ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СОФІТІ®

Склад:

діючі речовини: етинілестрадіол, дієногест;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою (біла) містить: етинілестрадіолу 0,03 мг, дієногесту 2 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон К-30, магнію стеарат овочевий; *оболонка:* гіпромелоза 2910, поліетиленгліколь, титату діоксид (Е 171).

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, плацебо (зелена) містить: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон К-30, кремнію колоїдний безводний, магнію стеарат, *оболонка:* гіпромелоза 2910, тріацетин (Е1518), полісорбат, титану діоксид (Е 171), FD&C Blue 2 Aluminium Lake (Е 132), заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі білі таблетки без гравірування; плацебо: круглі зелені таблетки.

Фармакотерапевтична група. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени та естрогени, фіксовані комбінації. Дієногест та етинілестрадіол.

Код АТХ G03A A16.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Усі гормональні методи контрацепції характеризуються дуже низьким показником контрацептивних невдач при застосуванні згідно з інструкцією. Показник контрацептивних невдач може бути вищим, якщо контрацептив застосовувати не відповідно до інструкції (наприклад, пропускати прийом таблеток).

У ході досліджень було розраховано наступний індекс Перля:

- нескоригований індекс Перля: 0,454 (верхній 95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,701);

- скоригований індекс Перля: 0,182 (верхній 95 % довірчий інтервал: 0,358).

Софіті® – це комбінований оральний контрацептив (КОК) з етинілестрадіолом та прогестогеном дієногестом.

Контрацептивна дія Софіті® базується на взаємодії різних факторів, найважливішими з яких є супресія овуляції і зміна цервікальної секреції.

Дієногест – похідне нортестостерону з афінністю *in vitro* до прогестеронових рецепторів, у 10-30 разів меншою, ніж в інших синтетичних прогестогенів. Дані *in vivo* у тварин свідчать про сильну прогестагенну активність та антиандрогенну активність. Дієногест не проявляє значної андрогенної, мінералокортикоїдної або глюкокортикоїдної активності *in vivo.*

Доза дієногесту, що призводить до пригнічення овуляції, становить 1 мг/добу.

При застосуванні високодозованих КОК (50 мкг етинілестрадіолу) знижується ризик раку ендометрія та яєчників. Чи стосується це низькодозованих КОК, залишається нез'ясованим.

Фармакокінетика.

Етинілестрадіол

Абсорбція. При пероральному прийомі етинілестрадіол швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація у сироватці крові становить приблизно 67 пкг/мл і досягається упродовж 1,5-4 годин. Протягом всмоктування та першого проходження через печінку етинілестрадіол метаболізується екстенсивно, що призводить до середньої оральної біодоступності приблизно 44 %.

Розподіл. Етинілестрадіол міцно, проте не специфічно зв'язується із сироватковим альбуміном (приблизно 98 %) та індукує збільшення сироваткової концентрації глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС). Уявний об'єм розподілу етинілестрадіолу становить приблизно

2,8-8,6 л/кг.

Метаболізм. Етинілестрадіол піддається пресистемній кон'югації у слизовій оболонці тонкого кишечнику та у печінці. Етинілестрадіол метаболізується головним чином шляхом ароматичного гідроксилювання, проте додатково утворюється велика кількість гідроксильованих і метильованих метаболітів, серед яких існують як вільні метаболіти, так і кон'югати з глюкуронідами і сульфатами. Кліренс становить 2,3-7 мл/хв/кг.

Виведення з організму. Рівень етинілестрадіолу в сироватці крові знижується двофазно з періодами напіввиведення приблизно 1 година і 10-20 годин відповідно. Етинілестрадіол не виводиться з організму у незміненому вигляді, його метаболіти виводяться з сечею і жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення метаболітів становить приблизно один день.

Стан рівноваги. Стан рівноваги досягається протягом другої половини циклу застосування, коли концентрація етинілестрадіолу в сироватці крові приблизно вдвічі

вища порівняно з застосуванням разової дози.

Дієногест.

