

Состав

1 таблетка, покрытая оболочкой, розового цвета, содержит

действующие вещества: дроспиренона 3,0 мг и этинилэстрадиола 0,02 мг;

вспомогательные вещества: лактоза; крахмал кукурузный (кукурузный) повидон, натрия кроскармеллоза; полисорбат; магию стеарат;

пленочная оболочка (Opadry® II Pink): спирт поливиниловый, титана диоксид (E171), макрогол, тальк (E553b), желтый оксид железа (E172), красный оксид железа (E172), черный оксид железа (E172).

1 таблетка, покрытая оболочкой, белого цвета, содержит

вспомогательные вещества: лактоза, повидон, магния стеарат;

пленочная оболочка (Opadry® II White): спирт поливиниловый, титана диоксид (E171), макрогол, тальк (E553b).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: плоские круглые с розовой оболочкой таблетки; плоские круглые с белой пленочной оболочкой таблетки.

Фармакотерапевтическая группа

Гестагены и эстрогены, фиксированные комбинации. Код АТХ G03A A12.

Фармакодинамика

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

За три цикла ингибирования овуляции сравнительные исследования дроспиренона

3 мг/этинилэстрадиола 0,2 мг в течение 24 дневного режима и 21-суточного режима лечения обнаружили, что при 24-дневном режиме наблюдается угнетение развития фолликулов. После введения во время третьего цикла лечения у большинства женщин, которым применили 21-суточный режим,

наблюдалась активность яичников до прекращения овуляции по сравнению с женщинами, которым применили 24-суточный режим лечения. Активность яичников вернулась к уровню, который был до лечения в течение цикла после лечения. После прекращения приема перорального контрацептива общие показатели наступления беременности составили 21,1% и 79,4% через 1 месяц и 1 год соответственно.

Дроспиренон в терапевтических дозах оказывает антиандрогенные и мягкие антиминералокортикоидные свойства. Он лишен любой эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активности. Это обеспечивает дроспиренону фармакологический профиль, очень похожий на таковой у натурального гормона прогестерона.

Слабые антиминералокортикоидные свойства приводят к слабому антиминералокортикоидному эффекту.

Оценка эффективности и безопасности у женщин с угревой сыпью: после 6 месяцев лечения, по сравнению с плацебо, Велмари показал статистически большее снижение угревой сыпи на 15,6% (49,3% против 33,7%) при воспалительных поражениях, 18,5% (40,6% против 22,1%) не связанных с воспалительными поражениями, 16,5% (44,6% против 28,1%) при общих поражениях.

Фармакокинетика

Дроспиренон

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

Распределение. После приема уровень дроспиренона в сыворотке крови снижается с периодом полураспада 31 ч. Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероид-глобулином (КСГ). Только 3-5% от общей сывороточной концентрации активного вещества представляет собой свободный гормон. Индуцированное этинилэстрадиола повышение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона белками сыворотки. Средний кажущийся объем распределения составляет $3,7 \pm 1,2$ л/кг.

Метаболизм. После приема дроспиренон экстенсивно метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме представлены кислотными формами

дроспиренона, полученными при разрушении лактонового кольца и 4,5 дигидродроспиренон-3-сульфата, которые образуются без участия системы P450. Дроспиренон метаболизируется при малой участии цитохрома P450 3A4 и демонстрирует способность ингибировать этот фермент и цитохром P450 1A1, цитохром P450 2C9 и цитохром P450 2C19 in vitro.

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

Равновесная концентрация. Во время одного цикла лечения максимальная равновесная концентрация дроспиренона в сыворотке около 70 нг/мл достигается через 8 часов лечения. Это примерно трехкратное увеличение уровня дроспиренона в плазме как следствие соотношения полувыведения и интервала дозирования.

Особые группы населения.

Почечная недостаточность. Уровень дроспиренона в сыворотке крови у женщин с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатина 50-80 мл/мин) на 37% выше, чем у женщин с нормальной функцией почек. Лечение дроспиреноном хорошо переносится женщинами с легкой и умеренной почечной недостаточностью и не влияет на концентрацию калия в сыворотке крови.

Печеночная недостаточность. Исследование показало, что у добровольцев с умеренной печеночной недостаточностью клиренс при пероральном приеме увеличился на 50% по сравнению с добровольцами с нормальной функцией печени. Увеличение концентрации калия не наблюдалось даже у пациентов с диабетом и при одновременном лечении спиронолактон.

Этинилэстрадиол.

