

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЕМІНАТІ®

Склад:

діючі речовини: етинілестрадіол, дроспіренон;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою (жовта) містить: етинілестрадіолу 0,03 мг, дроспіренону 3 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, кукурудзяний крохмаль, прежелатиновий крохмаль (кукурудзяний), кросповідон (тип Б), кросповідон (тип А), повідон К-30, полісорбат 80, магнію стеарат, оболонка: опадгry® II жовтий (спирт полівініловий частково гідрогенізований, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172)).

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, плацебо (біла) містить: лактозу безводну, повідон К-30, магнію стеарат, оболонка: опадгry® II білий (спирт полівініловий частково гідрогенізований, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк (Е 553b)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі жовті таблетки, вкриті плівковою оболонкою, без гравірування; *плацебо:* круглі білі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, без гравірування.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевій сфері. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени і естрогени, фіксовані комбінації.

Код АТХ G03A A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Індекс Перля контрацептивних невдач для препарату становить 0,09 (верхній двосторонній

95 % довірчий інтервал (ДІ) – 0,32).

Загальний індекс Перля (контрацептивні невдачі помилки з боку пацієнток) для препарату становить 0,57 (верхній двосторонній 95 % ДІ – 0,90).

Протизаплідна дія комбінованих пероральних контрацептивів (КПК) базується на взаємодії різних чинників, найважливішими з яких є пригнічення овуляції і зміни цервікальної секреції.

Фемінаті® – це комбінований пероральний контрацептив з етинілестрадіолом та прогестогеном дроспіреноном. У терапевтичних дозах дроспіренон виявляє антианδροгенні та помірні антимінералокортикоїдні властивості. Він не має естрогенної, глюкокортикоїдної та антиглюкокортикоїдної активності. Отже, дроспіренон має схожий фармакологічний профіль з природним прогестероном.

Лікарський засіб чинить помірний антимінералокортикоїдний вплив.

Фармакокінетика.

Дроспіренон

Абсорбція. Перорально прийнятий дроспіренон швидко і повністю всмоктується. Пікова концентрація у сироватці крові, що становить 38 нг/мл, досягається приблизно через

1-2 години після одноразового перорального застосування. Біодоступність становить приблизно 76-85 %. Одночасний прийом їжі не впливає на біодоступність дроспіренону.

Розподіл. Після перорального прийому концентрація дроспіренону в сироватці крові знижується із середнім кінцевим періодом напіввиведення близько 31 години. Дроспіренон зв'язується із сироватковим альбуміном, але не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), і з глобуліном, що зв'язує кортикоїди (ГЗК). У вигляді вільного стероїду в сироватці крові присутні тільки 3-5 % загальної концентрації дроспіренону. Підвищення рівня ГЗСС, індуковане етинілестрадіолом, не впливає на зв'язування дроспіренону з білками сироватки крові. Середній уявний об'єм розподілу дроспіренону становить $3,7 \pm 1,21$ л/кг.

Метаболізм. Після перорального прийому дроспіренон значною мірою метаболізується. Основними метаболітами у плазмі крові є кислотна форма дроспіренону, що утворюється внаслідок розкриття лактонового кільця, а також 4,5-дигідро-дроспіренон-3-сульфат, який формується шляхом гідратації з подальшим сульфатуванням. Дроспіренон також є об'єктом окиснювального метаболізму, що каталізується CYP3A4. *In vitro* дроспіренон може слабо або помірно пригнічувати ферменти цитохрому P450: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4.

Виведення. Метаболічний кліренс дроспіренону із сироватки крові становить

$1,5 \pm 0,2$ мл/хв/кг. Лише незначна кількість дроспіренону екскретується у незмінену вигляді. Метаболіти дроспіренону виводяться з калом та сечею у співвідношенні приблизно 1,2 : 1,4. Період напіввиведення метаболітів із сечею і калом – близько 40 годин.

Рівноважна концентрація. Під час циклу терапії максимальна рівноважна концентрація дроспіренону у сироватці крові близько 70 нг/мл досягається приблизно

через 8 днів лікування. Концентрація дроспіренону у сироватці крові збільшувалася приблизно в 3 рази внаслідок співвідношення кінцевого періоду напіввиведення та інтервалу дозування.

Особливі категорії пацієнтів

Вплив на ниркову недостатність. При досягненні рівноважного стану під час терапії дроспіреноном у групі жінок із нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) та у групі жінок без порушення функції нирок спостерігалися аналогічні концентрації дроспіренону в сироватці крові. У групі жінок із нирковою недостатністю середнього ступеня (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) сироваткові концентрації дроспіренону були в середньому на 37 % вищі, ніж у групі жінок із нормальною функцією нирок. Терапія дроспіреноном добре переносилася жінками із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня. Терапія дроспіреноном не показала жодного клінічно значущого впливу на концентрації калію у сироватці крові.

