

Состав

действующие вещества: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит хлормадинона ацетата 2 мг, этинилэстрадиола 0,03 мг

вспомогательные вещества: лактоза, крахмал кукурузный, К-30, магния стеарат

оболочка: гипромеллоза, лактоза, титана диоксид (Е 171), тальк, полиэтиленгликоль (макрогол 6000), пропиленгликоль, железа оксид красный (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: светло-розовые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Гормональные контрацептивы для системного применения. Прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации. Код АТХ G03A A15.

Фармакодинамика

Механизм действия

Непрерывное применение препарата Белара® течение 21 дня подавляет секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом и, как следствие, подавляет овуляцию. Наблюдается пролиферация эндометрия и его секреторная трансформация. Также меняется консистенция цервикальной слизи. Это затрудняет прохождение сперматозоидов через цервикальный канал и приводит к нарушению их подвижности. Также происходят изменения в эндометрии, что делает эндометрий непригодным для имплантации.

Минимальная доза хлормадинона ацетата, что обеспечивает полное подавление овуляции, составляет 1,7 мг. Доза, необходимая для трансформации эндометрия составляет 25 мг на цикл.

Хлормадинона ацетат является прогестагеном с антиандрогенными свойствами. Механизм его действия основан на способности замещать андрогены на

специфических рецепторах.

Клиническая эффективность

В ходе клинических исследований, в которых применение таблеток, содержащих этинилэстрадиола 0,03 мг и хлормадинона ацетата 2 мг, тестировали с участием 1655 женщин в течение 2 лет на примере более 22000 циклов, было зарегистрировано 12 беременностей. 7 женщин в период оплодотворения яйцеклетки делали ошибки в приеме препарата, страдали сопутствующими заболеваниями, сопровождавшиеся тошнотой или рвотой, или одновременно принимали лекарственные препараты, снижающие контрацептивный эффект гормональных средств.

Таблица 1

Тип применения количество	Беременностей индекс Перля	95% доверительный интервал	Обычное применение
безупречное	0,69812	0,698	[0,389; 1,183]
применение	5	0,291	[0,115; 0,650]

Фармакокинетика

Хлормадинона ацетат (ХМА)

Всасывания

После приема внутрь ХМА быстро и практически полностью всасывается. Системная биодоступность ХМА высокая, поскольку он не подвергается первичному метаболизму в печени. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 часа.

Распределение

Более 95% ХМА связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином. ХМА не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны, или глобулином, связывающим кортизол. ХМА накапливается преимущественно в жировой ткани.

Метаболизм

Различные процессы восстановления, окисления и связывания с глюкуронидами и сульфатов приводят к образованию множества метаболитов. Основными метаболитами в плазме крови 3 α - и 3 β -гидрокси-ХМА с периодом полувыведения существенно не отличается от неметаболизированного ХМА. 3-гидрокси-метаболитов антиандрогенов активность, сходную с активностью самого ХМА. В моче метаболиты содержатся в основном в форме конъюгатов. После ферментативного расщепления основным метаболитом становится 2 α -гидрокси-ХМА, также образуются 3-гидроксиметаболитов и дигидроксиметаболиты.

Вывод

Период полувыведения ХМА из плазмы крови составляет 34 ч после однократного приема и около 36-39 часов после многократного применения. После перорального применения ХМА и его метаболиты выводятся в примерно равных количествах как почками, так и через кишечник.

Этинилэстрадиол (ЭЭ)

Всасывания

ЭЭ быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 1,5 часа. Вследствие пресистемного связывания и метаболизма в печени биодоступность составляет лишь около 40% и подвержена сильной индивидуальной вариабельности (20-65%).

Распределение

Имеющиеся опубликованы данные о концентрации ЭЭ в плазме крови сильно варьируют. Около 98% этинилэстрадиола связывается с белками плазмы крови, практически исключительно с альбумином.

Метаболизм

Как и природные эстрогены, ЭЭ метаболизируется через гидроксилирования ароматического кольца (медиатором является система цитохрома P450). Основным метаболитом является 2-гидрокси-ЭЭ, который трансформируется в другие метаболитов и конъюгатов. Этинилэстрадиол подвергается пресистемному связыванию как в слизистой оболочке тонкого кишечника, так и в печени. В моче находят в основном глюкуронидов, а в желчи и плазме крови - сульфаты.

Вывод

Период полувыведения ЭЭ из плазмы крови составляет примерно 12-14 часов. ЕЕ выводится почками и через кишечник в соотношении 2: 3. Сульфат ЭЭ, выведен с желчью после гидролиза кишечными бактериями, подвергается печеночно-кишечной рециркуляции.

Данные доклинических исследований безопасности

Эстрогены имеют низкую острую токсичность. Вследствие выраженных различий между видами экспериментальных животных, а также различий, существующих между животными и человеком, результаты исследования эстрогенов на животных имеют ограниченную прогностическую ценность для человека. Этинилэстрадиол является синтетическим эстрогеном, который часто используют в пероральных контрацептивах. Лабораторные исследования на животных показали, что даже в относительно низких дозах это вещество оказывает эмбриолетальное действие; у плода мужского пола наблюдались аномалии развития органов мочеполовой системы и признаки феминизации. Эти эффекты рассматриваются как видоспецифические.

Было обнаружено, что хлормадинона ацетат оказывает эмбриолетальное действие при введении кроликам, крысам и мышам. Более того, тератогенным действием наблюдалась при введении эмбриотоксических доз кроликам и низких исследуемых доз (1 мг / кг / сут) - мышам. Значимость полученных данных по применению препарата человеком не установлена.