Всасывания. Этинилэстрадиол после перорального приема быстро и полностью абсорбируется. Максимум концентрации в сыворотке крови при однократном приеме 33мг/мл достигается через 1-2 часа. Биодоступность составляет 60%. Одновременный прием пищи снижает биодоступность этинилэстрадиола на 25%.

Распределение. Уровень этинилэстрадиола в крови уменьшается в два этапа, период полураспада составляет 24 часа. Этинилэстрадиол специфично связывается с альбумином сыворотки (примерно 98,5%) и приводит к повышению концентрации ГСПГ и кортикоидными глобулина. Объем распределения составляет 5 л/кг.

Метаболизм. Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации в слизистых оболочках тонкого кишечника и печени. Метаболизируется путем ароматического гидроксилирования с образованием свободных метаболитов в виде конъюгатов глюкуронидов и сульфатов. Метаболический клиренс составляет 5 мл/мин/кг.

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

Равновесная концентрация. Состояние равновесной концентрации достигается в течение второй половины цикла лечения, причем сывороточный уровень этинилэстрадиола аккумулируется с кратностью примерно 2,0-2,3.

Показания

Пероральная контрацепция.

Противопоказания

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

- Наличие или риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ)
 - венозная тромбоэмболия в настоящее время, в частности вследствие терапии антикоагулянтами или в анамнезе (например тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА));
 - известна наследственная или приобретенная склонность к венозной тромбоэмболии, такая как резистентность к активированному протеину С (в том числе мутация фактора V Лейдена), дефицит антитромбина-III, дефицит протеина С, дефицит протеина S;
 - большие оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией (см. раздел «Особенности применения»);
 - высокий риск венозной тромбоэмболии из-за наличия множественных факторов риска (см. раздел «Особенности применения»).
- Наличие или риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЕ)
 - наличие артериальной тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (например инфаркт миокарда) или наличие продромальных симптомов (например стенокардия);

- нарушение мозгового кровообращения в настоящее время или в анамнезе, наличие продромальных симптомов (например транзиторная ишемическая атака (ТИА));
 - известная наследственная или приобретенная склонность к артериальной тромбоэмболии, такая как гипергомоцистеинемия и антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипинам, волчаночный антикоагулянт);
 - мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе;
 - высокий риск артериальной тромбоэмболии из-за наличия множественных факторов риска (см. раздел «Особенности применения») или из-за наличия одного серьезного фактора риска, такого как:
 - сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
 - тяжелая артериальная гипертензия;
 - тяжелая дислипотеинемия.
 - Наличие тяжелого заболевания печени в настоящее время или в анамнезе, пока показатели функции печени не вернулись в пределы нормы.
 - Почечная недостаточность тяжелой степени или острая почечная недостаточность.
 - Наличие опухолей печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественных или злокачественных).
 - Известные или предполагаемые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочных желез), зависящие от половых гормонов.
 - Вагинальное кровотечение неясной этиологии.
- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из компонентов препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

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

- Влияние других лекарственных средств на препарат Велмари

Взаимодействия возможны с лекарственными средствами, которые индуцируют микросомальные ферменты. Это приведет к увеличению клиренса половых гормонов, что, в свою очередь, приводит к изменению характера менструального кровотечения и/или снижению эффективности контрацептива.

Терапия

Индукция ферментов может быть обнаружена через несколько дней лечения. Максимальная индукция ферментов целом наблюдается через несколько недель. После отмены лечения индукция ферментов может длиться около 4 недель.

Краткосрочное лечение

Женщины, которые принимают лекарственные средства, которые индуцируют ферменты, имеют временно использовать барьерный метод или другой метод контрацепции дополнительно к КОК. Барьерный метод следует применять в течение всего срока лечения соответствующим препаратом и еще в течение 28 дней после прекращения его применения. Если терапия начинается в период применения последних таблеток КОК с упаковки, то прием таблеток из следующей упаковки КОК следует начать сразу после предыдущей без привычного интервала без применения таблеток.

Долгосрочное лечение

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

Нижеприведенные взаимодействия были зафиксированы согласно опубликованным данным.

Действующие вещества, увеличивающие клиренс КОК (снижение эффективности КОК через индукцию ферментов), например:

барбитураты, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин; препараты, применяемые при ВИЧ-инфекции: ритонавир, невирапин и эфавиренз; также, возможно, фелбамат, гризеофульвин, окскарбазепин, топирамат и растительные лекарственные средства, содержащие экстракт зверобоя (*Hypericum perforatum*).

