

## **Склад**

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, рожевого кольору, містить:

*діючі речовини:* дроспіренону 3,0 мг та етинілестрадіолу 0,02 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат; крохмаль прежелатинізований (кукурудзяний); повідон; натрію кроскармелоза; полісорбат; магію стеарат;

*плівкова оболонка (Opadry® II Pink):* спирт полівініловий, титану діоксид (E171), макрогол, тальк (E553b), жовтий оксид заліза (E172), червоний оксид заліза (E172), чорний оксид заліза (E172).

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, білого кольору, містить:

*допоміжні речовини:* лактоза безводна, повідон, магію стеарат;

*плівкова оболонка (Opadry® II White):* спирт полівініловий, титану діоксид (E171), макрогол, тальк (E553b).

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* плоскі круглі з рожевою плівковою оболонкою таблетки; плоскі круглі з білою плівковою оболонкою таблетки.

## **Фармакотерапевтична група**

Гестагени та естрогени, фіксовані комбінації. Код АТХ G03A A12.

## **Фармакодинаміка**

Контрацептивний ефект ВЕЛМАРІ ґрунтується на взаємодії різних факторів, найважливішими з яких є гальмування овуляції та зміна ендометрія.

За три цикли інгібування овуляції порівняльні дослідження дроспіренону

3 мг/етинілестрадіолу 0,2 мг протягом 24-добового режиму та 21-добового режиму лікування виявили, що при 24-добовому режимі спостерігається пригнічення розвитку фолікулів. Після введення під час третього циклу лікування у більшості жінок, яким застосували 21-добовий режим, спостерігалася активність яєчників аж до припинення овуляції у порівнянні з жінками, яким застосували 24-добовий режим лікування. Активність яєчників

повернулася до рівня, який був до лікування протягом циклу після лікування. Після припинення прийому перорального контрацептиву загальні показники настання вагітності становили 21,1 % та 79,4 % через 1 місяць та 1 рік відповідно.

Дроспіренон у терапевтичних дозах має антиандрогенні та м'які антимінералокортикоїдні властивості. Він позбавлений будь-якої естрогенної, глюкокортикоїдної та антиглюкокортикоїдної активності. Це забезпечує дроспіренону фармакологічний профіль, дуже схожий на такий у натурального гормону прогестерону.

Слабкі антимінералокортикоїдні властивості призводять до слабого антимінералокортикоїдного ефекту.

Оцінка ефективності та безпечності у жінок з вугровим висипом: після 6 місяців лікування, у порівнянні з плацебо, ВЕЛМАРІ показав статистично більше зниження вугрового висипу на 15,6 % (49,3 % проти 33,7 %) при запальних ураженнях, 18,5 % (40,6 % проти 22,1 %) не пов'язаних з запальними ураженнями, 16,5% (44,6 % проти 28,1 %) при загальних ураженнях.

## **Фармакокінетика**

### Дроспіренон

Всмоктування. При пероральному прийомі дроспіренон швидко і майже повністю абсорбується. Максимальна концентрація активної речовини в сироватці, що дорівнює 38 нг/мл, досягається через 1-2 години після одноразового прийому. Біодоступність становить від 76 до 85 %. Прийом їжі не впливає на біодоступність дроспіренону.

Розподіл. Після перорального прийому рівень дроспіренону в сироватці крові знижується з періодом напіврозпаду 31 год. Дроспіренон зв'язується із сироватковим альбуміном та не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), або кортикостероїд-глобуліном (КСГ). Тільки 3-5 % від загальної сироваткової концентрації активної речовини являє собою вільний гормон. Індуковане етинілестрадіолом підвищення ГЗСГ не впливає на зв'язування дроспіренону білками сироватки. Середній уявний об'єм розподілу становить  $3,7 \pm 1,2$  л/кг.

Метаболізм. Після перорального прийому дроспіренон екстенсивно метаболізується. Більшість метаболітів у плазмі представлені кислотними формами дроспіренону, отриманими при руйнуванні лактонового кільця та 4,5-дигідро-дроспіренон-3-сульфату, які утворюються без залучення системи P450.

Дроспіренон метаболізується при малій участі цитохрому P450 3A4 та демонструє здатність інгібувати цей фермент та цитохром P450 1A1, цитохром P450 2C9 та цитохром P450 2C19 in vitro.