Вплив на печінкову недостатність. У дослідженні застосування разової дози кліренс дроспіренону при пероральному застосуванні знижувався приблизно на 50 % в осіб із помірною печінковою недостатністю порівняно з добровольцями з нормальною функцією печінки. Виявлене відхилення кліренсу дроспіренону в осіб із помірною печінковою недостатністю не зумовлювало будь-яких явних відмінностей відносно концентрації калію у сироватці крові. Навіть при цукровому діабеті та супутній терапії спіронолактоном (два фактори, що можуть провокувати гіперкаліємію) не спостерігалось підвищення концентрації калію в сироватці крові вище верхньої межі норми. Можна зробити висновок, що дроспіренон добре переноситься особами із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю).

Етнічна приналежність. Не спостерігалось клінічно значущої різниці у фармакокінетиці дроспіренону або етинілестрадіолу у жінок японської національності та європейців.

Етинілестрадіол

Абсорбція. При пероральному введенні етинілестрадіол швидко і повністю всмоктується. Після застосування 30 мкг пікова сироваткова концентрація 100 пкг/мл досягається протягом

1-2 годин. Етинілестрадіол піддається екстенсивному ефекту першого проходження, що залежить від індивідуальних відмінностей.

Абсолютна біодоступність становить близько 45 %.

Розподіл. Очікуваний об'єм розподілу етинілестрадіолу становить приблизно 5 л/кг, а зв'язування з білками плазми крові – близько 98 %. Етинілестрадіол індукує синтез у печінці ГЗСГ, а також глобулінів, що зв'язують кортикоїдні гормони. При застосуванні 30 мкг етинілестрадіолу плазматична концентрація ГЗСГ збільшується від 70 до близько 350 нмоль/л.

Етинілестрадіол у невеликій кількості проникає у грудне молоко (0,02 % дози).

Метаболізм. Етинілестрадіол значною мірою метаболізується у ШКТ та при першому проходженні через печінку. Етинілестрадіол головним чином метаболізується шляхом

ароматичного гідроксилування із формуванням великої кількості гідроксильованих та етильованих метаболітів, які присутні як вільні метаболіти та кон'югати з глюкуронідами та сульфатами. Метаболічний плазмовий кліренс етинілестрадіолу становить близько

5 мл/хв/кг. *In vitro* етинілестрадіол є зворотнім інгібітором CYP2C19, CYP1A1 та CYP1A2, а також на основі механізму дії – інгібітором CYP3A4/5, CYP2C8 та CYP2J2.

Виведення. Етинілестрадіол не виводиться у незміненому вигляді у значній кількості. Метаболіти етинілестрадіолу виводяться з сечею та жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення метаболітів становить близько 1 доби. Період напіввиведення метаболітів становить 20 годин.

Рівноважна концентрація. Рівноважна концентрація досягається протягом другої половини циклу терапії, сироватковий рівень етинілестрадіолу збільшується приблизно в 1,4-2,1 раза.

Доклінічні дані з безпеки.

У лабораторних тварин ефекти дроспіренону і етинілестрадіолу були обмежені тими, які асоціювалися з відомою фармакологічною дією. Зокрема, дослідження з виявлення репродуктивної токсичності у тварин показали наявність видоспецифічних ембріотоксичного та фетотоксичного впливів. При експозиції, що перевищує таку у користувачів лікарського засобу, у деяких видів тварин спостерігали вплив на статеву диференціацію. Дослідження з оцінки екологічного ризику показали, що етинілестрадіол та дроспіренон потенційно можуть становити загрозу для водного середовища (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Пероральна контрацепція.

Протипоказання.

Комбіновані пероральні контрацептиви (КПК) протипоказано застосовувати у разі наявності хоча б одного із нижчезазначених станів. Якщо будь-який із цих станів виникає вперше під час застосування КПК, прийом лікарського засобу слід негайно припинити.