Действующие вещества с непостоянным воздействием на клиренс КОК

При одновременном применении с КОК большое количество комбинаций ингибиторов протеазы ВИЧ и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, включая комбинации с ингибиторами вируса гепатита С (ВГС), могут повышать или снижать концентрации эстрогена 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, что принимается одновременно. При наличии каких-либо сомнений женщинам дополнительно следует использовать барьерный метод контрацепции при терапии ингибиторами протеазы или ингибиторами Ненуклеозидные обратной транскриптазы.

Действующие вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов)

Клиническая значимость потенциального взаимодействия с ингибиторами ферментов остается невыясненной.

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

В исследовании многократных доз комбинации дроспиренон (3 мг/сут)/этинилэстрадиол (0,002 мг/сут) и сильного ингибитора СYP3A4 кетоконазола, что применяли одновременно в течение 10 дней увеличивалось значение AUC (0-24h) дроспиренона и этинилэстрадиола в 2,7 и 1,4 раза соответственно.

Эторикоксиб в дозах от 60 до 120 мг/сут продемонстрировал повышение плазменных концентраций этинилэстрадиола в 1,4-1,6 раза соответственно при одновременном применении с комбинированным гормональным контрацептивом, содержащим 0,035 мг этинилэстрадиола.

- Влияние Велмари на другие лекарственные средства

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

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

Клинические данные свидетельствуют о том, что этинилэстрадиол подавляет клиренс субстратов СYP1A2, что, в свою очередь, вызывает слабое (например, теофиллин) или умеренное (например, тизанидин) повышение их плазменных концентраций.

Другие формы взаимодействия

У пациентов с нормальной функцией почек одновременное применение дроспиренона и ингибиторов АПФ или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) не показало значимого влияния на уровень калия сыворотки крови. Однако одновременное применение Велмари и антагонистов альдостерона или калийсберегающих диуретиков не исследовалась. В этом случае уровень калия в сыворотке крови нужно исследовать в течение первого цикла лечения (см. Также раздел «Особенности применения»).

Лабораторные анализы

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

Особенности применения

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

Предупреждение

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

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

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

- Циркуляторные расстройства

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ)

Применение любых КГК повышает риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у женщин, которые их применяют, по сравнению с теми, которые их получают.

Препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциируются с более низким риском ВТЭ. Применение других лекарственных средств, таких как Велмари, может приводить к повышению риска вдвое. Решение о применении препаратов, кроме имеющих низкий риск развития ВТЭ, следует принимать только после обсуждения с женщиной. Необходимо убедиться, что она осознает риск развития ВТЭ, ассоциированный с применением препарата Велмари, степень влияния имеющихся у нее факторов риска и тот факт, что риск ВТЭ является самым высоким в течение первого года применения. По некоторым данным риск ВТЭ может возрасти при восстановлении применения КГК после перерыва в 4 недели или дольше.

В двух из 10000 женщин, которые не принимают КГК и не являются беременными, развивается ВТЭ в течение года. Однако в каждой женщины риск может быть значительно выше в зависимости от имеющихся у нее факторов риска (см. Ниже).

Встановлено¹, что из 10000 женщин, применяющих КГК, содержащие дроспиренон, в 9-12 женщин разовьется ВТЭ в течение 1 года. Это сравнивается с показателем 62 у женщин, применяющих КГК, содержащих левоноргестрел.

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

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

Факторы риска развития ВТЭ

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

Применение препарата Велмари противопоказано женщинам с множественными факторами риска, что может повысить риск развития венозного тромбоза (см. Раздел «Противопоказания»). Если женщина имеет более одного фактора риска, рост риска может быть больше, чем сумма рисков, ассоциированных с каждым отдельным фактором, поэтому следует принимать во внимание общий риск развития ВТЭ. Если соотношение польза/риск является неблагоприятным, не следует назначать КГК (см. Раздел «Противопоказания»).