Виведення. Швидкість метаболічного кліренсу дроспіренону в сироватці становить  $1,5 \pm 0,2$  мл/хв/кг. Дроспіренон виділяється лише у слідових кількостях у незмінену стані. Метаболіти дроспіренону виділяються з фекаліями і сечею у співвідношенні приблизно 1,2:1,4. Період напіввиведення метаболітів із сечею та калом становить приблизно 40 годин.

Рівноважна концентрація. Під час одного циклу лікування максимальна рівноважна концентрація дроспіренону в сироватці близько 70 нг/мл досягається через 8 годин лікування. Це приблизно триразове збільшення рівня дроспіренону в плазмі як наслідок співвідношення напіввиведення та інтервалу дозування.

Особливі групи населення.

**Ниркова недостатність.** Рівень дроспіренону в сироватці крові у жінок з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатину 50–80 мл/хв) на 37 % вищий, ніж у жінок з нормальною функцією нирок. Лікування дроспіреном добре переноситься жінками з легкою та помірною нирковою недостатністю та не впливає на концентрацію калію в сироватці крові.

**Печінкова недостатність.** Дослідження виявило, що у добровольців з помірною печінковою недостатністю кліренс при пероральному прийомі збільшився на 50 %, порівняно з добровольцями з нормальною функцією печінки. Збільшення концентрації калію не спостерігалось навіть у пацієнтів з діабетом та при супутньому лікуванні спіронолактоном.

Етинілестрадіол.

Всмоктування. Етинілестрадіол після перорального прийому швидко і повністю абсорбується. Максимум сироваткової концентрації при одноразовому прийомі 33мг/мл досягається через 1–2 години. Абсолютна біодоступність становить 60 %. Одночасний прийом їжі зменшує біодоступність етинілестрадіолу на 25 %.

Розподіл. Рівень етинілестрадіолу в крові зменшується у два етапи, період напіврозпаду становить 24 години. Етинілестрадіол неспецифічно зв'язується з альбуміном сироватки (приблизно 98,5 %) і призводить до підвищення концентрації ГЗСС та кортикоїдного глобуліну. Об'єм розподілу становить 5 л/кг.

Метаболізм. Етинілестрадіол піддається пресистемній кон'югації у слизових оболонках тонкого кишечника та печінки. Метаболізується шляхом

ароматичного гідроксилювання з утворенням вільних метаболітів у вигляді кон'югатів глюкоронідів та сульфатів. Метаболічний кліренс становить 5 мл/хв/кг.

Виведення. Етинілестрадіол практично не виводиться у незміненому стані. Метаболіти етинілестрадіолу виводяться з сечею і жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення становить 1 добу.

Рівноважна концентрація. Стан рівноважної концентрації досягається протягом другої половини циклу лікування, причому сироватковий рівень етинілестрадіолу акумулюється з кратністю приблизно 2,0–2,3.

## **Показання**

Пероральна контрацепція.

## **Протипоказання**

Комбіновані гормональні контрацептиви (КГК) не слід застосовувати при наявності хоча б одного з нижчезазначених станів. У разі якщо будь-який із цих станів виникає вперше під час застосування КГК, прийом препарату слід негайно припинити.

- Наявність або ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ)
  - венозна тромбоемболія на даний час, зокрема внаслідок терапії антикоагулянтами або в анамнезі (наприклад тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА));
  - відома спадкова або набута схильність до венозної тромбоемболії, така як резистентність до активованого протеїну С (у тому числі мутація фактора V Лейдена), дефіцит антитромбіну-III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S;
  - великі оперативні втручання з тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»);
  - високий ризик венозної тромбоемболії через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).
- Наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ)
  - наявність артеріальної тромбоемболії на даний час або в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда) або наявність продромальних симптомів (наприклад стенокардія);
  - порушення мозкового кровообігу на даний час або в анамнезі, наявність продромальних симптомів (наприклад транзиторна ішемічна атака (TIA));

- відома спадкова або набута схильність до артеріальної тромбоемболії, така як гіпергомоцистеїнемія та антитіла до фосфоліпідів (антитіла до кардіоліпінів, вовчаковий антикоагулянт);
- мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;
- високий ризик артеріальної тромбоемболії через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») або через наявність одного серйозного фактору ризику, такого як:
  - цукровий діабет із судинними ускладненнями;
  - тяжка артеріальна гіпертензія;
  - тяжка дисліпопротеїнемія.
- Наявність тяжкого захворювання печінки на даний час або в анамнезі, поки показники функції печінки не повернулися у межі норми.
- Ниркова недостатність тяжкого ступеня або гостра ниркова недостатність.
- Наявність пухлин печінки на даний час або в анамнезі (доброякісних або злоякісних).
- Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), що є залежними від статевих гормонів.
- Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.
- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого із компонентів препарату.