В ходе общепринятых доклинических исследований безопасности, изучали хроническую токсичность, генотоксичность и онкогенный потенциал препарата, не было выявлено особых рисков для человека, за исключением тех, что уже описаны в других разделах инструкции по медицинскому применению препарата.

Показания

Гормональная контрацепция.

Перед назначением препарата Белара® следует оценить наличие у женщины индивидуальных факторов риска, особенно касающихся риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), а также сравнить риск ВТЭ при приеме препарата с риском при приеме других комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) (см. Разделы « Противопоказания »и« Особенности применения »).

Противопоказания

КГК нельзя применять при наличии заболеваний, указанных ниже. При возникновении одного из таких состояний на фоне приема препарата Белара® следует немедленно прекратить прием препарата.

- Потеря контроля над сахарным диабетом.
- Неконтролируемая артериальная гипертензия или значительное повышение артериального давления (значение постоянно превышают 140/90 мм рт.ст.).
- Наличие или риск возникновения венозной тромбоэмболии:
 - имеется венозная тромбоэмболия (в антикоагулянтах) или ссылки истории болезни (например, тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии)
 - известная наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию ВТЭ, такие как резистентность к активированному протеину С (включая лейденвскую мутацию V фактора), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S;
 - большие оперативные вмешательства с долговременной иммобилизацией (см. Раздел «Особенности применения»);
 - высокий риск венозной тромбоэмболии в связи с наличием множественных факторов риска (см. Раздел «Особенности применения»).
- Наличие или риск возникновения артериальной тромбоэмболии (АТЕ):
 - имеется артериальная тромбоэмболия или ссылки истории болезни (например, инфаркт миокарда) или продромальные состояния (стенокардия);
 - цереброваскулярные заболевания - имеющийся или в анамнезе инсульт или продромальные состояния (транзиторная ишемическая атака (ТИА));
 - известная наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию АТЕ, в частности гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к антикардиолипиновым, волчаночный антикоагулянт)
 - мигрень в анамнезе с очаговой неврологической симптоматикой;
 - высокий риск артериальной тромбоэмболии в связи с наличием множественных факторов риска (см. Раздел «Особенности применения») или наличием факторов риска, таких как сахарный диабет, сопровождающийся сосудистыми осложнениями; тяжелая артериальная гипертензия, тяжелая дислипидемия.
- Гепатит, желтуха, нарушение функции печени до нормализации показателей функции печени.

- Генерализованный зуд, холестаз, в частности во время предыдущей беременности или терапии эстрогенами.
- Синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора, нарушение выделения желчи
- Опухоли печени в анамнезе или в настоящее время.
- Сильная боль в эпигастрии, увеличение печени или симптомы внутрибрюшного кровотечения (см. Раздел «Побочные реакции»).
- Порфирия, возникшая впервые или рецидивирующее (все три формы, особенно приобретенная порфирия).
- Злокачественные гормонозависимые опухоли в анамнезе или имеющиеся, например опухоли молочных желез или матки.
- Тяжелые нарушения обмена липидов.
- Панкреатит в анамнезе или имеющийся, сопровождающееся тяжелой гипертриглицеридемией.
- Симптомы мигрени, которые возникли впервые, а также частый и очень сильную головную боль.
- Острые сенсорные расстройства, например нарушения зрения или слуха.
- Двигательные нарушения (в частности парезы).
- Усиление эпилептических припадков.
- Тяжелая депрессия.
- Отосклероз, что прогрессировал в течение предыдущих беременностей.
- Аменорея невыясненной этиологии.
- Гиперплазия эндометрия.
- Вагинальное кровотечение неясной этиологии
- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому другому компоненту препарата.

Противопоказанием является наличие одного серьезного или нескольких факторов риска развития тромбоза вен или артерий (см. Раздел «Особенности применения»).

Препарат Белара® противопоказан для одновременного применения с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир / паритапревир / ритонавир и дасабувир (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Примечание: следует ознакомиться с информацией о лекарственном средстве, применяемого одновременно, для выявления потенциальных взаимодействий.

Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир / паритапревир / ритонавир и дасабувир, с рибавирином или без него, может увеличить риск повышения АЛТ (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Поэтому пациенткам, которые принимают Белара®, следует перейти на альтернативный метод контрацепции (например, на контрацептивные препараты, содержащие только прогестаген, или негормональные методы) до начала терапии вышеуказанными комбинированными препаратами. Прием лекарственного средства Белара® можно восстановить через 2 недели после завершения терапии.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на препарат Белара®

Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, которые индуцируют микросомальные ферменты, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, приведет к возникновению прорывного кровотечения и / или снижению эффективности контрацептива.

Терапия

Индукция ферментов возможна уже через несколько дней приема.

Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель. После отмены препарата индукция ферментов может храниться до 4 недель.

Краткосрочное лечение

Женщины, которые принимают лекарственные средства, которые индуцируют ферменты, имеют временно использовать барьерный метод или другой метод контрацепции дополнительно к комбинированным пероральным контрацептивам. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода лечения соответствующим препаратом и еще в течение 28 дней после прекращения такой терапии.

Если терапия препаратом - индуктором ферментов начинается в период применения последних таблеток КПК с текущей упаковки, то прием таблеток из следующей упаковки КПК следует начать сразу после окончания таблеток в предыдущей упаковке, не делая перерыв в приеме таблеток.

Долгосрочное лечение

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

Нижеприведенные взаимодействия были зафиксированы согласно опубликованным научным данным.