- Наявність або ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ):
 - о венозна тромбоемболія на даний час, зокрема внаслідок терапії антикоагулянтами, або в анамнезі (наприклад тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА));
 - о відома спадкова або набута схильність до венозної тромбоемболії, така як резистентність до активованого протейну С (у тому числі мутація фактора Лейдена V),

дефіцит антитромбіну-III, дефіцит протеїну C, дефіцит протеїну S;

- о великі оперативні втручання із тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»);

- о високий ризик венозної тромбоемболії через наявність кількох факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

- Наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ):

- о наявність артеріальної тромбоемболії на даний час або в анамнезі (зокрема інфаркт міокарда) або наявність продромальних симптомів (зокрема стенокардія);

- о порушення мозкового кровообігу на даний час або в анамнезі, наявність продромальних симптомів (зокрема транзиторна ішемічна атака (TIA));

- о відома спадкова або набута схильність до артеріальної тромбоемболії, така як гіпергомоцистемія та антитіла до фосфоліпідів (антитіла до кардіоліпінів, вовчаковий антикоагулянт);

- о мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;

- о високий ризик артеріальної тромбоемболії через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») або через наявність одного серйозного фактору ризику, такого як:

- цукровий діабет із судинними ускладненнями;

- тяжка артеріальна гіпертензія;

- тяжка дисліпопротеїнемія.

- Наявність тяжкого захворювання печінки на даний час або в анамнезі, поки показники функції печінки не повернулися у межі норми.

- Ниркова недостатність тяжкого ступеня або гостра ниркова недостатність.

- Наявність пухлин печінки на даний час або в анамнезі (доброякісних або злоякісних).

- Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), що є залежними від статевих гормонів.

- Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.

- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого із компонентів препарату.

- Підозрювана або підтверджена вагітність.

Лікарський засіб Фемінаті⁰ протипоказаний до одночасного застосування з лікарськими

засобами з вмістом омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру, дасабувіру, глекапревіру, пібрентасвіру, софосбувіру, велпатасвіру, воксилапревіру (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі заходи безпеки.

Цей лікарський засіб може становити небезпеку для навколишнього середовища (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до локальних вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід ознайомитися з інформацією щодо лікарського засобу, який пацієнтка планує застосовувати одночасно, для виявлення потенційних взаємодій.

- Вплив інших лікарських засобів на Фемінаті®

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

Терапія

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

Короткострокове лікування

Жінки, які приймають лікарські засоби, що індують ферменти, мають тимчасово використовувати бар'єрний метод або інший метод контрацепції додатково до КПК. Бар'єрний метод слід застосовувати протягом усього терміну лікування відповідним препаратом і ще протягом 28 днів після припинення його застосування. Якщо терапія розпочинається у період застосування останніх таблеток КПК з упаковки, то прийом таблеток з наступної упаковки КПК слід розпочати одразу після попередньої таблетки плацебо.

Довгострокове лікування

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

Про нижчезазначені взаємодії повідомляли в наукових публікаціях.

Діючі речовини, що можуть збільшувати кліренс КПК (зниження ефективності КПК через індукцію ферментів), наприклад:

барбітурати, бозентан, карбамазепін, фенітоїн, примідон, рифампіцин; препарати, що застосовують при ВІЛ-інфекції: ритонавір, невірапін та ефавіренц; також, можливо, фелбамат,

гризеофульвін, окскарбазепін, топірамат і рослинні лікарські засоби, що містять екстракт звіробою (*Hypericum perforatum*).

Діючі речовини з непостійним впливом на кліренс КПК

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

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

Діючі речовини, що знижують кліренс КПК (інгібітори ферментів)

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

Одночасне застосування сильних інгібіторів СYP3A4 може підвищити плазмові концентрації естрогену, прогестину або обох компонентів.

У дослідженні багаторазових доз комбінації дроспіренон (3 мг/добу)/етинілестрадіол (0,002 мг/добу) та сильного інгібітора СYP3A4 кетоконазолу, що застосовували одночасно, протягом 10 днів збільшувалося значення $AUC_{(0-24h)}$ дроспіренону та етинілестрадіолу у 2,7 та 1,4 раза відповідно.

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

- Вплив лікарського засобу Фемінаті® на інші лікарські засоби

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

У дослідженнях взаємодії *in vivo* у жінок-добровольців, які застосовували омепазол, симвастатин та мідазолам як субстрати-маркери, встановлено, що клінічно значуща взаємодія дроспіренону в дозі 3 мг з іншими активними субстанціями, що індукуються цитохромом P450, є малоймовірною.

Клінічні дані свідчать про те, що етинілестрадіол пригнічує кліренс субстратів СYP1A2, що, у свою чергу, спричиняє слабке (наприклад, теофілін) або помірне (наприклад, тизанідин) підвищення їх плазмових концентрацій.

Фармакодинамічні взаємодії

Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/

паритапревір/ритонавір та дасабувір з додаванням рибавіріну або без такого, глекапревір, пібрентасвір, софосбувір, велпатасвір та воксилапревір, збільшує ризик підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Тому жінкам, які застосовують лікарський засіб Фемінаті[®], необхідно тимчасово перейти на альтернативний метод контрацепції (наприклад контрацептиви, що містять тільки прогестаген, або негормональні методи) перед початком терапії із застосуванням зазначеної комбінації лікарських засобів. Застосування лікарського засобу Фемінаті[®] можна відновити через 2 тижні після завершення терапії зазначеною комбінацією.