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

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

- Вплив інших лікарських засобів на препарат ВЕЛМАРІ

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

### *Терапія*

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

### *Короткострокове лікування*

Жінки, які приймають лікарські засоби, що індукують ферменти, мають тимчасово використовувати бар'єрний метод або інший метод контрацепції

додатково до КОК. Бар'єрний метод слід застосовувати протягом усього терміну лікування відповідним препаратом і ще протягом 28 днів після припинення його застосування. Якщо терапія розпочинається у період застосування останніх таблеток КОК з упаковки, то прийом таблеток з наступної упаковки КОК слід розпочати одразу після попередньої без звичного інтервалу без застосування таблеток.

### *Довгострокове лікування*

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

Нижчезазначені взаємодії були зафіксовані згідно з опублікованими даними.

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

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

### *Діючі речовини з непостійним впливом на кліренс КОК*

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

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

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

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

Одночасне застосування сильних інгібіторів CYP3A4 може підвищити плазмові концентрації естрогену або прогестину, або обох компонентів.

У дослідженні багаторазових доз комбінації дроспіренон (3 мг/добу)/етинілестрадіол (0,002 мг/добу) та сильного інгібітора CYP3A4 кетоконазолу, що застосовували одночасно, протягом 10 днів збільшувалося значення AUC(0-24h) дроспіренону та етинілестрадіолу у 2,7 та 1,4 раза відповідно.

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

- Вплив препарату ВЕЛМАРІ на інші лікарські засоби

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

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

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

### *Інші форми взаємодії*

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

### *Лабораторні аналізи*

Застосування контрацептивних стероїдів може впливати на результати деяких лабораторних аналізів, таких як біохімічні параметри функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, на концентрацію у плазмі транспортних білків, таких як глобулін, що зв'язує кортикостероїди, на концентрацію у плазмі крові фракцій ліпідів/ліпопротеїнів, на показники

вуглеводного обміну, коагуляції та фібринолізу. Зазвичай такі зміни перебувають у межах норми. Дроспіренон збільшує активність реніну та альдостерону у плазмі крові, що індукується його помірною антимінералокортикоїдною активністю.

## **Особливості застосування**

Рішення про призначення препарату ВЕЛМАРІ слід приймати з урахуванням індивідуальних факторів ризику жінки, що існують на даний момент, у тому числі факторів ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), а також ризику ВТЕ, пов'язаного з прийомом препарату ВЕЛМАРІ, порівняно з іншими комбінованими гормональними контрацептивами (КГК) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

## **Попередження**

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

У разі загострення або при перших проявах будь-яких з указаних станів або факторів ризику жінкам рекомендується звернутися до лікаря та визначити необхідність припинення прийому препарату ВЕЛМАРІ.

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

- Циркуляторні розлади

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

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

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

## тижні або довше.

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

Встановлено<sup>1</sup>, що з 10000 жінок, які застосовують КГК, що містять дроспіренон, у 9-12 жінок розвинеться ВТЕ протягом 1 року. Це порівнюється з показником 62 у жінок, які застосовують КГК, що містять левоноргестрел.

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

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

### Фактори ризику розвитку ВТЕ

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

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

Таблиця 1. Фактори ризику розвитку ВТЕ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Фактори ризику розвитку АТЕ

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

Таблиця 2. Фактори ризику розвитку АТЕ

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

### Симптоми АТЕ

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

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

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

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

### Пухлини

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

Метааналіз на підставі 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику ( $BP = 1,24$ ) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після закінчення застосування КОК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, що застосовують нині або нещодавно застосовували КОК, є незначним щодо рівня загального ризику раку молочної залози. Результати цих досліджень не надають доказів існування причинного взаємозв'язку. Підвищення ризику може бути зумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК, так і біологічною дією КОК або поєднанням обох факторів. Відзначено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які будь-коли приймали КОК, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не вживав КОК.

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

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

### Інші стани

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

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

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

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань у період вагітності та при застосуванні КОК, але їх взаємозв'язок із застосуванням естрогенів/прогестинів не є остаточно з'ясованим: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестазом, утворення жовчних каменів, порфірія,

системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хорея Сіденхама, герпес вагітних, втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.