Действующие вещества, увеличивающие клиренс КПК (снижение эффективности КПК через индукцию ферментов), например: барбитураты, бозентан, карбамазепин, барбексаклон, фенитоин, примидон, модафинил, рифампицин, рифабутин и препарат для лечения ВИЧ ритонавир, невирапин и эфавиренз и, возможно, также фелбамат, гризеофульвин, окскарбазепин, топирамат и препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

Лекарственные средства / действующие вещества, которые могут уменьшить концентрацию этинилэстрадиола в сыворотке крови: все лекарственные средства, которые усиливают моторику желудочно-кишечного тракта (например метоклопрамид) или нарушают абсорбцию (например активированный уголь).

Действующие вещества с непостоянным воздействием на клиренс КПК

При одновременном применении с КПК много комбинаций ингибиторов протеазы ВИЧ и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, в том числе комбинации с ингибиторами протеазы вируса гепатита С, могут увеличивать или уменьшать концентрацию эстрогенов или прогестинов 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. При наличии каких-либо сомнений женщинам дополнительно следует использовать барьерный метод контрацепции при терапии ингибиторами протеазы или ингибиторами ненуклеозидной обратной транскриптазы.

Лекарственные средства / действующие вещества, которые могут повышать концентрацию этинилэстрадиола в сыворотке крови:

- действующие вещества, подавляющие сульфатирования этинилэстрадиола в стенке кишечника, например аскорбиновая кислота или парацетамол;
- аторвастатин (увеличивает AUC этинилэстрадиола на 20%);
- действующие вещества, подавляющие активность печеночных ферментов, такие как противогрибковые средства, являющиеся производными имидазола (например флуконазол), индинавир или тролеандомицин.

Влияние Белара® на другие лекарственные средства:

- подавление активности ферментов печени и, соответственно, повышение концентрации в сыворотке крови таких действующих веществ, как диазепам (и других бензодиазепинов, метаболизм которых осуществляется с помощью гидроксилирования), циклоспорин, теофиллин и преднизолон;
- индукция глюкуронизации в печени и, соответственно, снижение концентрации в сыворотке крови таких веществ, как ламотриджин, клофибрат, парацетамол, морфин и лоразепам.

Может измениться потребность в инсулине и пероральных противодиабетических средствах, поскольку препарат влияет на толерантность к глюкозе (см. Раздел «Особенности применения»).

Это также может касаться лекарственных препаратов, применяли в последнее время.

Следует изучить инструкцию по применению лекарственного средства, назначил врач, с целью выявления возможного взаимодействия с препаратом Белара®.

Лабораторные исследования

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

Особенности применения

Особые предупреждения

Курение увеличивает риск развития серьезных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне применения комбинированных гормональных контрацептивов (КГК). Этот риск повышается с возрастом, зависит от количества выкуриваемых сигарет и особенно высок у женщин в возрасте от 35 лет. Женщинам в возрасте от 35 лет, которые курят, следует рассмотреть возможность назначения других методов контрацепции.

Применение КГК ассоциируется с повышенным риском развития серьезных заболеваний, таких как инфаркт миокарда, тромбоэмболия, инсульт или новообразования печени. Другие факторы риска, такие как артериальная

гипертензия, гиперлипидемия, ожирение и сахарный диабет, существенно увеличивают риск осложнений и летальности.

При наличии одного из заболеваний или факторов риска, указанных ниже, применение препарата Белара® следует обсудить с женщиной.

Если эти заболевания или факторы риска возникают впервые или прогрессируют во время применения препарата, рекомендуется обратиться к врачу, чтобы определиться, следует прекратить применение препарата Белара®.

Тромбоэмболия или другие сосудистые заболевания

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что существует взаимосвязь между приемом гормональных контрацептивов и увеличением риска венозных или артериальных тромбоэмболических заболеваний, например инфаркта миокарда, апоплексии, тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии. Эти заболевания развиваются редко.

Крайне редко поступали сообщения о тромбозы других кровеносных сосудов, например печеночных, мезентериальных, почечных вен, вен сетчатки и артерий у женщин, принимавших КГК.

Риск появления венозной тромбоэмболии

Применение комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) увеличивает риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, принимающих их, по сравнению с теми, кто не применяет данные лекарственные средства.

Препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциированные с низким уровнем риска ВТЭ. Неизвестно, как прием препарата Белара® влияет на риск ВТЭ по сравнению с препаратами с низким риском ВТЭ. Решение о применении любого препарата, кроме известных, имеющих низкий риск ВТЭ, следует принимать только после обсуждения с женщиной, чтобы гарантировать, что она понимает риск возникновения ВТЭ при применении препарата Белара®, а также какие ее факторы риска влияют на этот риск и риск развития ВТЭ наиболее высокий у женщин в течение первого года применения. Кроме того, существуют данные, согласно которым риск повышается при возобновлении приема КГК после перерыва в течение 4 недель и более.

У женщин, не использовали КГК и не были беременны, около двух случаев из тысячи ВТЭ развивалась в течение года. Однако в какой-либо конкретной женщины риск может быть намного выше, в зависимости от ее основных факторов риска (см. Ниже).

Эпидемиологические исследования у женщин, которые использовали низкодозированные КГК (<50 мкг этинилэстрадиола), обнаружили, что из 10000 женщин в 6-12 развивалась ВТЭ в течение 1 года.

С 10000 женщин, которые применяли КГК, содержащие левоноргестрел, в около шести развивалась ВТЭ в течение одного года.