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

Інші форми взаємодії

Лабораторні аналізи

Застосування контрацептивних стероїдів може впливати на результати деяких лабораторних аналізів, таких як біохімічні параметри функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, на концентрацію у плазмі крові транспортних білків, таких як глобулін, що зв'язує кортикостероїди, на концентрацію у плазмі крові фракцій ліпідів/ліпопротеїнів, на показники вуглеводного обміну, коагуляції та фібринолізу. Зазвичай такі зміни перебувають у межах норми.

Дроспіренон збільшує активність реніну та альдостерону у плазмі крові, що індукується його помірною антимінералокортикоїдною активністю.

Особливості застосування.

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

Попередження

- У разі наявності будь-яких станів або факторів ризику, зазначених нижче, слід обговорити з жінкою доцільність застосування препарату Фемінаті[®].
- У разі загострення або при перших проявах будь-яких із вказаних станів або факторів ризику жінкам рекомендується звернутися до лікаря та визначити необхідність припинення прийому препарату Фемінаті[®].
- У разі підозрюваної або підтвердженої ВТЕ або АТЕ слід припинити застосування КГК.

Якщо розпочато антикоагулянтну терапію, слід забезпечити альтернативну адекватну контрацепцію через тератогенний вплив антикоагулянтів (кумарини).

- Циркуляторні розлади.

Ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ)

Застосування будь-яких КГК підвищує ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) у жінок, які їх застосовують, порівняно з тими, які їх не отримують. **Препарати, що містять левоноргестрел, норгестимат або норетистерон, асоціюються з нижчим ризиком ВТЕ. Застосування інших лікарських засобів, таких як Фемінаті[®], може підвищувати ризик удвічі. Рішення про застосування цих лікарських засобів, окрім тих, що мають найнижчий ризик розвитку ВТЕ, слід приймати лише після обговорення з жінкою. Необхідно переконатися, що вона усвідомлює ризик розвитку ВТЕ, асоційований із застосуванням препарату Фемінаті[®], ступінь впливу наявних у неї факторів ризику та той факт, що ризик ВТЕ є найвищим протягом першого року застосування. За деякими даними, ризик ВТЕ зростає при відновленні застосування КГК після перерви у 4 тижні або довше.**

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

Встановлено¹, що з 10000 жінок, які застосовують КГК, що містять дроспіренон, у 9-12 жінок розвинеться ВТЕ протягом одного року. Це порівнюється з показником 6² у жінок, які застосовують КГК, що містять левоноргестрел.

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

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

Кількість випадків ВТЕ на 10000 жінок за 1 рік



¹ Ці показники отримано на основі всіх даних епідеміологічних досліджень з урахуванням відносних ризиків, пов'язаних із прийомом різних КГК, порівняно із застосуванням КГК, що містять левоноргестрел.

² У середньому 5-7 випадків на 10000 жінок-років на основі розрахунку відносного ризику застосування КГК, що містять левоноргестрел, порівняно з таким у жінок, які не отримують КГК (близько 2,3-3,6 випадка).

Надзвичайно рідко повідомляли про виникнення тромбозу в інших кровоносних судинах, наприклад артеріях і венах печінки, нирок, мезентеріальних судинах, судинах головного мозку або сітківки, у жінок, які застосовують КГК.

Фактори ризику розвитку ВТЕ

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

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

Фактори ризику розвитку ВТЕ

Таблиця 1

Фактор ризику	Примітка
Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м ²)	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо потребує уваги у разі наявності інших факторів ризику.
Тривала іммобілізація, велике оперативне втручання, операція на нижніх кінцівках або органах таза, нейрохірургічні втручання або велика травма.	У таких ситуаціях рекомендується припинити застосування препарату (у разі планового оперативного втручання щонайменше за 4 тижні) та не відновлювати застосування раніше ніж через 2 тижні після повного відновлення рухової активності. З метою уникнення небажаної вагітності слід застосовувати інші методи контрацепції.
Примітка: тимчасова іммобілізація, у тому числі перельоти тривалістю > 4 годин, також може бути фактором ризику розвитку ВТЕ, особливо у жінок з іншими факторами ризику.	Слід розглянути доцільність антитромботичної терапії, якщо застосування препарату Фемінаті® не було припинено попередньо.
Сімейний анамнез (венозна тромбоемболія у когось із родичів або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років).	У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.
Інші стани, пов'язані з ВТЕ	Рак, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічне запальне захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.
Вік	Особливо у віці понад 35 років

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

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

Симптоми ВТЕ (тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії)

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

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

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

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

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

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

Ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ)

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

Фактори ризику розвитку АТЕ

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

Фактори ризику розвитку АТЕ

Таблиця 2

Фактор ризику	Примітка
Вік	Особливо у віці понад 35 років
Паління	Жінкам, які користуються КГК, рекомендується утримуватися від паління. Жінкам віком від 35 років, які продовжують палити, настійно рекомендується застосовувати інший метод контрацепції.

