ламотриджин).

По данным известных исследований ингибирования и взаимодействия *in vivo*, проведенных с участием женщин-добровольцев, принимавших омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве индикаторов-субстраты, влияние дроспиренона в дозе 3 мг с другими лекарственными средствами, метаболизм которых происходит с участием цитохрома P450, маловероятно.

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

*Другие формы взаимодействия.* У пациенток с почечной недостаточностью одновременное применение дроспиренона и ингибиторов АПФ или нестероидных противовоспалительных средств не оказывает существенного влияния на уровень калия в сыворотке крови. Однако одновременное применение лекарственного средства Дроспифем® 20 и антагонистов альдостерона или калийсберегающих диуретиков не исследовалась. В этом случае необходимо исследование уровня калия в сыворотке крови в течение первого цикла приема препарата (см. Также раздел «Особенности применения»).

### *Лабораторные анализы*

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

### Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, с или без рибавирина, может увеличить риск повышения уровня АЛТ (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Таким образом, пациенты, которые принимают Дроспифем® 20 должны перейти на альтернативный способ контрацепции (например, прогестагены - только контрацепция или негормональные методы контрацепции), прежде чем начать лечение этой схеме комбинированных лекарственных средств. Лечение Дроспифем® 20 можно восстановить через 2 недели после окончания лечения этой схеме комбинированных лекарственных средств.

## **Особенности применения**

При наличии любого из указанных ниже состояний/факторов риска следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу от применения КПК в каждом отдельном случае. При обострении, усилении или возникновении любого из указанных ниже состояний или факторов риска рекомендуется обратиться к врачу, который может принять решение о прекращении приема препарата.

В случае подозреваемого или подтвержденной ВТЭ или АТЕ следует прекратить применение препарата. Если начато антикоагулянтную терапию, следует обеспечить альтернативную адекватную контрацепцию через тератогенное влияние антикоагулянтов (кумарины).

- Циркуляторные расстройства

**Венозная тромбоземболия (ВТЭ)** может развиваться при применении всех комбинированных пероральных контрацептивов, однако ее частота меньше, чем частота, связанная с беременностью (60 случаев на 100 000 беременностей). Лекарственные средства, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциируются с более низким риском ВТЭ. Применение других лекарственных средств, таких как Дроспифем® 20 может приводить к повышению риска вдвое. Решение о применении лекарственных средств, кроме тех, которые имеют низкий риск развития ВТЭ, следует принимать только после обсуждения с женщиной. Необходимо убедиться, что она осознает риск развития ВТЭ, ассоциированный с применением лекарственного средства Дроспифем® 20 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 КПК после перерыва в 4 недели или дольше.

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

Дроспифем® 20 противопоказан женщинам с сочетанием факторов риска, создают очень высокий риск венозного тромбоза (см. Раздел «Противопоказания»). Если женщина имеет более одного фактора риска, рост риска может быть больше, чем сумма рисков, ассоциированных с каждым отдельным фактором, поэтому следует принимать во внимание общий риск развития ВТЭ. Если соотношение польза/риск считается отрицательным, то КГК не следует назначать (см. Раздел «Противопоказания»).

#### Факторы риска развития ВТЭ

<b>Фактор риска</b>	<b>Примечание</b>
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м <sup>2</sup> ).	Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела.  Особенно требует внимания при наличии других факторов риска.
Длительная иммобилизация, большое оперативное вмешательство, операция на нижних конечностях или органах таза, нейрохирургические вмешательства или большая травма.  Примечание: временная иммобилизация, в том числе перелеты > 4 часов, также могут быть фактором риска развития ВТЭ, особенно у женщин с другими факторами риска.	Рекомендуется прекратить применение препарата (в случае планового оперативного вмешательства не менее чем за 4 недели) и не возобновлять применение ранее чем через 2 недели после полного восстановления двигательной активности. Во избежание нежелательной беременности следует применять другие методы контрацепции.  Следует рассмотреть целесообразность антитромботической терапии, если применение препарата не было предварительно прекращено.

Семейный анамнез (венозная тромбоэмболия в кого-то из родственников 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.
Возраст старше 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 в период беременности, особенно в течение 6 недель после родов (информацию о периоде беременности и кормления грудью см. В разделе «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)

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

Симптомами тромбоза глубоких вен (ТГВ) могут быть:

- односторонний 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 тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) могут быть:

- внезапная одышка невыясненной этиологии или учащенное дыхание;
- внезапный кашель, который может сопровождаться кровохарканьем;
- резкая боль в груди;
- тяжелое головокружение или вертиго;
- учащенное или нерегулярное сердцебиение.