Неизвестно, как сравнивается риск появления тромбоэмболических заболеваний при применении КГК, содержащие левоноргестрел, и при применении КГК, содержащие хлормадион.

Количество ВТЭ в год при применении в низких КГК меньше, чем количество у женщин в период беременности или в послеродовой период.

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

Факторы риска развития ВТЭ

Риск венозных тромбоэмболических осложнений у женщин, применяющих КГК, может увеличиться в случае наличия дополнительных факторов риска, особенно если есть несколько факторов, приведенных в таблице 2.

Препарат Белара® противопоказан, если у женщины есть несколько факторов риска, которые относят ее к группе высокого риска развития венозного тромбоза (см. Раздел «Противопоказания»). При наличии у женщины больше одного фактора риска возникновения ВТЭ может сложиться ситуация, при которой риск повышается в большей степени, чем при суммировании индивидуальных факторов: в таком случае следует учитывать общий риск развития ВТЭ.

Если баланс польза / риск при оценке считается отрицательным, КГК не следует назначать (см. Раздел «Противопоказания»).

Факторы развития ВТЭ.

Таблица 2

Фактор риска	Помощь
--------------	--------

Ожирение (индекс массы тела более 30 кг / м²).	В основном риск развития увеличивается при увеличении индекса массы тела. Особенно важно учитывать, если также присутствуют другие факторы риска.
Длительная иммобилизация, обширное оперативное вмешательство, любая операция на ногах или в области таза, нейрохирургические операции или большие травмы. Примечание: временная мобилизация, включая воздушный перелет продолжительностью более 4 часов, также может быть фактором риска для ВТЭ, особенно для женщин с другими рисками развития ВТЭ.	В таких случаях рекомендуется прекратить применение пластыря / таблеток / вагинального кольца (в случае плановой операции - по крайней мере за 4 недели до) и начинать применение через 2 недели после полной ремобилизации больной. Другой метод контрацепции следует использовать, чтобы избежать беременности. Антикоагулянтная терапия должна быть рассмотрена, если применение препарата Белара® не было прекращено заранее.

Положительный семейный анамнез (венозная тромбоэмболия когда-либо в родного брата / сестры или родителей, особенно в относительно раннем возрасте, например до 50).	Если наследственная предрасположенность подозревается, женщине следует явиться на консультацию к специалисту по принятию решения о приеме КГК.
Другие медицинские состояния, связанные с ВТЭ	Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническая воспалительная болезнь кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.
Возраст	Особенно от 35

Единого мнения относительно того, есть ли взаимосвязь между поверхностным тромбофлебитом и варикозным расширением вен или этиологии венозной тромбоэмболии, нет.

Следует также учитывать, что риск тромбоэмболических осложнений увеличивается в период беременности и особенно в первые 6 недель после родов (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Симптомы ВТЭ (тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии)

В случае симптомов женщине следует обратиться за срочной медицинской помощью, а также информировать врача, она принимает КГК.

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

- односторонний отек ноги и / или стопы или вдоль вены на ноге;
- боль или болезненная чувствительность, которая может ощущаться только в положении стоя или при ходьбе;
- повышенное ощущение тепла в пораженной ноге; красная или обесцвеченная кожа на ноге.

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

- внезапный приступ одышки по неизвестной причине или учащенного дыхания;
- внезапный кашель, который может сопровождаться кровохарканьем;
- резкая боль в груди;
- сильная головная боль или головокружение;
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

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

Другие признаки окклюзии сосудов могут включать внезапная боль, отек и незначительное окраски конечностей в синий цвет.

Если окклюзия происходит в сосудах глаза, симптомы могут варьироваться от безболезненной нечеткости зрения, которая может прогрессировать, к потере зрения. Иногда потеря зрения может возникать сразу.

Риск появления артериальной тромбоэмболии (АТЕ).

Эпидемиологические исследования показали, что с применением КГК повышается риск развития артериальной тромбоэмболии или нарушение мозгового кровообращения (например, транзиторная ишемическая атака, инсульт). Артериальная тромбоэмболия может быть летальной.

Факторы риска развития АТЕ

Риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений (инфаркт миокарда) или острое нарушение кровообращения головного мозга (инсульт) увеличивается у женщин, применяющих КГК, с факторами риска, описанными в таблице 3. Препарат Белара® противопоказан, если у женщины есть один серьезный или несколько факторов риска АТЕ, которые относят ее к группе высокого риска развития артериального тромбоза (см. раздел

«Противопоказания»). Вполне возможно, если женщина имеет более одного фактора риска, это приводит к повышению вероятности увеличения общего риска возникновения АТЕ по сравнению с тем, когда эти факторы действуют отдельно. Если баланс польза / риск считается отрицательным, КПК не следует назначать (см. Раздел «Противопоказания»).

Факторы развития АТЕ.

Таблица 3.

Фактор риска	Помощь
Возраст	Особенно от 35
Курение	Женщинам, которые применяют КГК, следует настойчиво рекомендовать отказаться от курения. Женщинам в возрасте от 35 лет, которые курят, следует рассмотреть возможность назначения других методов контрацепции
Артериальная гипертензия	
Ожирение (индекс массы тела более 30 кг / м2).	В основном риск развития увеличивается при увеличении индекса массы тела. Особенно важно учитывать, если также присутствуют другие факторы риска.