Всмоктування. Після перорального застосування дієногест швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається упродовж 2,5 години після одноразового перорального прийому лікарського засобу і становить 51 нг/мл. Абсолютна біодоступність дієногесту в комбінації з етинілестрадіолом становить приблизно 96 %.

Розподіл. Дієногест зв'язується із сироватковим альбуміном та не зв'язується з ГЗСС або з глобуліном, що зв'язує кортикоїди (ГЗК). Лише 10 % від загальної концентрації дієногесту у сироватці крові знаходяться у вигляді вільного стероїду, а 90 % неспецифічно зв'язані з альбуміном. Індуковане етинілестрадіолом підвищення рівня ГЗСС не впливає на зв'язування дієногесту з білками сироватки крові. Уявний об'єм розподілу дієногесту знаходиться у межах від 37 до 45 л.

Метаболізм. Дієногест метаболізується переважно шляхом гідроксилювання та кон'югації з утворенням в основному ендокринологічно неактивних метаболітів. Ці метаболіти дуже швидко виводяться з плазми у такий спосіб, що у плазмі крові не спостерігається жодного активного метаболіту, а лише дієногест у незміненому вигляді. Загальний кліренс становить приблизно 3,6 л/год після разового застосування.

Виведення з організму. Рівень дієногесту в сироватці крові знижується з періодом напіввиведення близько 9 годин. Лише незначна кількість дієногесту екскретується нирками у незміненому вигляді. Після застосування пероральної дози 0,1 мг/кг маси тіла співвідношення ниркової та фекальної екскреції становить 3,2. Близько 86 % застосованої дози виводиться протягом 6 днів, більша частина, 42 %, виводиться із сечею у перші

24 години.

Стан рівноваги. Фармакокінетика дієногесту не залежить від рівня ГЗСС. При щоденному застосуванні концентрація речовини у сироватці крові зростає у 1,5 раза, досягаючи рівноважного стану через 4 дні застосування.

Дані доклінічних досліджень з безпеки

Доклінічні дослідження етинілестрадіолу та дієногесту виявили очікувані естрогенні та прогестагенні ефекти.

Результати стандартних доклінічних досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні, генотоксичності, канцерогенності та репродуктивної токсичності не вказують на існування будь-якого специфічного ризику для людського організму. Проте слід зауважити, що статеві стероїди можуть сприяти росту попередньо існуючих певних гормонозалежних тканин та пухлин.

Дослідження з оцінки екологічного ризику показали, що етинілестрадіол та дієногест потенційно можуть становити загрозу для водного середовища (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Пероральна контрацепція.

Протипоказання.

Комбіновані гормональні контрацептиви (КГК) не слід застосовувати при наявності хоча б одного зі станів, зазначених нижче. Якщо будь-який із цих станів виникає вперше під час застосування КГК, їх прийом слід негайно припинити.

· Наявність або ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ):

o наявність венозної тромбоемболії на даний час (під час терапії антикоагулянтами) або в анамнезі (наприклад, тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА));

o відома спадкова або набута схильність до венозної тромбоемболії, така як резистентність до активованого протеїну С (у тому числі мутація фактору V Лейдена), дефіцит антитромбіну III, недостатність протеїну С, недостатність протеїну S;

o великі оперативні втручання з тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»);

o високий ризик венозної тромбоемболії через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

· Наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ):

o наявність артеріальної тромбоемболії нині або в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда) або наявність продромальних симптомів (наприклад стенокардія);

o порушення мозкового кровообігу нині або в анамнезі, наявність продромальних симптомів (наприклад, транзиторна ішемічна атака (ТІА));

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

o мігрень із вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;

o високий ризик артеріальної тромбоемболії внаслідок наявності множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») або одного серйозного фактора ризику, такого як:

- цукровий діабет із судинними ускладненнями;

- тяжка артеріальна гіпертензія;

- тяжка дисліпопротеїнемія.

· Панкреатит нині або в анамнезі, пов’язаний із тяжкою гіпертригліцеридемією.

· Тяжке захворювання печінки нині або в анамнезі, поки показники функції печінки не повернулися у межі норми.

· Наявність нині або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних).

· Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), залежні від статевих гормонів.

· Встановлена або підозрювана вагітність.

· Вагінальна кровотеча нез’ясованої етіології.

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

Лікарський засіб Софіті® протипоказаний при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір, з лікарськими засобами, що містять глекапревір/пібрентасвір або софосбувір/велпатасвір/воксілапревір («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.

Примітка: слід ознайомитися з інформацією про лікарській засіб, який планується до одночасного застосування із Софіті®, для виявлення потенційних взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на Софіті®

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

Терапія

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

Короткострокове лікування

Жінки, які приймають лікарські засоби, що індукують ферменти, мають тимчасово використовувати бар’єрний метод або інший метод контрацепції додатково до КОК. Бар’єрний

метод слід застосовувати протягом усього терміну лікування відповідним препаратом і ще протягом 28 днів після припинення його застосування. Якщо терапія розпочинається у період застосування останніх таблеток білого кольору з упаковки, то прийом білих таблеток з наступної упаковки слід розпочати одразу після завершення прийому з попередньої упаковки, тобто необхідно знехтувати прийомом зелених таблеток плацебо.

Довгострокове лікування

Жінкам при довгостроковій терапії діючими речовинами, що індукують ферменти печінки, рекомендується обрати інший надійний негормональний метод контрацепції.

Діючі речовини, що збільшують кліренс КОК (зниження ефективності КОК через індукцію ферментів), наприклад: барбітурати, карбамазепін, фенітоїн, примідон, рифампіцин; також, можливо, окскарбазепін, топірамат, фелбамат, гризеофульвін та лікарські засоби, що містять екстракт звіробою (Hypericum perforatum).

Діючі речовини з непостійним впливом на кліренс КОК

При одночасному застосуванні з КОК велика кількість комбінацій інгібіторів ВІЛ/ВГС-протеази та ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази 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 інструкцією для медичного застосування лікарського засобу для лікування ВІЛ/ВГС, який буде прийматись одночасно. У разі наявності будь-яких сумнівів жінкам додатково слід використовувати бар'єрний метод контрацепції при терапії інгібіторами протеази або інгібіторами ненуклеозидної зворотної транскриптази.

Діючі речовини, що знижують кліренс КОК (інгібітори ферментів)

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

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

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

Вплив лікарського засобу Софіті® на інші лікарські засоби

КОК можуть вплинути на метаболізм інших лікарських засобів. Відповідно, концентрація у плазмі крові та тканинах може збільшуватися (наприклад циклоспорин) або зменшуватися (наприклад ламотриджин). Однак за даними *in vitro* пригнічення ферментів системи CYP дієногестом у терапевтичній дозі є малоймовірним.

Клінічні дані свідчать про те, що етинілестрадіол пригнічує кліренс субстратів CYP1A2, що, у свою чергу, спричиняє слабке (наприклад при застосуванні теофіліну) або помірне (наприклад при застосуванні тизанідину) підвищення їх плазмових концентрацій.

Фармакодинамічні взаємодії

Під час клінічних досліджень із залученням пацієнтів, які отримували лікарські засоби для лікування інфекцій вірусного гепатиту С (ВГС), що містить омбітасвір/патитапревір/ритонавір і дасабувір з додаванням рибавірину або без такого, було виявлено підвищення трансмінази (АЛТ) більше ніж у 5 разів вище верхньої межі норми (ВМН). Це відбувається зі значно більшою частотою у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, зокрема і комбіновані гормональні котрацептиви (КГК). Крім того, також у пацієнтів, які отримували лікування глекапревіром/пібрентасвіром або софосбувіром/велпатасвіром/воксілапревіром спостерігалося підвищення АЛТ у жінок, які приймали лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як КГК (див. розділ «Протипоказання»).

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

Інші види взаємодій

Лабораторні аналізи

Застосування контрацептивних стероїдів може впливати на результати певних лабораторних аналізів, у тому числі на біохімічні параметри функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз та нирок, концентрацію у плазмі білків (носіїв), таких як ГЗК, фракції ліпідів/ліпопротеїнів, параметри вуглеводного обміну, а також показники коагуляції і фібринолізу. Зазвичай такі зміни перебувають у межах норми.