Таблица 1. Факторы риска развития ВТЭ

Фактор риска	Примечание
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м ²)	Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела. Особенно требует внимания при наличии других факторов риска.
Длительная иммобилизация, большое оперативное вмешательство, операция на нижних конечностях или органах таза, нейрохирургические вмешательства или обширная травма. Примечание: временная иммобилизация, в том числе перелеты > 4 часа, также могут быть фактором риска развития ВТЭ, особенно у женщин с другими факторами риска.	В таких ситуациях рекомендуется прекратить применение препарата (в случае планового оперативного вмешательства не менее чем за 4 недели) и не возобновлять применение ранее чем через 2 недели после полного восстановления двигательной активности. Во избежание нежелательной беременности следует применять другие методы контрацепции. Следует рассмотреть целесообразность антитромботической терапии, если применение препарата Велмари не было прекращено предварительно.
Семейный анамнез (венозная тромбоэмболия в кого-то из родственников или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например до 50 лет).	При наличии наследственной предрасположенности перед применением любых КГК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом.
Другие состояния, связанные с ВТЭ	Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.
Возраст	Особенно в возрасте более 35 лет

Нет единого мнения относительно возможного влияния варикозного расширения вен и поверхностного тромбоза на развитие и прогрессирование венозного тромбоза.

Необходимо обратить внимание на повышенный риск развития тромбоэмболии в период беременности, особенно в течение 6 недель после родов (информацию о периоде беременности и кормления грудью см. В разделе «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)

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

Симптомами ТГВ могут быть: односторонний отек ноги и/или ступни или участки вдоль вены на ноге; боль или повышенная чувствительность в ноге, может ощущаться только при стоянии или ходьбе, ощущение жара в пораженной ноге; покраснение или изменение цвета кожи на ноге.

Симптомами ТЭЛА могут быть: внезапная одышка невыясненной этиологии или учащенное дыхание; внезапный кашель, возможно с кровью, внезапная боль в грудной клетке, предобморочное состояние или головокружение, быстрое или нерегулярное сердцебиение.

Некоторые из этих симптомов (например одышка, кашель) являются неспецифическими или могут быть неправильно интерпретированы как более распространенные или менее тяжелые явления (например как инфекции дыхательных путей).

Другие проявления васкулярной окклюзии могут включать внезапная боль, отек, острый живот и незначительное посинение конечности.

При окклюзии сосудов глаза начальной симптоматикой может быть нечеткость зрения, не сопровождается болевыми ощущениями и которая может прогрессировать до потери зрения. Иногда потеря зрения развивается почти мгновенно.

Риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЕ)

По данным эпидемиологических исследований применения каких-либо КГК ассоциируется с повышенным риском артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда) или cerebrovasкулярных событий (транзиторная ишемическая атака, инсульт). Артериальные тромбоэмболические явления могут иметь летальный

исход.

Факторы риска развития АТЕ

При применении КГК риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или цереброваскулярных событий возрастает у женщин с факторами риска (см. Таблицу 2). Применение препарата Велмари противопоказано, если женщины имеют один серьезный или множественные факторы риска развития АТЕ, которые могут повысить риск развития артериального тромбоза (см. Раздел «Противопоказания»). Если женщина имеет более одного фактора риска, рост риска может быть больше, чем сумма рисков, ассоциированных с каждым отдельным фактором, поэтому следует принимать во внимание общий риск. Если соотношение польза/риск является неблагоприятным, не следует назначать КГК (см. Раздел «Противопоказания»).

Таблица 2. Факторы риска развития АТЕ

Фактор риска	Примечание
Увеличение возраста	Особенно в возрасте 35 лет
Курение	Женщинам, которые пользуются КГК, рекомендуется воздерживаться от курения. Женщинам в возрасте от 35 лет, которые продолжают курить, настоятельно рекомендуется применять другой метод контрацепции.
Артериальная гипертензия	
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/ м2)	Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела. Особенно требует внимания при наличии у женщин других факторов риска.

Семейный анамнез (артериальная тромбоэмболия у кого из родственников или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например до 50 лет)	При наличии наследственной предрасположенности перед применением любых КГК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом.
Мигрень	Рост частоты или тяжести мигрени во время применения КГК (могут быть продромальные состояния перед развитием цереброваскулярных событий) могут стать причиной немедленного прекращения приема КГК.
Другие состояния, связанные с побочными эффектами со стороны сосудов	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, недостатки клапанов сердца, фибрилляция предсердий, дислипотеинемия и системная красная волчанка.

Симптомы АТЕ

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

Симптомами инсульта могут быть: внезапное онемение лица, слабость или онемение конечностей, особенно одностороннее; внезапное нарушение ходьбы, головокружение, потеря равновесия или координации; внезапная спутанность сознания, нарушение речи или понимания; внезапное ухудшение зрения на один или оба глаза; внезапный, сильный или длительный головная боль без определенной причины; потеря сознания или обморок с судорогами или без них.