Положительный семейный анамнез (артериальная тромбоэмболия когда-либо в родного брата / сестры или родителей, особенно в относительно раннем возрасте, например до 50).	Если наследственная предрасположенность подозревается, женщине следует явиться на прием к специалисту на консультацию по принятию решения о приеме КГК.
Мигрень	Увеличение частоты или тяжести мигрени при применении КГК (что может быть предвестником или инсульта явлением) может стать причиной для немедленного прекращения применения препарата.
Другие медицинские состояния, связанные с нежелательными сосудистыми явлениями	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, заболевания клапанов сердца и фибрилляция предсердий, дислиппротеинемия и системная красная волчанка

Симптомы АТЕ

В случае проявления симптомов женщине следует обратиться за срочной медицинской помощью, а также информировать врача, она принимает КГК.

Симптомы острого нарушения кровообращения головного мозга могут включать в себя:

- внезапную слабость или онемение лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела
- внезапные проблемы при ходьбе, головокружение, потерю равновесия или координации;
- внезапную спутанность сознания, проблемы с речью или восприятием;
- внезапные проблемы со зрением одного или обоих глаз
- неожиданно сильный или длительный головная боль без определенной причины;
- потерю сознания или обморок, с судорогами или без.

Временные симптомы указывают на транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

Симптомы инфаркта миокарда (ИМ) могут включать в себя:

- боль, дискомфорт, давление, тяжесть, ощущение сдавливания или распирания в груди, руке или за грудиной;
- дискомфорт с иррадиацией в спину, челюсть, горло, руки, живот,
- ощущение переполненности, расстройства желудка или запора;
- потливость, тошноту, рвоту и головокружение
- сильную слабость, беспокойство или одышку;
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

Пациентки, которые принимают КПК, должны быть проинформированы о том, что в случае возникновения возможных симптомов тромбоза им следует обратиться к врачу. При подозрении или подтверждении тромбоза прием препарата Белара® следует прекратить.

Опухоли

Некоторые эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что длительный прием оральных контрацептивов является фактором риска развития рака шейки матки у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ). Однако этот вопрос является спорным, так как неясно, до какой степени другие факторы влияют на полученные результаты (например различия в количестве половых партнеров или применение барьерных методов контрацепции) (также см. Раздел «Медицинское обследование»).

Метаанализ 54 эпидемиологических исследований показал, что относительный риск развития рака груди немного выше у женщин, принимающих КГК ($RR = 1,24$). Этот повышенный риск постепенно снижается в течение 10 лет после прекращения приема КГК. Однако эти исследования не подтвердили наличия

причинно-следственной связи между заболеванием и приемом препарата. Наблюдаемый повышенный риск может объясняться тем, что у женщин, принимающих КГК, рак груди диагностируется на более ранней стадии, чем у тех, кто их применяет, а также биологическим действием КГК или комбинацией обоих факторов.

При длительном применении пероральных контрацептивов изредка наблюдали доброкачественные, очень редко - злокачественные опухоли печени, которые в отдельных случаях могут привести к угрожающим жизни кровотечениям в брюшной полости. При появлении выраженного острой боли в верхней части живота, который не проходит самостоятельно, при увеличении печени или появлении признаков интраперитонеальной кровотечения следует учитывать вероятность развития опухоли печени, а прием препарата Белара® необходимо прекратить.

Другие заболевания

Депрессивное настроение и депрессия являются известными побочными эффектами применения гормональных контрацептивов (см. Раздел «Побочные реакции»). Депрессия может быть тяжелой и является известным фактором риска суицидального поведения и самоубийства. Женщинам следует посоветовать обратиться к врачу в случае изменения настроения и депрессивных симптомов, в том числе вскоре после начала лечения.

У многих женщин, принимающих пероральные контрацептивы, отмечается незначительное повышение артериального давления. Клинически значимое повышение артериального давления наблюдается редко. Взаимосвязь между применением пероральных контрацептивов и артериальной гипертензией на сегодня не подтвержден. Если на фоне приема препарата Белара® наблюдается клинически значимое повышение артериального давления, следует прекратить прием препарата и проводить лечение артериальной гипертензии. Как только показатели артериального давления нормализуются после проведения гипотензивной терапии, прием препарата Белара® может быть продлен.

У женщин, имеющих в анамнезе герпес беременных, на фоне приема КГК возможен рецидив этого заболевания.

У женщин, в личном или семейном анамнезе которых имеются указания на гипертриглицеридемией на фоне приема КГК, повышается риск развития панкреатита. При острых или хронических нарушениях функции печени может потребоваться прекращение приема КГК к нормализации функциональных показателей печени. При рецидиве холестатической желтухи, впервые диагностирована во время беременности или приема половых гормонов,

необходимо прекратить прием КГК.

Прием КГК может влиять на периферическую инсулинорезистентность или толерантность к глюкозе. Поэтому следует тщательно наблюдать за состоянием пациенток, больных сахарным диабетом, принимающих пероральные контрацептивы.

В редких случаях возможно появление хлоазмы, особенно у женщин, имеющих в анамнезе хлоазму беременных. Женщинам, склонным к хлоазмы, следует избегать пребывания на солнце, а также действия ультрафиолетового излучения во время приема пероральных контрацептивов.

Меры предосторожности

Прием препаратов, содержащих эстроген или эстроген / прогестин, может негативно повлиять на некоторые заболевания / состояние. Случаи, при которых необходимо тщательное медицинское наблюдение:

- эпилепсия;
- рассеянный склероз;
- тетания;
- мигрень (см. Раздел «Противопоказания»);
- астма,
- сердечная или почечная недостаточность
- малая хорей;
- сахарный диабет (см. Раздел «Противопоказания»);
- заболевания печени (см. Раздел «Противопоказания»);
- дислипотеинемия (см. Раздел «Противопоказания»);
- аутоиммунные заболевания, включая системную красную волчанку;
- ожирение
- артериальная гипертензия (см. Раздел «Противопоказания»);
- эндометриоз;
- варикозное расширение вен;
- тромбоз (см. Раздел «Противопоказания»);
- нарушение свертывания крови (см. Раздел «Противопоказания»);
- мастопатия;
- миома матки;
- герпес беременных;
- депрессия;
- хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит, см. Раздел «Побочные реакции»).