Особливості застосування.

Рішення про призначення лікарського засобу Софіті® слід приймати з урахуванням факторів ризику, у тому числі факторів ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), а також ризику ВТЕ, пов’язаного з прийомом лікарського засобу Софіті® порівняно з іншими КОК (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Попередження. При наявності будь-яких станів або факторів ризику, зазначених нижче, слід обговорити з жінкою доцільність застосування Софіті®.

У разі загострення або при перших проявах будь-яких із цих станів або факторів ризику

жінкам рекомендується звернутися до лікаря та визначити необхідність припинення застосування Софіті®.

У разі підозрюваної або підтвердженої ВТЕ або АТЕ слід припинити застосування КОК. Якщо розпочато антикоагулянтну терапію, слід забезпечити альтернативну адекватну контрацепцію у зв’язку з тератогенним впливом антикоагулянтів (кумарини).

- *Циркуляторні порушення*

Ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ)

Застосування будь-яких КОК підвищує ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) у жінок, які їх застосовують, порівняно з тими, які їх не застосовують. **Препарати, що містять**

левоноргестрел, норгестимат або норетистерон, асоціюються з найнижчим ризиком розвитку ВТЕ. Застосування інших лікарських засобів, таких як лікарський засіб Софіті®, може призводити до підвищення ризику ВТЕ у 1,6 раза. Рішення про застосування препарату, окрім тих, що мають найнижчий ризик розвитку ВТЕ, слід приймати лише після обговорення з жінкою. Слід переконатися, що вона усвідомлює ризик розвитку ВТЕ, асоційований із застосуванням КОК, ступінь впливу наявних у неї факторів ризику та той факт, що ризик ВТЕ є найвищим протягом першого року застосування. За деякими даними, ризик ВТЕ може зростати при відновленні застосування КОК після перерви у 4 тижні або довше.

У двох із 10000 жінок, які не застосовують КОК та не є вагітними, ВТЕ розвивається за 1 рік. Однак, для кожної окремої жінки ризик може бути значно вищим залежно від наявних у неї факторів ризику (див. нижче).

За даними епідеміологічних досліджень у жінок, які застосовують низькодозовані (< 50 мкг етинілестрадіолу) КОК, показано, що з 10000 жінок у 6-12 жінок розвинеться ВТЕ протягом

1 року.

Передбачається, що з 10000 жінок, які застосовують КОК, що містять левоноргестрел, у близько 6[1] розвинеться ВТЕ протягом одного року.

Передбачається[2], що з 10000 жінок, які застосовують низькодозовані КГК, що містять дієногест та етинілестрадіол, у 8–11 розвинеться ВТЕ протягом 1 року.

Вказана кількість випадків ВТЕ за рік була меншою, ніж очікують протягом вагітності або у післяпологовий період.

ВТЕ може мати летальні наслідки в 1-2 % випадків.

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

[2]Згідно з даними метааналізу передбачається, що ризик ВТЕ у жінок, які застосовують лікарський засіб, є дещо вищим порівняно із таким у жінок, які застосовують КОК, що містять левоноргестрел (ВР = 1,57 з діапазоном від 1,07 до 2,30).

Кількість випадків ВТЕ на 10000 жінок за 1 рік

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

Фактори ризику розвитку ВТЕ

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

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

Таблиця 1. Фактори ризику розвитку ВТЕ

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, будь-яка операція на нижніх кінцівках або органах таза, нейрохірургічні втручання або обширна травма. Примітка: тимчасова іммобілізація, у тому числі перельоти > 4 годин, також можуть бути фактором ризику розвитку ВТЕ, особливо у жінок з іншими факторами ризику.	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. Слід розглянути доцільність антитромботичної терапії, якщо застосування препарату Софіті® 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 підозри на наявність спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КОК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.

Інші стани, пов’язані з ВТЕ	Рак, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічне запальне захворювання кишечнику (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.
Вік	Особливо у віці понад 35 років.