Артеріальна гіпертензія	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла.
Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м ²)	Особливо потребує уваги при наявності у жінок інших факторів ризику.
Сімейний анамнез (артеріальна тромбоемболія у когось із родичів або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років)	У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.
Мігрень	Зростання частоти виникнення або тяжкості перебігу мігрені під час застосування КГК (можливі продромальні стани перед розвитком цереброваскулярних подій) може вимагати негайного припинення прийому КГК.
Інші стани, пов'язані з небажаними реакціями з боку судин	Цукровий діабет, гіпергомоцистеїнемія, вади клапанів серця, фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія та системний червоний вовчак.

Симптоми АТЕ

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

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

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

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

Пухлини

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

Метааналіз 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику (ВР = 1,24) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КПК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після закінчення застосування КПК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років виникає рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, які застосовують нині або нещодавно застосовували КПК, є незначним щодо рівня загального ризику раку молочної залози. Результати цих

досліджень не надають доказів існування причинного зв'язку. Підвищення ризику може бути зумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які застосовують КПК, так і біологічною дією КОК або поєднанням обох факторів. Відзначено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які коли-небудь приймали КПК, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не приймав КПК.

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

Застосування КПК у високих дозах (50 мкг етинілестрадіолу) знижує ризик раку ендометрія та яєчників. Невідомо, чи ці дані можуть стосуватися і низькодозових КПК.

Інші стани

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

Жінки з гіпертригліцеридемією або з цим порушенням у сімейному анамнезі мають ризик розвитку панкреатиту при застосуванні КПК.

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

Повідомляли про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань у період вагітності та при застосуванні КПК, але їх взаємозв'язок із застосуванням естрогенів/прогестинів не є остаточно з'ясованим: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний із холестазом, утворення жовчних каменів, порфірія, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хорея Сіденхама, герпес вагітних, втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.

Екзогенні естрогени можуть викликати появу чи загострення симптомів спадкового чи набутого ангіоневротичного набряку.

Метаболізм стероїдних гормонів може бути слабким у пацієнтів із порушенням функції печінки. Гострі або хронічні розлади функції печінки можуть потребувати припинення застосування КПК, поки показники функції печінки не повернуться у межі норми та причинний зв'язок із КПК буде виключений.

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

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

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

Пригнічений настрій та депресія є добре відомими побічними явищами, які можуть виникнути на тлі застосування гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може бути серйозним станом та є добре відомим фактором ризику суїцидальної поведінки та самогубства. Жінкам слід порадишити звернутися до лікаря при змінах настрою та появі симптомів депресії, в тому числі незабаром після початку прийому.

Іноді може виникати хлоазма, особливо у жінок із хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінки, схильні до виникнення хлоазми, повинні уникати дії прямих сонячних променів або ультрафіолетового опромінювання під час застосування КПК.

Таблетки жовті та білі містять лактози моногідрат. Це слід враховувати при наявності рідкісних спадкових станів непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або мальабсорбції глюкози-галактози, у разі перебування на безлактозній дієті слід враховувати зазначену кількість лактози.

Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Підвищення рівня АЛТ

У ході клінічних досліджень з участю пацієнтів, які отримували терапію для лікування вірусного гепатиту С лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір з додаванням рибавіріну або без такого, підвищення рівня трансаміназ (АЛТ) у понад 5 разів вище верхньої межі норми (ВМН) спостерігалось значно частіше у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як комбіновані гормональні контрацептиви (КГК). Підвищення вмісту АЛТ спостерігали також при застосуванні протівірусних лікарських препаратів проти ВГС з вмістом глекапревіру / пібрентасвіру та софосбувіру / велпатасвіру / воксилапревіру (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Консультації/медичне обстеження

Перед початком або відновленням прийому лікарського засобу Фемінаті⁰ рекомендується зібрати повний медичний анамнез (включаючи сімейний анамнез), зробити повне медичне обстеження та виключити вагітність. Необхідно виміряти артеріальний тиск та провести медичне обстеження, беручи до уваги протипоказання (див. розділ «Протипоказання») та особливості застосування (див. розділ «Особливості застосування»). Слід звернути увагу жінки на інформацію щодо венозного та артеріального тромбозу, у тому числі на ризик, пов'язаний із застосуванням препарату Фемінаті[®], порівняно з таким при

застосуванні інших КПК, щодо симптомів ВТЕ та АТЕ, відомих факторів ризику та дій, які необхідно здійснити при підозрі на тромбоз.