Медицинское обследование

Перед началом или возобновлением применения препарата

Белара® необходимо собрать полный личный и семейный анамнез пациентки, провести клинический осмотр и исключить беременность. Следует измерить артериальное давление и провести физическое обследование, обращая внимание на противопоказания (см. Раздел «Противопоказания») и предупреждения, описанные в этом разделе.

Женщину необходимо предупредить о риске возникновения венозных и артериальных тромбозов, в том числе при применении препарата Белара® сравнению с другими КГК, симптомами ВТЭ и АТЕ, известными факторами риска, и что необходимо делать в случае подозрения на тромбоз.

Женщина должна внимательно прочитать инструкцию по применению лекарственного средства и следовать указанным рекомендациям. Частота и вид осмотров должны основываться на разработанных практических рекомендациях по их адаптации для каждой конкретной женщины.

Следует проинформировать женщину о том, что прием пероральных контрацептивов не защищает от ВИЧ - инфекции (СПИДа), а также от других заболеваний, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Пропущенный прием таблетки (см. Раздел «нерегулярный прием таблеток»), рвота или кишечные расстройства, включая диарею, длительный прием некоторых сопутствующих лекарственных препаратов (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») или в очень редких случаях - нарушения обмена веществ могут уменьшить контрацептивную эффективность препарата.

Влияние на контроль менструального цикла

Прорывные кровотечения и незначительные кровянистые выделения

Применение всех пероральных контрацептивов может приводить к нерегулярным вагинальным кровотечениям (прорывных кровотечений и незначительных кровянистых выделений), особенно в первые циклов приема препарата. Поэтому медицинскую оценку нерегулярных циклов следует проводить только после периода адаптации, длится около трех циклов. Если на фоне приема препарата Белара® постоянно наблюдаются или впервые появляются прорывные кровотечения, хотя цикл был регулярным, следует провести обследование с целью исключения беременности или заболеваний. После исключения беременности или заболевания можно продолжить прием

препарата Белара® или перейти на применение иного препарата.

Межменструальные кровотечения могут быть признаком снижения контрацептивной эффективности (см. Разделы «нерегулярный прием таблеток», «Рекомендации в случае рвоты или диареи», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Отсутствие кровотечения отмены

Как правило, через 21 день приема препарата возникает кровотечение отмены. Иногда, особенно в первые месяцы приема препарата, кровотечение отмены может отсутствовать. Однако, это не обязательно говорит о снижении контрацептивного эффекта. Если кровотечение отсутствует после одного цикла приема, в течение которого пациентка не забывала принимать таблетки, семидневный период перерыва в приеме таблеток не продлевался, у пациентки не было рвоты или диареи, то оплодотворение яйцеклетки маловероятно и прием препарата Белара® можно продолжить. Если в первой отсуствии кровотечения отмены прием препарата Белара® происходил с нарушением инструкции или отсутствие кровотечения отмены наблюдается в течение двух циклов, следует исключить беременность до того, как продолжить прием препарата.

Совместно с препаратом Белара® не следует принимать лекарственные препараты растительного происхождения, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Повышение АЛТ

Во время клинических испытаний с пациентами, которые получали лекарственные средства для лечения инфекций вирусного гепатита С, содержащих омбитасвир / паритапревир / ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него, было выявлено повышение трансаминаз (АЛТ) более чем в 5 раз выше верхней границы нормы. Это происходило со значительно большей частотой у женщин, которые использовали лекарственные средства, содержащие этинилэстрадиол, в том числе комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Вспомогательные вещества

Лекарственное средство содержит 69,5 мг лактозы моногидрата. Пациенткам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, полной лактазной недостаточностью или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

Если у Вас установлен непереносимость сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

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

Нет данных, свидетельствующих о том, что комбинированные пероральные контрацептивы негативно влияют на способность управлять автомобилем и другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Препарат противопоказан для применения в период беременности. До начала приема препарата следует исключить беременность. Если беременность наступила в течение применения препарата Белара®, следует немедленно прекратить прием препарата. В ходе обширных эпидемиологических исследований доказательств того, что прием эстрогенов в комбинации с другими прогестагенами в дозах, сходных с таковыми, содержащиеся в препарате Белара®, при непреднамеренном применении противозачаточных таблеток на ранних сроках беременности приводил к тератогенным или фетотоксическим эффектам, получено не было. Хотя исследования на животных показали токсическое воздействие на репродуктивную функцию (см. Раздел «Данные доклинических исследований безопасности»), данные, собранные в 330 беременных женщин, не выявили какой-либо эмбриотоксического действия хлормадинона ацетата на плод.

Повышенный риск ВТЭ в послеродовой период следует учитывать при восстановлении применения препарата Белара® (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

Кормления грудью

Эстрогены могут влиять на лактацию, а именно приводить к снижению количества и изменять состав грудного молока. Малые количества контрацептивных стероидов и / или их метаболитов могут проникать в грудное молоко и влиять на ребенка, поэтому не следует применять препарат Белара® в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Дозировка таблеток, покрытых пленочной оболочкой 1 таблетку, покрытую оболочкой, следует принимать ежедневно в одно и то же время (преимущественно вечером) в течение 21 дня подряд, затем следует сделать семидневный перерыв в приеме таблеток; через 2-4 дня после приема последней таблетки, покрытой оболочкой, возникнет кровотечение отмены, подобная менструального кровотечения. После окончания семидневного перерыва следует начать прием препарата Белара® из следующей упаковки независимо от того, прекратилось кровотечение или нет.