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

Симптомами инфаркта миокарда могут быть: боль, дискомфорт, ощущение сжатия или тяжести в грудной клетке, руке или ниже грудины; дискомфортное ощущение, что отдает в спину, челюсть, горло, руки, желудок, чувство переполнения желудка, нарушения пищеварения или удушье; усиленное

потоотделение, тошнота, рвота или головокружение чрезвычайная слабость, тревожное состояние или одышка быстрое или нерегулярное сердцебиение.

Опухоли

Результаты некоторых эпидемиологических исследований указывают на дополнительное повышение риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК (> 5 лет), однако это утверждение остается противоречивым, поскольку окончательно не выяснено, насколько результаты исследований учитывают сопутствующие факторы риска, например половое поведение, и другие факторы, например папилломавирусной инфекции человека.

Метаанализ на основании 54 эпидемиологических исследований свидетельствуют о незначительном повышении относительного риска ($OR = 1,24$) развития рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. Этот повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после окончания применения КОК. Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет встречается редко, увеличение количества случаев диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих в настоящее время или недавно применяли КОК, является незначительным по уровню общего риска рака молочной железы. Результаты этих исследований не предоставляют доказательств существования причинной взаимосвязи. Повышение риска может быть обусловлено как более ранней диагностикой рака молочной железы у женщин, применяющих КОК, так и биологическим действием КОК или сочетанием обоих факторов. Отмечена тенденция, что рак молочной железы, выявленный у женщин, когда-либо принимали КОК, клинически менее выражен, чем у тех, кто никогда не употреблял КОК.

В редких случаях у женщин, применяющих КОК, наблюдались доброкачественные, а еще реже - злокачественные опухоли печени, в отдельных случаях приводили к опасному для жизни внутрибрюшного кровотечения. В случае возникновения жалоб на сильную боль в эпигастральной области, увеличение печени или признаки внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учитывать возможность наличия опухоли печени при применении КОК.

Применение КОК в высоких дозах (50 мкг этинилэстрадиола) снижает риск рака эндометрия и яичников. Остается подтвердить, эти данные могут касаться и низкодозового КОК.

Другие состояния

Прогестинов компонент препарата Велмарии является антагонистом альдостерона с калийсберегающими свойствами. В большинстве случаев применения не ожидается повышение уровня калия. В ходе клинических исследований у некоторых пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью и одновременным применением калийсберегающих лекарственных средств уровне калия в сыворотке крови несколько, но не существенно, повышались при применении дроспиренона. Поэтому рекомендуется контроль уровня калия во время первого цикла лечения пациенткам с почечной недостаточностью. Указанным пациенткам также рекомендуется перед началом применения препарата удерживать уровень калия сыворотки крови не выше верхней границы нормы, особенно при одновременном применении калийсберегающих лекарственных средств (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Женщины с гипертриглицеридемией или семейным анамнезом по этому нарушения составляют группу риска развития панкреатита при применении КОК.

Хотя сообщалось о незначительном повышении артериального давления у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение АД наблюдается редко. Немедленное прекращение приема КОК необходимо только в этих редких случаях. В случае длительной артериальной гипертензии или невозможности контролировать показатели давления с помощью антигипертензивных средств, женщинам принимающих КОК, следует прекратить их применение. Если это целесообразно, применение КОК можно восстановить после достижения нормализации АД терапии.

Сообщалось о возникновении или обострении указанных ниже заболеваний в период беременности и при применении КОК, но их взаимосвязь с применением эстрогенов/прогестинов не является окончательно установленной: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом, образование желчных камней, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденхама, герпес беременных, потеря слуха, связанная с отосклерозом.

У женщин с наследственным ангионевротический отек экзогенные эстрогены могут индуцировать или усиливать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены КОК, пока показатели функции печени не в пределы нормы и причинная связь с КОК будет исключен.

При рецидиве холестатической желтухи и/или зуда, связанного с холестазом, что ранее возникали в период беременности или предыдущего приема половых гормонов, применение КОК следует прекратить.

Хотя КОК могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет данных относительно необходимости изменять терапевтический режим женщинам с диабетом, принимающих низкодозированные КОК (<0,05 мг этинилэстрадиола). Однако женщин, страдающих сахарным диабетом, следует тщательно обследовать в течение применения КОК, особенно в начале лечения.

Случаи обострения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита также наблюдались при применении КОК.

Иногда может возникать хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщинам, склонным к возникновению хлоазмы, следует избегать воздействия прямых солнечных лучей или ультрафиолетового облучения во время применения КОК.