Немає єдиної думки щодо можливого впливу варикозу вен та поверхневого тромбофлебіту на настання або розвиток венозного тромбозу.

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

Симптоми ВТЕ (тромбоз глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА))

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

Симптоми ТГВ можуть включати:

- однобічний набряк стегна, гомілки та/або стопи або ділянки уздовж вени на нозі;
- біль або підвищену чутливість у нозі, що може відчуватися тільки при стоянні або ходьбі;
- відчуття жару в ураженій нозі; почервоніння або зміна кольору шкіри на нозі.

Симптоми ТЕЛА можуть включати:

- раптову задишку нез’ясованої етіології або прискорене дихання;
- раптовий кашель, можливо, з кров’ю;
- раптовий біль у грудній клітці;
- тяжке запаморочення або порушення рівноваги;
- 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, інфекції дихальних шляхів).

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

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

Ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ)

За даними епідеміологічних досліджень, застосування будь-яких КОК асоціюється з

підвищеним ризиком артеріальної тромбоемболії (інфаркт міокарда) або цереброваскулярних подій (наприклад, транзиторна ішемічна атака, інсульт). Артеріальні тромбоемболічні явища можуть мати летальні наслідки.

Фактори ризику розвитку АТЕ

При застосуванні КОК ризик розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень або цереброваскулярних подій зростає у жінок із факторами ризику (див. таблицю 2). Застосування Софіті® протипоказане, якщо жінки мають один серйозний або множинні фактори ризику розвитку АТЕ, що 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 КОК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 2. Фактори ризику розвитку АТЕ

Фактор ризику	**Примітка**
Збільшення віку	Особливо у віці понад 35 років
Паління	Жінкам, які застосовують КОК, рекомендується утримуватися від паління. Жінкам віком від 35 років, які продовжують палити, настійно рекомендується застосовувати інший метод контрацепції.
Артеріальна гіпертензія	
Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м^2)	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо потребує уваги при наявності у жінок інших факторів ризику.
Сімейний анамнез (артеріальна тромбоемболія у когось із родичів або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років)	У разі підозри на наявність спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КОК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.
Мігрень	Зростання частоти виникнення або тяжкості перебігу мігрені під час застосування КОК (можливі продромальні стани перед розвитком цереброваскулярних подій) можуть стати причиною негайного припинення застосування КОК.
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 таких симптомів негайно звернутися до лікаря та повідомити про те, що вони застосовують КОК.

Симптоми цереброваскулярного розладу можуть включати:

- раптове оніміння або слабкість обличчя, верхньої або нижньої кінцівки, особливо

однобічне;

- раптове порушення ходи, запаморочення, втрата рівноваги або координації;

- раптова сплутаність свідомості, порушення мовлення або розуміння;

- раптове погіршання зору одного або обох очей;

- раптовий, сильний або тривалий головний біль без визначеної причини;

- втрата свідомості із судомами або без них.

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

Симптомами інфаркту міокарда можуть бути:

- біль, дискомфорт, відчуття важкості, тяжкість, відчуття стиснення або переповнення у грудній клітці, руці або нижче груднини;

- дискомфортне відчуття, що віддає у спину, щелепу, горло, руку, шлунок;

- відчуття переповненого шлунка, порушення травлення або ядуха;

- посилене потовиділення, нудота, блювання або запаморочення;

- надзвичайна слабкість, тривожний стан або задишка;

- швидке або нерегулярне серцебиття.

- *Пухлини*

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

Метааналіз на підставі 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику (ВР = 1,24) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК. Цей підвищений ризик поступово повертається до базового рівня, пов’язаного з віком жінки, протягом 10 років після закінчення застосування КОК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років виникає рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, які застосовують у даний час або нещодавно застосовували КОК, є незначним щодо загального ризику раку молочної залози.

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

- *Інші стани*

Жінки з гіпертригліцеридемією або з цим порушенням у сімейному анамнезі становлять групу ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КОК.