Таблетку, покрытую оболочкой, замеченную на упаковке соответствующим днем недели, следует извлечь из блистерной упаковки и проглотить целиком, при необходимости запив небольшим количеством воды. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует принимать ежедневно в последовательности, указанной на упаковке направлением стрелки.

Начало приема таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Если гормональные контрацептивы раньше не применяли (в течение последнего менструального цикла)

Первую таблетку, покрытую оболочкой, следует принять в первый день естественного цикла женщины, то есть в первый день следующего менструального кровотечения. Если первая таблетка принята в первый день менструации, контрацептивное действие препарата начинается с первого дня приема и продолжается в течение семидневного перерыва в приеме таблеток.

Первая таблетка, покрытая оболочкой, также может быть принята на 2-5-й день менструации, независимо от того, прекратилось кровотечение или нет. В этом случае в течение первых семи дней приема необходимо использовать дополнительные барьерные методы контрацепции.

Если менструация началась более пяти дней назад, женщине следует рекомендовать подождать начала следующей менструации, чтобы приступить к приему препарата Белара®.

Переход от другого гормонального контрацептива к приему препарата Белара®

Переход от другого комбинированного перорального контрацептива

Женщине следует начать прием препарата Белара® на следующий день после семидневного перерыва в приеме таблеток или приема таблеток-плацебо из упаковки ранее используемого комбинированного перорального контрацептива.

Переход от препаратов, содержащих только прогестаген («мини-пили»)

Первую таблетку препарата Белара® необходимо принять на следующий день после приема последней таблетки, содержащей только прогестаген. В течение первых семи дней необходимо использовать дополнительные барьерные методы контрацепции.

Переход от гормональных контрацептивных инъекций или контрацептивного имплантата

Прием препарата Белара® можно начать в день удаления импланта или в день первоначально запланированной инъекции. В течение первых семи дней необходимо использовать дополнительные барьерные методы контрацепции.

После самопроизвольного или медицинского аборта в I триместре

Прием препарата Белара® можно начать сразу же после самопроизвольного или медицинского аборта в I триместре. В этом случае нет необходимости в применении дополнительных мер контрацепции.

После родов, самопроизвольного или медицинского аборта во II триместре

После рождения ребенка женщины, которые не кормят грудью, могут начать прием препарата на 21-28 день после родов. В этом случае нет необходимости в применении дополнительных барьерных методов контрацепции.

Если прием препарата был начат более чем через 28 дней после родов, следует использовать дополнительные барьерные методы контрацепции в течение первых семи дней.

Если у женщины уже был половой акт, следует исключить наличие беременности или подождать начала следующего менструального цикла, прежде чем начать прием препарата.

Кормление грудью (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»)

Кормления грудью, не рекомендуется принимать препарат Белара®.

После прекращения приема препарата Белара®

После прекращения приема препарата Белара® текущий цикл может удлиняться примерно на 1 неделю.

Нерегулярный прием таблеток

Если пациентка забыла принять таблетку, но приняла ее в течение следующих 12 часов, дополнительные меры контрацепции не требуется. Пациентка должна

продолжить прием препарата в обычном режиме.

Если пациентка забыла принять таблетку, но приняла ее более чем через 12 часов, контрацепции может быть снижен. В случае пропуска таблетки следует действовать, руководствуясь следующими двумя основными правилами:

1. Никогда нельзя прерывать прием таблеток более чем на 7 дней.
2. Семидневная перерыв в приеме таблеток необходимо для достижения достаточного подавления оси гипоталамус-гипофиз-яичники.

Последнюю (забытую) таблетку следует принять немедленно, даже если это означает, что необходимо принять 2 таблетки одновременно. Другие таблетки следует принимать как обычно. В течение следующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции презервативы. Если прием таблеток был пропущен в течение 1-й недели цикла, а в течение 7 дней до пропущенных таблеток был половой акт (включая семидневный перерыв в приеме таблеток), следует учитывать вероятность развития беременности. Чем большее количество таблеток было пропущено и чем ближе по срокам они были в обычной перерыва в приеме таблеток, тем выше вероятность беременности.

Если в этой упаковке осталось менее 7 таблеток, сразу же после окончания приема таблеток из используемой пачки следует начать принимать таблетки из новой упаковки препарата Белара®, то есть не должно быть перерыва между двумя упаковками. Вероятно, обычная кровотечение отмены не возникнет, пока не закончатся таблетки из второй упаковки; однако во время приема таблеток из новой упаковки возможно появление прорывной или мажущие кровотечения. Если кровотечение отмены не возникнет после окончания приема таблеток из второй упаковки, следует сделать тест на беременность.

Рекомендации в случае рвоты или диареи

Если рвота или сильная диарея возникла в течение 4 часов после приема таблетки, всасывание препарата может быть неполным, следовательно, надежность контрацепции не может быть гарантирована. В этом случае следует действовать в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе «нерегулярный прием таблеток» (см. Выше). Следует продолжить прием препарата Белара®.