Некоторые из вышеприведенных симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть интерпретированы неверно как проявления более распространенных и менее тяжелых состояний (например, как проявления респираторной инфекции).

Другими признаками окклюзии сосуда могут быть: внезапная боль в конечности, отек, острый живот и незначительный цианоз кожи конечностей.

Если окклюзия развивается в венах сетчатки, то симптомы могут варьироваться от безболезненного размывания зрения, которое может прогрессировать до потери зрения. Иногда потеря зрения развивается почти мгновенно.

Риск артериальной тромбоэмболии (АТЕ).

В эпидемиологических исследованиях установлена связь между применением КГК и увеличением риска артериальных тромбоэмболических осложнений (инфаркт миокарда) или риска нарушений мозгового кровообращения (например, преходящих ишемических атак, инсульта). Случаи артериальной тромбоэмболии могут быть летальными.

Факторы риска АТЕ

Риск артериальных тромбоэмболических осложнений или нарушений мозгового кровообращения в случае применения КГК растет у женщин с имеющимися факторами риска (см. Таблицу). Дроспифем® 20 противопоказан женщинам с одним серьезным или с сочетанием нескольких факторов риска АТЕ, которые создают очень высокий риск артериального тромбоза (см. Раздел «Пропоказания»). Если женщина имеет более одного фактора риска, рост риска может быть больше, чем сумма рисков, ассоциированных с каждым отдельным фактором, поэтому следует принимать во внимание общий риск. Если соотношение польза/риск является неблагоприятным, не следует назначать КГК (см. Раздел «Противопоказания»).

Факторы риска развития АТЕ

<b>Фактор риска</b>	<b>Примечание</b>
Возраст старше 35 лет.	
Курение.	Женщинам, которые пользуются КГК, рекомендуется воздерживаться от курения. Женщинам в возрасте от 35 лет, которые продолжают курить, настоятельно рекомендуется применять другой метод контрацепции.

Артериальная гипертензия.	
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м <sup>2</sup> ).	Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела. Особенно требует внимания при наличии у женщин других факторов риска.
Семейный анамнез (артериальная тромбоэмболия у кого из родственников или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например до 50 лет).	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 потребовать немедленного прекращения приема КГК.
Другие состояния, связанные с побочными эффектами со стороны сосудов.	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, недостатки клапанов сердца, фибрилляция предсердий, дислиппротеинемия и системная красная волчанка.

Известны очень редкие случаи тромбоза других кровеносных сосудов, например артерий и вен печени, почек, мезентериальных сосудов, сосудов головного мозга или сетчатки у женщин, применяющих комбинированные противозачаточные средства, но их связь с применением КГК не доказан.

### **Симптомы АТЕ**

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

Симптомами нарушения мозгового кровообращения 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.

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

Симптомами инфаркта миокарда (ИМ) могут быть:

- боль, дискомфорт, ощущение сжатия, тяжести, ощущение переполнения в груди, в руке или за грудиной;
- ощущение дискомфорта, отдает в спину, челюсть, горло, руки, желудок,
- ощущение переполнения желудка, нарушения пищеварения или удушье;
- усиленное потоотделение, тошнота, рвота или головокружение
- выраженная слабость, тревожное состояние или одышка
- учащенное или нерегулярное сердцебиение.

### *Опухоли*

Результаты некоторых эпидемиологических исследований указывают на дополнительное повышение риска развития рака шейки матки при длительном (более 5 лет) применении КОК, однако это утверждение все еще спорно, поскольку окончательно не выяснено, насколько результаты исследований учитывают сопутствующие факторы риска, например взятие мазка из шейки матки и половое поведение, и другие факторы, например, вирус папилломы человека.

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал умеренное увеличение относительного риска ( $OR = 1,24$ ) 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 или недавно применявших КОК, является незначительным относительно общего риска рака молочной железы. Результаты исследований не подтверждают причинно-следственной связи. 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, которые когда-либо принимали КОК, клинически менее выражен, чем у тех, кто никогда не принимал КОК.

В редких случаях у женщин, применяющих КОК, наблюдались доброкачественные, а еще реже злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли вызывали опасное для жизни внутрибрюшное кровотечение. В случае возникновения жалоб на сильную боль в эпигастральной области, увеличение печени или появления признаков внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учитывать возможность наличия опухоли печени у женщин, принимающих КОК.

При применении КОК в более высоких дозах (50 мкг этинилэстрадиола) риск рака эндометрия и яичников снижается. Гипотеза, что аналогичные тенденции могут касаться и низкодозового КОК, еще нуждается в подтверждении.