Каждая таблетка светло-розового цвета препарата содержит 46 мг лактозы, каждая таблетка белого цвета содержит 22 мг лактозы. При наличии редких наследственных состояний непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы, в случае пребывания на безлактозной диете следует учитывать указанное количество лактозы.

Консультации/медицинское обследование

Перед началом или возобновлением приема препарата Велмариин рекомендуется собрать полный медицинский анамнез (включая семейный анамнез), пройти полное медицинское обследование и исключить беременность. Необходимо измерить артериальное давление и провести медицинское обследование, учитывая противопоказания (см. Раздел «Противопоказания») и особенности применения (см. Раздел «Особенности применения»). Следует обратить внимание женщины на информацию о венозного и артериального тромбоза, в том числе на риск, связанный с применением препарата Велмариин по сравнению с таковым при применении других КГК, по симптомов ВТЭ и АТЕ, известных факторов риска и действий, которые необходимо осуществить при подозрении на тромбоз.

Пациенткам рекомендуется внимательно прочитать инструкцию по применению лекарственного средства и придерживаться рекомендаций, содержащихся в ней.

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

женщины.

Пациенток нужно предупредить, что гормональные контрацептивы не защищают от заражения ВИЧ-инфекцией (СПИДом) и любым другим заболеванием, передающимся половым путем.

Снижение эффективности

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

Нарушение цикла

При приеме КОК могут наблюдаться нерегулярные кровотечения (кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых нескольких месяцев. Если после трех менструальных циклов такие кровотечения продолжаются, их следует считать серьезными.

Если нерегулярные кровянистые выделения сохраняются или появляются после периода регулярных кровотечений, нужно рассмотреть негормональные причины кровотечений и соответствующие диагностические мероприятия, включая обследование с целью исключения наличия опухолей и беременности. К диагностических мероприятий можно включить кюретаж.

У некоторых женщин может не наступить кровотечение отмены во время перерыва в приеме препарата. В случае приема КОК в соответствии с указаниями раздела «Способ применения и дозы» беременность маловероятна. Однако если прием КОК происходил нерегулярно к отсутствию первой кровотечения отмены или если кровотечения отмены отсутствуют в течение двух циклов, перед продолжением применения КОК необходимо исключить беременность.

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

Никаких исследований о влиянии препарата Велмари на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не проводили. Не отмечалось влияния на способность управлять автомобилем или работать с механизмами у женщин, принимающих КОК.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Препарат противопоказан для применения в период беременности.

В случае возникновения беременности во время применения препарата Велмари его прием необходимо прекратить немедленно. Однако результаты эпидемиологических исследований не указывают на повышение риска появления врожденных пороков у детей, матери которых принимали КОК до беременности, так же, как и на существование тератогенного действия при непреднамеренном приеме КОК в течение беременности.

Исследования на животных показали наличие побочных эффектов во время беременности и лактации (см. Раздел «Фармакологические свойства»). На основе этих исследований на животных нельзя исключать нежелательные эффекты вследствие гормонального действия действующих веществ. Однако общий опыт применения КОК в период беременности не свидетельствует о существующем нежелательном воздействии у человека.

Имеющиеся данные по приему препарата в период беременности слишком ограничены для того, чтобы сделать выводы относительно негативного влияния препарата Велмари на течение беременности, здоровье плода и новорожденного. В настоящее время нет никаких соответствующих эпидемиологических данных.

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

Кормления грудью. КОК могут влиять на кормление грудью, поскольку под их влиянием может уменьшаться количество грудного молока, а также изменяться его состав. Несмотря на это, КОК не рекомендуется принимать в период кормления грудью. Небольшие количества контрацептивных стероидов и/или их метаболиты могут проникать в грудное молоко при применении КОК. Эти количества могут повлиять на ребенка.

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

Способ применения и дозы

Способ применения: перорально.

Дозировка

Как применять препарат Велмари

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

Начало применения препарата Велмари

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

Применение препарата следует начинать в первый день естественного цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения).

- Переход с другого орального контрацептива (КОК), вагинального кольца или трансдермального пластыря

Желательно начать применение таблеток препарата Велмари следующий день после приема последней гормонотерапевтической таблетки предыдущего КОК, но не позднее следующего дня после перерыва в приеме или после приема таблеток плацебо предыдущего КОК. В случае применения контрацептивного вагинального кольца или трансдермального пластыря следует начать принимать препарат Велмари в день удаления средства, но не позднее дня, когда необходимо последующее применение этих препаратов.