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

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

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

Зниження ефективності

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

Порушення циклу

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

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Цей лікарський засіб протипоказаний для застосування у період вагітності.

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

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

у людини.

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

При відновленні застосування Фемінаті[®] слід враховувати підвищення ризику розвитку ВТЕ у післяпологовий період (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Годування груддю.

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не проводили досліджень щодо впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. У жінок, які приймають комбіновані пероральні контрацептиви, не повідомляли про вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки для перорального застосування.

Таблетки необхідно приймати щодня в один і той самий час з невеликою кількістю рідини, згідно з порядком, зазначеним на блістерній упаковці. Перерви при застосуванні таблеток Фемінаті[®] не робити. Необхідно приймати по 1 таблетці на добу протягом 28 днів поспіль. Прийом таблеток з кожної наступної упаковки слід розпочинати після застосування останньої таблетки з попередньої упаковки. Менструальноподібна кровотеча, як правило, починається на 2-3-й день після початку прийому таблеток плацебо (білого кольору) і може не закінчитися до початку прийому таблеток з наступної упаковки.

До комплекту упаковки входить тримач для блістера, в який можна покласти блістер, коли його необхідно взяти з собою, та календарна шкала.

Блістер містить 21 таблетку з діючими речовинами (жовтого кольору) та 7 таблеток плацебо без діючих речовин (білого кольору).

Початок застосування лікарського засобу Фемінаті[®]

Гормональні контрацептиви у попередній період (минулий місяць) не застосовували: прийом

таблеток слід розпочинати у перший день менструального циклу жінки (тобто у перший день менструальної кровотечі).

Перехід з іншого комбінованого гормонального контрацептива (комбінований пероральний контрацептив (КПК), вагінальне кільце або трансдермальний пластир): бажано, щоб жінка розпочала прийом таблеток Фемінаті® наступного дня після прийому останньої активної таблетки (остання таблетка, яка містить діючі речовини) її попереднього КПК, але не пізніше, ніж наступного дня після звичайної перерви або після прийому останньої таблетки плацебо попереднього КПК. У разі застосування вагінального кільця або трансдермального пластиру прийом препарату Фемінаті бажано розпочинати в день видалення попереднього засобу, але не пізніше дня, коли повинне відбуватися заплановане застосування цих засобів.

Перехід з методу, який базується на застосуванні лише прогестагену (пероральний контрацептив типу «міні-пілі», ін'єкції, імпланти) або внутрішньоматкової системи з прогестагеном: жінка може розпочати прийом препарату Фемінаті® у будь-який день після припинення прийому «міні-пілі» (у разі застосування імплантату або внутрішньоматкової системи – в день їх видалення, у разі застосування ін'єкції – замість наступної ін'єкції). Однак у всіх випадках рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів приймання препарату.

Після абортів у першому триместрі вагітності: жінка може розпочинати застосовувати препарат одразу. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

Після пологів або абортів у другому триместрі вагітності: жінкам необхідно рекомендувати розпочинати прийом препарату Фемінаті® з 21-28-го дня після пологів або абортів у другому триместрі вагітності. Якщо жінка починає прийом таблеток пізніше, слід рекомендувати додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів приймання препарату. Проте якщо статевий акт уже відбувся, то перед початком застосування КПК необхідно виключити вагітність або дочекатися першої менструації.

У випадку годування груддю – див. розділ «Годування груддю».

Що робити у разі пропуску прийому таблеток

Якщо був пропущений прийом білої таблетки - таблетки плацебо, її прийомом можна знехтувати. Проте її слід вилучити з упаковки, щоб уникнути ненавмисного подовження фази застосування таблеток плацебо.

Нижчезазначені вказівки стосуються тільки пропуску прийому жовтих таблеток з діючими речовинами.

Якщо запізнення в прийомі таблетки не перевищує 12 годин, протизаплідна дія препарату не знижується. Прийняти пропущену таблетку потрібно якомога швидше, як тільки це з'ясувалось, надалі таблетки слід приймати у звичний час.