### *Другие состояния*

Прогестинов компонент препарата Дроспифем® 20 является антагонистом альдостерона с калийсберегающими свойствами. У пациенток с почечной недостаточностью может снижаться способность к выведению калия. Известно, что прием дроспиренона не влияет на концентрацию калия в сыворотке у пациенток с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Развитие гиперкалиемии теоретически возможен только в тех пациенток с почечной недостаточностью, у которых концентрация калия в сыворотке до лечения находилась в верхних пределах контрольного диапазона и которые дополнительно принимают калийсберегающие препараты. В таких пациенток рекомендуется проверять уровень калия в сыворотке крови в течение первого цикла лечения, особенно при одновременном применении калийсберегающих средств (дополнительно см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Женщины с гипертриглицеридемией или имеющие это нарушение в семейном анамнезе, относятся к группе риска развития панкреатита при применении КОК.

Хотя незначительное повышение артериального давления наблюдалось у многих женщин, которые принимали КОК, клинически значимое повышение артериального давления отмечалось редко. Только в редких случаях необходимо немедленное прекращение приема КОК. Если во время применения КОК у женщины имеющейся ранее артериальной гипертензией значение артериального давления постоянно повышены или значительное повышение артериального давления адекватно не реагирует на гипотензивную терапию, прием КОК следует прекратить. При необходимости применения КОК может быть продлен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения артериального давления.

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

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

При острых или хронических нарушениях функции печени может возникнуть необходимость прекратить применение КОК до тех пор, пока показатели функции печени не к норме. При рецидиве холестатической желтухи, которая впервые возникла во время 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 для женщин с диабетом, принимающих низкодозови КОК (содержащие  $\leq 0,05$  мг этинилэстрадиола). Однако женщины, страдающие сахарным диабетом, должны быть под постоянным наблюдением в течение всего периода применения КОК.

Также сообщалось об ухудшении состояния при эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенном колите на фоне применения КОК.

Ухудшение настроения и депрессия хорошо известные побочные реакции при применении гормональных контрацептивов (см. Раздел «Побочные реакции»). Депрессия может быть серьезной, и это известный фактор риска суицидального поведения и суицида. Женщины должны обратиться к врачу в случае изменений настроения и появления депрессивных симптомов, в том числе вскоре после начала лечения.

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 КОК.

Дроспифем® 20 содержит лактозу. Поэтому его не следует назначать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, наследственным дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы, в случае пребывания на безлактозной диете следует учитывать указанное количество лактозы.

## Повышение АЛТ

Во время клинических испытаний у пациентов, лечившихся от инфекций гепатита С (ВГС) с помощью лекарственных средств, содержащих омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир с или без рибавирина, значительно повысился уровень трансаминаз (АЛТ), который превышал верхнюю границу нормы (ВГН) в 5 раз чаще у женщин, использовавших препараты, содержащие этинилэстрадиол, такие как комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## Медицинское обследование/консультации

Перед началом или возобновлением приема препарата Дроспифем® 20 рекомендуется собрать полный медицинский анамнез (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Необходимо измерить артериальное давление и провести медицинское обследование, учитывая противопоказания (см. Раздел «Противопоказания») и предостережения (см. Раздел «Особенности применения»). Следует обратить внимание женщины на информацию о венозного и артериального тромбоза, в том числе на риск, связанный с применением лекарственного средства Дроспифем® 20 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.

Женщине необходимо внимательно прочитать инструкцию для пациента и соблюдать предоставленных рекомендаций. Частота и содержание обследований должны основываться на установленных практических рекомендациях и быть приспособленными к нуждам конкретной пациентки.

Женщину следует сообщить, что гормональные контрацептивы не защищают от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других инфекций, передающихся половым путем.

## Снижение эффективности

Эффективность КОК может снижаться в случае пропуска приема таблеток (см. Раздел «Способ применения и дозы»), расстройств желудочно-кишечного тракта при приеме 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»).

## Нарушение цикла

При приеме всех КОК могут наблюдаться нерегулярные кровотечения (кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых нескольких месяцев. Поэтому такие кровотечения могут расцениваться как значимые только после 3 менструальных циклов адаптационного периода.

Если нерегулярность кровотечений сохраняется или появляется после периода регулярных циклов, следует рассмотреть негормональные причины кровотечений и принять 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» наступления беременности маловероятно. Однако если прием КОК происходило не с соблюдением инструкций к первому наступления кровотечения отмены или если кровотечения отмены отсутствуют в течение двух циклов, перед продолжением применения КОК необходимо исключить беременность.

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

Никаких исследований о влиянии препарата Дроспифем® 20 на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не проводили. Не отмечалось никаких отрицательных эффектов КПК на способность управлять автомобилем или другими механизмами.