- Переход с метода, основанного на применении только прогестерона («мини-пили», инъекции, импланты) или внутриматочной системы с прогестероном

Можно начать прием препарата Велмари в любой день после прекращения приема «мини-пили» (в случае импланта или внутриматочной системы - в день их удаления, в случае инъекции - вместо следующей инъекции). Однако во всех случаях рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней применения препарата.

- После аборта в I триместре беременности

Можно начинать прием препарата Велмари сразу. В таком случае нет необходимости применять дополнительные средства контрацепции.

- После родов или аборта во II триместре

Рекомендуется начинать прием препарата Велмари с 21-28-го дня после родов или аборта во II триместре беременности. В случае позднего начала приема таблеток рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых

7 дней приема таблеток. Однако, если половой акт уже состоялся, то перед началом применения препарата следует исключить беременность или дождаться наступления первой менструации.

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

Что делать в случае пропуска приема таблетки

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

Если опоздание в применении таблетки **не превышает 24 часа**, противозачаточное действие препарата не снижается. Пропущенную таблетку надо принять сразу, как только это выяснилось. Следующую таблетку из этой упаковки следует принимать в обычное время.

Если опоздание с применением забытой таблетки **превышает 24 часа**, контрацептивная защита может уменьшиться. В таком случае можно руководствоваться двумя основными правилами:

1. рекомендованной есть перерыв в применении гормоновмисни таблеток, которая длится 4 дня, перерыв в приеме никогда не может превышать 7 дней
2. адекватное угнетение системы гипоталамус-гипофиз-яичники непрерывным применением таблеток в течение 7 дней.

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

- День 1-7

Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжать принимать таблетки в обычное время. Кроме того, в течение следующих 7 дней необходимо использовать барьерный метод контрацепции, например презерватив. В случае, если в предыдущие 7 дней состоялся половой акт, следует

учитывать возможность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе период применения таблеток плацебо, тем выше риск беременности.

- День 8-14

Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять 2 таблетки одновременно. После этого продолжать принимать таблетки в обычное время. При условии, что женщина правильно принимала таблетки в течение 7 дней перед пропуском нет необходимости использовать дополнительные противозачаточные средства. Если это не так или пропущена более 1 таблетка, рекомендуется использовать дополнительные методы контрацепции в течение 7 дней.

- День 15-24

Риск снижения надежности возрастает при приближении периода применения таблеток плацебо. Однако при соблюдении схемы приема таблеток можно избежать снижения контрацептивной защиты. Если придерживаться одного из нижеследующих вариантов, то не возникнет необходимости использовать дополнительные контрацептивные средства при условии правильного применения таблеток в течение 7 дней до пропуска. Если это не так, рекомендуется придерживаться первого из нижеследующих вариантов и использовать дополнительные методы контрацепции в следующие 7 дней.

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

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

Рекомендации в случае нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта

При тяжелых нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта (например рвота или диарея) возможно неполное всасывание препарата. В таком случае следует применять дополнительные средства контрацепции. Если рвота началось в течение 3-4 часов после приема активной таблетки, как можно скорее необходимо принять новую (заместительную) таблетку.

Следующую таблетку, если возможно, следует принять в течение 24 часов в рамках режима обычного приема. Если прошло более 24 часов, приемлемой является рекомендация, приведенная выше в разделе «Способ применения и дозы» подпункт «Что делать в случае пропуска приема таблетки». Если женщина не хочет менять свой график приема таблеток, ей необходимо принять дополнительную таблетку (и) с последующей упаковки.

Как отсрочить наступление кровотечения отмены

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

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

Дети

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

Передозировка

До сих пор нет никаких данных клинических исследований относительно передозировки таблеток препарата Велмар. На основании общего опыта применения комбинированных оральных контрацептивов при передозировке

может наблюдаться тошнота, рвота или у молодых девушек - влагалищное кровотечение. Специального антидота не существует, лечение должно быть симптоматическим.

Побочные реакции

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

В таблице ниже приведены побочные реакции согласно классов и систем органов MedDRA. Частота приведена на основе клинических данных. Наиболее приемлемые сроки MedDRA использованы для описания определенных реакций и их синонимов и связанных состояний.

Таблица 3. Частота побочных реакций, о которых сообщали в ходе клинических исследований препарата Велмари как орального контрацептива и для лечения нетяжелой формы акне в соответствии со сроками, классов систем органов MedDRA.