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

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

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

Хоча КОК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність та толерантність до глюкози, немає даних щодо потреби змінювати терапевтичний режим жінкам з діабетом, які приймають низькодозовані КОК (< 0,05 мг етинілестрадіолу). Проте жінок, які страждають на цукровий діабет, слід ретельно обстежувати протягом застосування КОК, особливо на початку лікування.

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

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

Кожна таблетка світло-рожевого кольору препарату містить 46 мг лактози, кожна таблетка білого кольору містить 22 мг лактози. При наявності рідкісних спадкових станів непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або мальабсорбції глюкози-галактози, у разі перебування на безлактозній дієті слід враховувати зазначену кількість лактози.

#### Консультації/медичне обстеження

Перед початком або відновленням прийому препарату ВЕЛМАРІ рекомендується зібрати повний медичний анамнез (включаючи сімейний анамнез), пройти повне медичне обстеження та виключити вагітність. Необхідно виміряти артеріальний тиск та провести медичне обстеження, беручи до уваги протипоказання (див. розділ «Протипоказання») та особливості застосування (див. розділ «Особливості застосування»). Слід звернути увагу жінки на інформацію щодо венозного та артеріального тромбозу, у тому числі на ризик, пов'язаний із застосуванням

препарату ВЕЛМАРІ, порівняно з таким при застосуванні інших КГК, щодо симптомів ВТЕ та АТЕ, відомих факторів ризику та дій, які необхідно здійснити при підозрі на тромбоз.

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

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

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

### Зниження ефективності

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

### Порушення циклу

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

Якщо нерегулярні кров'яністі виділення зберігаються або з'являються після періоду регулярних кровотеч, потрібно розглянути негормональні причини кровотеч та відповідні діагностичні заходи, включаючи обстеження з метою виключення наявності пухлин та вагітності. До діагностичних заходів можна включити кюретаж.

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

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

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

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

Вагітність. Препарат протипоказаний для застосування у період вагітності.

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

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

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

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

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

Фертильність. Препарат ВЕЛМАРІ показаний для запобігання вагітності. Інформацію щодо відновлення фертильності див. у розділі «Фармакологічні властивості».

## **Спосіб застосування та дози**

*Спосіб застосування:* перорально.

*Дозування*

*Як застосовувати препарат ВЕЛМАРІ*

Таблетки слід приймати щоденно згідно з порядком, зазначеним на блістері, приблизно в один і той самий час, запиваючи у разі необхідності невеликою кількістю рідини. Таблетки застосовувати безперервно. Препарат приймати по 1 таблетці/добу протягом 28 днів поспіль. Приймання таблеток з кожної наступної упаковки слід розпочинати на наступний день після закінчення попередньої упаковки. Як правило, кровотеча відміни починається на 2-3-й день після початку застосування таблеток плацебо (останній ряд) і може не закінчитися до початку прийому таблеток з наступної упаковки.

*Початок застосування препарату ВЕЛМАРІ*

- Гормональних контрацептивів у попередній період (минулий місяць) не застосовували

Застосування таблеток слід розпочинати у перший день природного циклу (тобто у перший день менструальної кровотечі).

- Перехід з іншого комбінованого орального контрацептива (КОК), вагінального кільця або трансдермального пластиру

Баžано розпочати застосування таблеток препарату ВЕЛМАРІ наступного дня після приймання останньої гормоновмісної таблетки попереднього КОК, але не пізніше наступного дня після перерви у застосуванні таблеток або після приймання таблеток плацебо попереднього КОК. У випадку застосування контрацептивного вагінального кільця або трансдермального пластиру слід розпочати приймати препарат ВЕЛМАРІ у день видалення засобу, але не пізніше дня, коли необхідне наступне застосування цих препаратів.

- Перехід з методу, що базується на застосуванні лише прогестогену («міні-пілі», ін'єкції, імпланти) або внутрішньоматкової системи з прогестогеном

Можна розпочати приймання препарату ВЕЛМАРІ у будь-який день після припинення приймання «міні-пілі» (у випадку імпланта або внутрішньоматкової системи – в день їх видалення, у випадку ін'єкції – замість наступної ін'єкції). Однак у всіх випадках рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів застосування препарату.

- Після абортів у I триместрі вагітності

Можна розпочинати прийом препарату ВЕЛМАРІ одразу ж. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

- Після пологів або абортів у II триместрі

Рекомендується розпочинати приймання препарату ВЕЛМАРІ з 21-28-го дня після пологів або абортів у II триместрі вагітності. У разі пізнішого початку застосування таблеток рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших

7 днів приймання таблеток. Проте, якщо статевий акт уже відбувся, то перед початком застосування препарату слід виключити можливу вагітність або дочекатися настання першої менструації.