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

Применение в период беременности противопоказано.

В случае возникновения беременности при применении лекарственного средства Дроспифем® 20 его прием необходимо прекратить немедленно. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований не выявили ни повышение риска появления врожденных пороков у детей, матери которых принимали КОК до беременности, ни тератогенного действия при непреднамеренном приеме КОК в период беременности.

Исследования на животных показали наличие нежелательных эффектов в период беременности и кормления грудью. На основе этих исследований на животных нельзя исключать нежелательные эффекты вследствие гормонального действия действующих веществ. Однако общий опыт применения КОК во время

беременности не свидетельствует о существующем нежелательном воздействии у человека.

Имеющиеся данные по приему Дроспифем® 20 в период беременности слишком ограничены для того, чтобы сделать выводы относительно негативного влияния препарата на течение беременности, здоровье плода и новорожденного. В настоящее время отсутствуют соответствующие эпидемиологические данные.

При восстановлении применения Дроспифем® 20 следует учитывать повышение риска развития ВТЭ в послеродовом периоде (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «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 до полного завершения грудного вскармливания. Небольшие количества контрацептивных стероидов и / или их метаболиты могут проникать в грудное молоко при применении КОК. Эти количества могут влиять на ребенка.

## **Способ применения и дозы**

### Способ применения

Пероральное применение.

### Дозировка

*Как принимать препарат Дроспифем® 20*

Таблетки следует принимать ежедневно примерно в одно и то же время, при необходимости запивая небольшим количеством жидкости, в последовательности, указанной на блистерной упаковке. Принимать по 1 таблетке в сутки в течение 28 дней подряд, непрерывно. Прием таблеток из каждой следующей упаковки должен начинаться на следующий день после окончания предыдущей упаковки. Менструальноподобное кровотечение обычно наступает на 2-3-й день после начала приема таблеток плацебо и не обязательно заканчивается до начала приема таблеток из новой упаковки.

*Начало применения препарата Дроспифем® 20*

*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 (комбинированный оральный контрацептив (КОК), вагинальное кольцо или трансдермальный пластырь).* Желательно начать прием таблеток препарата на следующий день после приема последней гормонотаблетки предыдущего КОК, но не позднее следующего дня после перерыва в приеме таблеток или после приема таблеток плацебо предыдущего КОК. При переходе с вагинального кольца или трансдермального пластыря прием препарата следует начинать в день удаления предыдущего средства, но не позднее дня, когда необходимо последующее применение этих средств.

*Переход с метода, который базируется на применении только прогестагена («мини-пили», инъекции, имплантаты) или внутриматочной системы с прогестагена.* Начать прием препарата можно в любой день после прекращения приема «мини-пили» (в случае применения имплантата или внутриматочной системы - в день их удаления, в случае применения инъекции - вместо следующей инъекции). Однако во всех случаях рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней применения препарата.

*После аборта в I триместре беременности.* Применение препарата следует начать сразу в день операции. В таком случае нет необходимости применять дополнительные средства контрацепции.

*После родов или аборта во II триместре беременности.*

Необходимо начинать прием препарата с 21-28-го дня после родов или аборта во втором триместре беременности. Если прием начат позднее, необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако, если половой акт уже состоялся, перед началом применения необходимо исключить беременность или дождаться первой менструации.

Если женщина кормит грудью - см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью».

*Пропуск приема.*

Пропуском приема белой таблетки (плацебо) можно пренебречь. Однако ее надо удалить из упаковки, чтобы избежать случайного удлинения плацебо-фазы. Указания ниже касаются только пропуска активных таблеток розового цвета.

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

1. Рекомендуемая есть 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 непрерывным приемом таблеток в течение 7 дней.

В соответствии с этим следует придерживаться следующих рекомендаций:

#### *Дни 1-7*

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. 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*

Принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжать 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 следующих 7 дней.

#### *Дни 15-24*

Вероятность снижения контрацептивного эффекта значительное из-за приближения фазы таблеток плацебо. Однако при соблюдении схемы приема таблеток можно избежать снижения контрацептивной защиты. Если придерживаться одного из нижеследующих указаний, 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 нижеследующих

указаний и использовать дополнительные методы контрацепции в течение следующих 7 дней.

1. Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжать принимать таблетки в обычное время до окончания активных таблеток; потом не следует принимать 4 таблетки плацебо, а нужно сразу начать прием активных таблеток с последующей блистерной упаковки. Маловероятно, что начнется менструальноподобное кровотечение до окончания приема таблеток из второй упаковки, хотя могут наблюдаться кровянистые выделения или прорывное кровотечение.
2. Прекратить прием активных таблеток из текущей упаковки. Вместо активных таблеток следует принять таблетки плацебо в течение 4 дней, включая дни пропуска таблеток, а затем начать прием таблеток из следующей блистерной упаковки.