Якщо запізнення у прийомі таблетки перевищує 12 годин, контрацептивний захист може зменшитися. У такому випадку необхідно керуватися двома основними правилами:

1. Перерва у прийомі таблеток ніколи не може становити більше 7 днів.
2. Адекватне пригнічення системи гіпоталамус - гіпофіз - яєчники досягається безперервним прийомом таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього у повсякденному житті слід керуватися такими рекомендаціями:

· 1-й тиждень

Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, як тільки вона про це згадає, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичний час. Крім того, протягом наступних 7 днів слід використовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив. Якщо у попередні 7 днів відбувся статевий акт, слід враховувати можливість настання вагітності. Чим більше прийомів таблеток пропущено і чим ближче цей пропуск до періоду застосування таблеток плацебо, тим вищий ризик вагітності.

· 2-й тиждень

Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, як тільки вона про це згадає, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичний час. Якщо жінка правильно приймала таблетки протягом 7 днів перед пропуском, немає необхідності застосовувати додаткові протизаплідні засоби. Проте, якщо жінка пропустила прийом більше ніж однієї таблетки, рекомендується використовувати додаткові запобіжні засоби протягом наступних 7 днів.

· 3-й тиждень

Ризик зниження надійності зростає з наближенням семиденного періоду застосування таблеток плацебо.

Однак при дотриманні схеми прийому таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися однієї з нижче приведених рекомендацій, то не виникне необхідності застосовувати додаткові контрацептивні засоби за умови правильного прийому таблеток протягом 7 днів, що передують першому пропущеному прийому таблетки. В іншому випадку рекомендується дотримуватися першої з цих двох рекомендацій і використовувати додаткові методи контрацепції протягом наступних 7 днів.

1. Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, як тільки вона про це згадає, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичний час до закінчення застосування активних таблеток.

7 таблетками з останнього рядка (таблетки плацебо) необхідно знехтувати. Таблетки з наступної упаковки слід почати приймати одразу ж після закінчення застосування останньої активної таблетки з попередньої упаковки. Малоімовірно, що у жінки почнеться менструальноподібна кровотеча до закінчення прийому всіх активних таблеток з другої упаковки, хоча під час приймання таблеток можуть спостерігатися кровомазання або проривна кровотеча.

2. Жінці можна також припинити прийом таблеток з діючими речовинами з поточної блістерної упаковки. У такому випадку жінка повинна приймати таблетки з останнього рядка

(таблетки плацебо) впродовж 7 днів, включаючи дні пропуску таблеток, після чого продовжити прийом таблеток з наступної блістерної упаковки.

Якщо жінка пропустила прийом таблеток і у неї відсутня менструальноподібна кровотеча під час прийому таблеток плацебо, необхідно порадитися з лікарем щодо ймовірності настання вагітності.

Рекомендації на випадок розладів з боку шлунково-кишкового тракту

У випадку тяжких розладів з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад, блювання або діарея) можливе неповне всмоктування препарату; у такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції. Якщо протягом 3-4 годин після прийому таблетки сталося блювання, нову таблетку (таблетка заміни) слід прийняти якомога швидше. Нову таблетку, якщо це можливо, необхідно прийняти впродовж 12 годин після звичного часу прийому. Якщо пройшло більше 12 годин, необхідно дотримуватися правил прийому препарату, зазначених у розділі «Що робити у разі пропуску прийому таблеток». Якщо жінка не хоче змінювати свою звичну схему прийому препарату, їй необхідно прийняти додаткову таблетку(и) з іншої блістерної упаковки.

-

-

Як змінити час настання кровотечі «відміни»

Щоб затримати кровотечу відміни, жінці слід продовжувати приймати таблетки Фемінаті® з нової упаковки і не застосовувати таблетки плацебо з поточної упаковки. За бажанням термін прийому таблеток можна продовжити аж до закінчення таблеток з діючими речовинами в другій упаковці. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або кров'янисті виділення. Після застосування всіх таблеток плацебо відновлюють звичайний прийом лікарського засобу Фемінаті®.

Щоб змістити час настання кровотечі відміни на інший день тижня, рекомендується скоротити період застосування таблеток плацебо на стільки днів, на скільки бажано. Чим коротший цей період, тим вищий ризик відсутності менструальноподібної кровотечі та виникнення проривної кровотечі або кровомазання упродовж приймання таблеток з другої упаковки (як і у випадку затримки настання кровотечі відміни).

Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнток

Пацієнти літнього віку.

Препарат не призначати після настання менопаузи.

Пацієнтки з печінковою недостатністю. Фемінаті® протипоказаний до застосування жінкам із тяжкою печінковою недостатністю (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

Пацієнтки з нирковою недостатністю. Фемінаті® протипоказаний до застосування жінкам із тяжкою нирковою недостатністю або гострою нирковою недостатністю (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

Діти. Фемінаті[®] показаний для застосування тільки після настання першої менструації. На основі епідеміологічних даних, зібраних у понад 2000 підлітків віком до 18 років, немає інформації, що показує різницю у безпеці та ефективності застосування цій групі пацієнток порівняно з жінками віком від 18 років.