У випадку годування груддю див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

#### *Що робити у випадку пропуску прийому таблетки*

Пропуском у застосуванні таблеток плацебо з останнього (4-го) ряду можна знехтувати. Проте їх слід вилучити з упаковки, щоб уникнути ненавмисного подовження фази застосування плацебо. Нижчезазначені вказівки стосуються тільки пропущених **активних** таблеток, що містять діючі речовини.

Якщо запізнення у застосуванні таблетки **не перевищує 24 години**, протизаплідна дія препарату не знижується. Пропущену таблетку треба прийняти одразу, як тільки це з'ясувалося. Наступну таблетку з цієї упаковки слід приймати у звичний час.

Якщо запізнення з застосуванням забутої таблетки **перевищує 24 години**, контрацептивний захист може зменшитися. У такому разі можна керуватися двома основними правилами:

1. рекомендованою є перерва у застосуванні гормонівмісних таблеток, яка триває 4 дні, перерва у застосуванні таблеток ніколи не може перевищувати 7 днів;
2. адекватне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається безперервним застосуванням таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього у повсякденному житті слід керуватися нижчезазначеними рекомендаціями:

- День 1-7

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати таблетки у звичний час. Крім того, протягом наступних 7 днів слід використовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив. У разі, якщо у попередні 7 днів відбувся статевий акт, слід враховувати можливість настання вагітності. Чим більше таблеток пропущено і чим ближчий період застосування таблеток плацебо, тим більший ризик вагітності.

- День 8-14

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти 2 таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати таблетки у звичний час. За умови, що жінка правильно приймала таблетки протягом 7 днів перед пропуском, немає необхідності використовувати додаткові протизаплідні засоби. Якщо це не так або пропущена більше ніж 1 таблетка, рекомендується використовувати додаткові методи контрацепції протягом 7 днів.

- День 15-24

Ризик зниження надійності зростає при наближенні періоду застосування таблеток плацебо. Однак при дотриманні схеми приймання таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися одного з нижченаведених варіантів, то не виникне необхідності використовувати додаткові контрацептивні засоби за умови правильного застосування таблеток протягом 7 днів до пропуску. Якщо це не так, рекомендується дотримуватися першого з нижченаведених варіантів і використовувати додаткові застережні методи протягом наступних 7 днів.

1. Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти 2 таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати таблетки у звичний час до закінчення застосування активних таблеток. 4 таблетками плацебо з останнього ряду необхідно знехтувати. Таблетки з наступної упаковки слід розпочати приймати одразу ж після застосування останньої активної таблетки. Малоімовірно, що кровотеча відміни почнеться до закінчення приймання всіх активних таблеток з другої упаковки, хоча під час застосування таблеток можуть спостерігатися кровомазання або проривна кровотеча.
2. Можна також припинити приймання активних таблеток з поточної упаковки. Потім слід застосувати таблетки плацебо з останнього ряду протягом 4 днів, включаючи дні пропуску таблеток; приймання таблеток слід розпочати з наступної упаковки.

Якщо після пропуску у прийманні таблеток відсутня очікувана кровотеча відміни протягом першої нормальної перерви у прийманні препарату, то імовірна вагітність.

#### *Рекомендації у випадку розладів з боку шлунково-кишкового тракту*

У випадку тяжких розладів з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад блювання або діарея) можливе неповне всмоктування препарату. У такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції. Якщо блювання почалось упродовж 3-4 годин після приймання активної таблетки, то якнайшвидше необхідно прийняти нову (замісну) таблетку.

Наступну таблетку, якщо можливо, слід прийняти протягом 24 годин у рамках режиму звичайного прийому таблетки. Якщо минуло більше 24 годин, прийнятною є рекомендація, наведена вище у розділі «Спосіб застосування та дози» підпункт «Що робити у випадку пропуску прийому таблетки». Якщо жінка не хоче змінювати свій графік застосування таблеток, їй необхідно прийняти додаткову таблетку(и) з наступної упаковки.

#### *Як відтермінувати настання кровотечи відміни*

Щоб затримати період настання кровотечі відміни, слід продовжувати приймати таблетки препарату ВЕЛМАРІ з нової упаковки і не приймати таблетки плацебо з поточної упаковки. Якщо є бажання, термін приймання можна продовжити аж до закінчення активних таблеток із другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або кровомазання. Зазвичай застосування препарату ВЕЛМАРІ слід відновити після приймання таблеток плацебо.