Если после пропуска в приеме таблеток отсутствует менструальноподобное кровотечение во время первого привычной перерыва в приеме препарата, следует учитывать вероятную беременность.

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

В случае тяжелых расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, 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, необходимо как можно быстрее принять новую (заместительную) таблетку (из другой упаковки), которая заменит предыдущую. Следующую таблетку необходимо принять в течение 24 часов после привычного времени приема. Если прошло более 24 часов, следует соблюдать правила, указанных в разделе «Пропуск приема таблетки» выше. Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема препарата, ей необходимо принять дополнительную (ые) таблетку (и) из другой упаковки.

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

Чтобы сместить наступления кровотечения на другой день недели, рекомендуется сократить фазу плацебо на желаемое количество дней. Следует

отметить, что чем короче будет перерыв, тем более частая отсутствие менструальноподобного кровотечения и высокий риск возникновения прорывного кровотечения или кровянистые выделения в течение приема таблеток из следующей упаковки (как в случае задержки наступления менструации).

## Дети

Лекарственное средство Дроспифем® 20 показано для применения по назначению врача только после наступления устойчивых менструаций.

## Передозировка

До сих пор нет никаких данных о передозировке таблеток лекарственного средства Дроспифем® 20. Как показывает общий опыт применения КОК, при передозировке может наблюдаться тошнота, рвота и кровотечение отмены. Кровотечение отмены может наблюдаться у девушек даже до наступления менархе в случае непреднамеренного/случайного применения лекарственного средства. Специального антидота не существует, лечение должно быть симптоматическим.

## Побочные реакции

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

При применении дроспиренона и этинилэстрадиола наблюдались такие побочные реакции:

<b>Системы органов</b>	<b>Часто (<math>\geq 1/100</math> до <math>&lt;1/10</math>)</b>	<b>Нечасто (<math>\geq 1/1000</math> до <math>&lt;1/100</math>)</b>	<b>Единичные (<math>\geq 1/10000</math> до <math>&lt;1/1000</math>)</b>	<b>Частота неизвестна</b>
Инфекции и инвазии			Кандидоз	
Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы			Анемия, тромбоцитемия	

Со стороны иммунной системы			аллергические реакции	гиперчувств
Со стороны эндокринной системы			эндокринные расстройства	
Со стороны обмена веществ и питания			Повышение аппетита, анорексия, гиперкалиемиия, 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	
сосудистые нарушения		Мигрень, варикозное расширение вен, гипертензия	Флебит, сосудистые расстройства, носовое кровотечение, обморок, венозная тромбоэмболия (ВТЭ), артериальная тромбоэмболия (АТЕ)	

Со стороны пищеварительной системы	тошнота	Боль в животе, рвота, диспепсия, метеоризм, гастрит, диарея	Увеличение живота, желудочно-кишечные расстройства, ощущение наполнения желудочно-кишечного тракта, хиатальная грыжа, кандидоз ротовой полости, запор, сухость во рту	
Со стороны пищеварительной системы			Боль в желчном пузыре, холецистит	
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Акне, зуд, сыпь	Хлоазма, экзема, алопеция, акнеформный дерматит, сухость кожи, узловатая эритема, гипертрихоз, изменения 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, транзиторных ишемических атак, венозного тромбоза и ТЭЛА, которые подробно описаны в разделе «Особенности применения».

Следующие серьезные побочные реакции наблюдались у женщин, принимавших КОК (см. Также раздел «Особенности применения»):

- Венозные тромбоэмболические расстройства;
- Артериальные тромбоэмболические расстройства;
- Артериальная гипертензия;
- Опухоли печени
- Развитие или обострение заболеваний, связь которых с приемом КОК не выяснен окончательно: болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, эпилепсия, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, герпес беременных, хорея Сиденгама, 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 вызывать 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 или недавно применявших КОК, является незначительным относительно общего риска рака молочной железы. Связь 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 КОК (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. Специалистам здравоохранения рекомендуется сообщать о любых подозреваемые побочные реакции, используя национальную систему отчетности.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

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

### **Упаковка**

По 28 таблеток в упаковке (24 активные таблетки + 4 таблетки плацебо) по 1 блистеру в картонной упаковке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

мибе ГмбХ Арцнаймиттель.

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

Мюнхенерштрассе 15 Бренна, Саксония-Анхальт, 06796, Германия.

### **Источник инструкции**

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