Передозування.

На цей час немає жодних даних клінічних досліджень щодо передозування таблетками Фемінаті[®]. Як свідчить досвід застосування КПК, при передозуванні може спостерігатися нудота, блювання або - у молодих дівчат - піхвова кровотеча. Кровотеча відміни може спостерігатися у дівчат навіть до настання менархе у випадку ненавмисного/випадкового застосування лікарського засобу. Спеціального антидоту не існує, лікування повинно бути симптоматичним.

Побічні реакції.

Щодо серйозних побічних реакцій у пацієнток, які застосовують КПК, див. також розділ «Особливості застосування». Нижче зазначені побічні реакції спостерігалися під час застосування лікарського засобу Фемінаті[®] (див. таблицю 3).

Побічні реакції, що спостерігалися під час застосування лікарського засобу Фемінаті[®]

Таблиця 3

Класи систем органів	Побічні реакції за частотою		
	Часті (³ 1/100 та < 1/10)	Нечасті (³ 1/1000 та <1/100)	Поодинокі (³ 1/10000 та < 1/1000)
З боку імунної системи			Гіперчутливість, астма
З боку психіки	Пригнічення настрою	Підвищення лібідо, зниження лібідо	
З боку нервової системи	Головний біль		
З боку органів слуху			Гіпоакузія
З боку судин	Мігрень	Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія	Венозна тромбоемболія, артеріальна тромбоемболія
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота	Блювання, діарея	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Акне, екзема, свербіж, алопеція	Вузликоса еритема, мультиформна еритема

З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Менструальні розлади, міжменструальні кровотечі, болючість молочних залоз, нагрубання молочних залоз, вагінальні виділення, вульвовагінальний кандидоз	Збільшення молочних залоз, вагінальні інфекції	Виділення з молочних залоз
Загальні розлади		Затримка рідини, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла	

Опис окремих побічних реакцій

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

Нижчезазначені серйозні побічні реакції спостерігалися у жінок, які застосовували КПК (також були описані у розділі «Особливості застосування»):

- венозні тромбоемболічні розлади;
- артеріальні тромбоемболічні розлади;
- артеріальна гіпертензія;
- пухлини печінки;
- розвиток або загострення захворювань, зв'язок яких із прийомом КПК не з'ясований остаточно: хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, епілепсія, міома матки, порфірія, системний червоний вовчак, герпес вагітних, хорея Сіденхама, гемолітико-уремічний синдром, холестатична жовтяниця;
- хлоазма;
- гострі або хронічні розлади функції печінки, що можуть потребувати припинення застосування КПК, поки показники функції печінки не повернуться до норми;
- екзогенні естрогени можуть викликати появу чи загострення симптомів спадкового чи набутого ангіоневротичного набряку.

Побічні реакції, що спостерігалися у пацієнток, які застосовували КПК: емоційна лабільність, депресія; втрата лібідо; венозні та артеріальні тромбоемболічні явища, що включають оклюзію периферичних глибоких вен, тромбоз та емболію легеневих судин, інфаркт міокарда, інсульт (у т. ч. геморагічний, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака); еритема.

Інші побічні реакції, що пов'язані з групою комбінованих пероральних контрацептивів, також зазначені у розділах «Протипоказання» та «Особливості застосування» (у т. ч. втрата слуху, пов'язана з отосклерозом, гіпертригліцеридемія та підвищений ризик розвитку панкреатиту, утворення жовчних каменів, зміни толерантності до глюкози або вплив на периферичну резистентність до інсуліну, жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний із холестазом, реакції гіперчутливості, включаючи висип, кропив'янку).

Частота діагностування раку молочної залози дещо підвищується серед жінок, які

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

Взаємодії

Проривні кровотечі та/або зниження контрацептивної дії можуть виникнути внаслідок взаємодії інших лікарських засобів (індукторів ферментів) із пероральними контрацептивами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього

лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та

відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему

фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 0,03 мг/3 мг, № 28 (21 7) у блістері;

по 1 блістеру разом з календарною шкалою та тримачем для блістера у коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Лабораторіос Леон Фарма, С. А./Laboratorios Leon Farma, S. A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Ла Валліна б/н, Полігоно Індустріаль Наватехера, Вільякіламбре, 24193, Іспанія/

Calle La Vallina S/N, Poligono Industrial Navatejera, Villaquilambre, 24193, Spain.

Заявник.

ТОВ «ВОРВАРТС ФАРМА».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 03142, м. Київ, вул. Пріцака Омеляна, буд. 4.