Классы и системы органов (MedDRA версия 9.1)	Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Единичные ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	Частота не
Инфекции и инвазии			Кандидоз	
Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы			Анемия, тромбоцитемия	
Со стороны иммунной системы			Аллергические реакции	Гиперчувств
Со стороны эндокринной системы			Эндокринные расстройства	

Со стороны обмена веществ и питания			Повышение аппетита, анорексия, гиперкалиемия, гипонатриемия	
Психические расстройства	Эмоциональная лабильность	Депрессия, нервозность, сонливость	Аноргазмия, бессонница	
Нервная система	Головная боль	Головокружение, парестезии	Вертиго, тремор	
Со стороны органов зрения			Конъюнктивит, сухость глаз, нарушение зрения	
Со стороны сердца			Тахикардия	
Со стороны сосудов		Мигрень, варикозное расширение вен, артериальная гипертензия	Флебит, сосудистые расстройства, носовое кровотечение, обморок, венозная тромбоэмболия (ВТЭ), артериальная тромбоэмболия (АТЕ)	
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Боль в животе, рвота, диспепсия, метеоризм, гастрит, диарея	Увеличение живота, желудочно-кишечные расстройства, ощущение наполнения желудочно-кишечного тракта, хиатальная грыжа, кандидоз ротовой полости, запор, сухость во рту	
Со стороны пищеварительной системы			Боль в желчном пузыре, холецистит	

Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Акне, зуд, сыпь	Хлоазма, экзема, алопеция, акнеформный дерматит, сухость кожи, нодозная эритема, гипертрихоз, нарушения со стороны кожи, растяжки, контактный дерматит, фоточувствительный дерматит, нодулярная кожа	Мультиформ эритема
Со стороны мышечной и соединительной ткани		Боль в спине, боль в конечностях, судороги мышц		

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Болезненность молочных желез, метроррагия *, аменорея	Вагинальный кандидоз, тазовая боль, увеличение молочных желез, фиброзно-кистозная мастопатия, маточные / вагинальные кровотечения * выделения из половых органов, приливы, вагинит, нарушение менструального цикла, дисменорея, гипоменорея, меноррагия, вагинальная сухость, сомнительный мазок Папаниколау, снижение либидо	Диспареуния, вульвовагинит, посткоитальная кровотечение, кровотечение отмены, киста молочной железы, гиперплазия молочной железы, новообразования в молочной железе, полип шейки матки, атрофия эндометрия, киста яичника, увеличение матки	
Общие расстройства		Астения, потливость, отек (генерализованный отек, периферический отек, отек лица)	Недомогание	
Исследования		Увеличение массы тела	Уменьшение массы тела	

* Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при продолжении терапии.

Описание отдельных побочных реакций

У женщин, принимавших КГК, наблюдался повышенный риск развития венозных или артериальных тромботических и тромбоэмболических явлений, в том числе инфаркта миокарда, инсульта, транзиторных ишемических атак, венозного тромбоза и ТЭЛА, которые подробно описаны в разделе «Особенности

применения».

Нижеприведенные серьезные побочные реакции наблюдались у женщин, применяющих КОК, также были описаны в разделе «Особенности применения»:

- венозные тромбозмболические расстройства;
- артериальные тромбозмболические расстройства;
- артериальная гипертензия;
- опухоли печени;
- развитие или обострение заболеваний, для которых связь с приемом КОК не выяснен окончательно: болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, эпилепсия, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, герпес беременных, хорея Сиденхама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха;
- хлоазма;
- острые или хронические нарушения функции печени, которые могут потребовать отмены КОК, пока показатели функции печени не нормы;
- у женщин с наследственной предрасположенностью к ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызвать или усиливать симптомы ангионевротического отека.

Частота диагностирования рака молочной железы несколько повышается среди женщин, принимающих КОК. Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет возникает редко, увеличение количества случаев диагностирования рака молочной железы у женщин, применяющих в настоящее время или недавно применяли КОК, является незначительным по уровню общего риска рака молочной железы. Взаимосвязь с применением КОК неизвестен. См. также разделы «Противопоказания» и «Особенности применения».

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 28 таблеток, покрытых оболочкой, в блистере (24 таблетки розового и 4 таблетки плацебо белого цвета); по 1 блистеру в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Лабораториос Леон Фарма, С.А.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

С/Ла Валлин с/н, полигоны Индустриал Наватеджера, Виллакиламбре, 24008 Леон, Испания.

Источник инструкции

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