Щоб змістити час настання кровотечі відміни на інший день тижня, рекомендується скоротити перерву у прийманні таблеток плацебо на стільки днів, на скільки бажано. Слід зазначити, що чим коротшою буде перерва, тим частіше спостерігається відсутність кровотечі відміни та поява проривної кровотечі або кровомазання протягом приймання таблеток з другої упаковки (як і у випадку затримки настання менструації кровотечі відміни).

#### **Діти**

Препарат показаний для застосування за призначенням лікаря тільки після настання сталих менструацій.

#### **Передозування**

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

## Побічні реакції

Щодо серйозних побічних реакцій у пацієток, які застосовують КОК, див. також розділ «Особливості застосування». Нижчезазначені побічні реакції спостерігалися під час застосування препарату ВЕЛМАРІ (див. таблицю 3).

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

Таблиця 3. Частота побічних реакцій, про які повідомляли у ході клінічних досліджень препарату ВЕЛМАРІ як орального контрацептива та для лікування неважкої форми акне відповідно до термінів, класів систем органів MedDRA.

| <b>Класи та системи органів (MedDRA версія 9.1)</b> | <b>Часто<br/>(≥1/100 до &lt;1/10)</b> | <b>Нечасто<br/>(≥1/1000 до &lt;1/100)</b> | <b>Поодинокі<br/>(≥1/10000 до &lt;1/1000)</b> | <b>Частота невідома</b> |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------|
| Інфекції та інвазії                                 |                                       |                                           | Кандидоз                                      |                         |
| З боку системи кровотворення та лімфатичної системи |                                       |                                           | Анемія, тромбоцитемія                         |                         |
| З боку імунної системи                              |                                       |                                           | Алергічні реакції                             | Гіперчутливість         |
| З боку ендокринної системи                          |                                       |                                           | Ендокринні розлади                            |                         |

|                                     |                      |                                                            |                                                                                                                        |  |
|-------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| З боку обміну речовин та харчування |                      |                                                            | Підвищення апетиту, анорексія, гіперкаліємія, гіпонатріємія                                                            |  |
| Психічні розлади                    | Емоційна лабільність | Депресія, нервозність, сонливість                          | Аноргазмія, безсоння                                                                                                   |  |
| Нервова система                     | Головний біль        | Запаморочення, парестезія                                  | Вертиго, тремор                                                                                                        |  |
| З боку органів зору                 |                      |                                                            | Кон'юнктивіт, сухість очей, порушення зору                                                                             |  |
| З боку серця                        |                      |                                                            | Тахікардія                                                                                                             |  |
| З боку судин                        |                      | Мігрень, варикозне розширення вен, артеріальна гіпертензія | Флебіт, судинні розлади, носова кровотеча, непритомність, венозна тромбоемболія (ВТЕ), артеріальна тромбоемболія (АТЕ) |  |

|                                       |        |                                                                     |                                                                                                                                                                                           |                      |
|---------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| З боку шлунково-кишкового тракту      | Нудота | Абдомінальний біль, блювання, диспепсія, метеоризм, гастрит, діарея | Збільшення живота, шлунково-кишкові розлади, відчуття наповнення шлунково-кишкового тракту, хіатальна грижа, кандидоз ротової порожнини, запор, сухість у роті                            |                      |
| З боку гепатобіліарної системи        |        |                                                                     | Біль у жовчному міхурі, холецистит                                                                                                                                                        |                      |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини |        | Акне, свербіж, висип                                                | Хлоазма, екзема, алопеція, акнеформний дерматит, сухість шкіри, нодозна еритема, гіпертрихоз, розлади з боку шкіри, розтяжки, контактний дерматит, фоточутливий дерматит, нодулярна шкіра | Мультиформна еритема |

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

|             |  |                      |                     |  |
|-------------|--|----------------------|---------------------|--|
| Дослідження |  | Збільшення маси тіла | Зменшення маси тіла |  |
|-------------|--|----------------------|---------------------|--|

\*нерегулярні кровотечі зазвичай зникають при продовженні терапії.

### Опис окремих побічних реакцій

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

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

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

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

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Препарат зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері (24 таблетки рожевого та 4 таблетки плацебо білого кольору); по 1 блістеру у картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

Лабораторіос Леон Фарма, С.А.

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

С/Ла Валліна с/н, Полігоно Індустріал Наватеджера, Віллакіламбре, 24008 Леон, Іспанія.

### **Джерело інструкції**

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