Как отсрочить кровотечение отмены

Чтобы отсрочить кровотечение, женщина должна продолжить прием таблеток из следующей упаковки препарата Белара®, не делая перерыва. Продолжать прием таблеток можно по желанию, пока не закончатся таблетки из второй упаковки.

Во время приема таблеток из второй упаковки возможно появление незначительных кровянистых выделений или прорывного кровотечения. После обычной семидневного перерыва в приеме таблеток следует восстановить регулярный прием препарата Белара®. Чтобы перенести начало кровотечения на другой день недели, отличный от дня начала кровотечения по действующей схеме, женщине можно рекомендовать сократить следующую семидневный перерыв на желаемое количество дней. Чем короче перерыв в приеме таблеток, тем выше риск отсутствия кровотечения отмены и прорывного кровотечения или незначительных кровянистых выделений во время приема таблеток из следующей упаковки (так же, как и при отсрочке кровотечения).

Дети

Препарат не применять детям.

Передозировка

Информация о серьезной токсическое действие препарата при передозировке отсутствует. Могут наблюдаться следующие симптомы: тошнота, рвота и особенно у молодых девушек, незначительные кровянистые выделения из влагалища. Специфического антидота нет; проводить симптоматическую терапию. В редких случаях может быть необходим контроль показателей водно-электролитного обмена и функции печени.

Побочные реакции

В ходе клинических исследований препарата Белара® было установлено, что наиболее частыми побочными эффектами препарата (> 20%) были прорывное кровотечение, незначительные кровянистые выделения, головная боль и дискомфорт в области молочных желез. Вероятность нерегулярных кровотечений снижается при длительном приеме препарата Белара®.

В рамках клинического исследования, проведенного с участием 1629 женщин, сообщали о нижеприведенные побочные реакции, возникшие после применения препарата Белара®.

Частота нежелательных побочных реакций определяется следующим образом:

очень часто: $\geq 1 / 10$; часто: $\geq 1 / 100 - < 1/10$; нечасто $\geq 1 / 1000 - < 1/100$; редко: $\geq 1 / 10000 - < 1/1000$; редкие $< 1/10000$.

Инфекции и инвазии:

нечастые: вагинальный кандидоз

единичные: вульвовагинит.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):

нечастые: фиброаденома молочной железы.

Со стороны иммунной системы:

нечастые: гиперчувствительность к препарату, включая кожные аллергические реакции.

Со стороны обмена веществ:

нечастые: изменения уровня липидов в крови, включая гипертриглицеридемией;

единичные: увеличение аппетита.

Психические нарушения:

частые: подавленное настроение, нервозность, раздражительность;

нечастые: снижение либидо.

Со стороны нервной системы:

частые: головокружение, мигрень (и / или обострение мигрени).

Со стороны органов зрения:

частые: нарушение зрения;

единичные: конъюнктивит, непереносимость контактных линз.

Со стороны органов слуха и лабиринта:

единичные: внезапная потеря слуха, шум в ушах.

Со стороны сосудов:

единичные: артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, циркуляторный коллапс, варикозное расширение вен, тромбоз вен, венозная тромбоэмболия (ВТЭ) или артериальная тромбоэмболия (АТЕ) *.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень частые: тошнота

частые: рвота

нечастые: боль в животе, вздутие живота, диарея.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

частые: акне

нечастые: нарушение пигментации, хлоазма, алопеция, сухость кожи, гипергидроз, выпадение волос;

единичные: уртикарные высыпания, экзема, эритема, зуд, обострение псориаза, гипертрихоз;

редкие: узловатая эритема.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:

частые: ощущение тяжести;

нечастые: боль в спине, мышечные нарушения.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

очень частые: выделения из влагалища, дисменорея, аменорея

часто: боль внизу живота,

нечастые: галакторея;

единичные: увеличение молочных желез, меноррагия, предменструальный синдром.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

частые: утомляемость, отеки, увеличение массы тела.

Лабораторные данные:

частые: повышение артериального давления.

* См раздел «Описание отдельных побочных реакций».

Побочные реакции, которые были связаны с применением этинилэстрадиола и хлормадинона в послерегистрационный период: астения и аллергические реакции, не связанные с нарушениями со стороны иммунной системы.

Описание отдельных побочных реакций

При применении комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиола 0,03 мг и хлормадинона ацетата 2 мг, также сообщали о таких побочных эффектах:

- Известно, что применение комбинированных гормональных контрацептивов связано с повышенным риском венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболии, включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторную ишемическую атаку, тромбоз вен, эмболия легочной артерии. Этот риск более подробно описано в разделе «Особенности применения».
- По данным некоторых исследований, длительное применение КГК повышает риск развития заболеваний желчевыводящих путей.
- В редких случаях после приема пероральных контрацептивов регистрировали случаи возникновения доброкачественных опухолей печени, еще реже регистрировали злокачественные опухоли; в отдельных случаях эти опухоли были причиной внутрибрюшного кровотечения, угрожающего жизни (см. раздел «Особенности применения»).
- Обострение хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезни Крона, язвенного колита, см. Раздел «Особенности применения»).

Информацию о других серьезных побочных эффектах, такие как рак матки или рак молочной железы, приведены в разделе «Особенности применения».

Взаимодействия

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

Сообщение о подозреваемых побочные реакции

Важно сообщать о подозреваемых побочные реакции в период постмаркетингового наблюдения. Это дает возможность осуществлять контроль за соотношением польза / риск применения лекарственных средств.

Медицинские работники должны сообщать о подозреваемых побочные реакции.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Упаковка

21 таблетка, покрытая оболочкой, в блистере, по 1 блистеру в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Источник инструкции

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