Хоча повідомляли про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які приймають КОК, клінічно значуще підвищення артеріального тиску є рідкісним явищем. Проте якщо тривала клінічно виражена артеріальна гіпертензія виникає під час застосування КОК, то буде слушним відмінити КОК та лікувати артеріальну гіпертензію. Якщо це доцільно, застосування КОК можна відновити після досягнення нормотонії за допомогою антигіпертензивної терапії. Слід припинити застосування КОК, якщо протягом їх застосування при артеріальній гіпертензії, що була діагностована до прийому КОК, зберігаються стабільно високі цифри артеріального тиску, незважаючи на адекватну антигіпертензивну терапію. Повідомляли про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань у період вагітності та при застосуванні КОК, але їх взаємозв'язок із застосуванням КОК не є остаточно з'ясованим: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний із холестазом; утворення жовчних конкрементів; порфірія; системний червоний вовчак; гемолітико-уремічний синдром; хорея Сиденгама; герпес вагітних; втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.

Екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми спадкового та набутого ангіневротичного набряку.

При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може виникнути необхідність припинення застосування КОК, поки показники функції печінки не повернуться до норми. При рецидиві холестатичної жовтяниці та/або свербежу, пов'язаного з холестазом, що вперше виник у період вагітності або попереднього прийому статевих гормонів, застосування КОК слід припинити.

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

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

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 КОК.

Кожна таблетка містить лактози моногідрат. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями непереностимості галактози або фруктози, повним дефіцитом лактази, глюкозо-галактозною мальабсорбцією або недостатністю сахарози-ізомальтази не слід застосовувати цей лікарський засіб. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб

Психічні розлади

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 порадити 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 КОК.

Медичне обстеження/консультація

Перед початком або відновленням застосування лікарського засобу Софіті® рекомендується збір повного медичного анамнезу (включаючи сімейний анамнез) та виключення вагітності. 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 Софіті®, порівняно з таким при застосуванні інших КОК, а також на інформацію щодо симптомів ВТЕ та АТЕ, відомих факторів ризику та заходів, яких необхідно вжити при підозрі на тромбоз.

Пацієнткам рекомендується уважно прочитати інструкцію для медичного застосування лікарського засобу та дотримуватися вказаних рекомендацій. Частота і характер оглядів мають залежати від встановлених протоколів лікування і бути адаптованими до кожної окремої жінки.

Пацієнтки мають бути попереджені, що гормональні контрацептиви не захищають від зараження ВІЛ-інфекцією (СНІДом) та будь-якими іншими захворюваннями, що передаються статевим шляхом.

Зниження ефективності

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

Порушення циклу

При застосуванні всіх КОК можуть виникати нерегулярні кровотечі (кровомазання або проривні кровотечі), особливо протягом перших кількох місяців. Зважаючи на це, оцінку будь-яких нерегулярних кровотеч можна проводити лише після періоду адаптації організму до препарату (зазвичай після трьох циклів застосування).

Якщо нерегулярні кровотечі зберігаються після періоду адаптації або з’являються після періоду регулярних кровотеч, слід розглянути негормональні причини кровотеч та провести відповідні діагностичні заходи, включаючи обстеження з метою виключення наявності пухлин або вагітності. До діагностичних заходів можна включити кюретаж.

У деяких жінок може не настати кровотеча відміни під час перерви у застосуванні препарату. У разі застосування КОК відповідно до рекомендацій, вказаних у розділі «Спосіб застосування та дози», вагітність малоймовірна. Проте, якщо застосування КОК відбувалося нерегулярно перед першою відсутньою кровотечею відміни або якщо дві кровотечі відміни відсутні, перед

продовженням застосування КОК необхідно виключити вагітність.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Цей лікарський засіб не показаний до застосування у період вагітності.

У разі виникнення вагітності під час застосування Софіті® його прийом необхідно негайно припинити. Результати екстенсивних епідеміологічних досліджень не вказують на підвищення ризику появи вроджених вад у дітей, які народилися від жінок, які застосовували КОК до вагітності, так само як і на існування тератогенної дії при ненавмисному застосуванні КОК у період вагітності.

Дослідження на тваринах показали наявність побічних ефектів у період вагітності (див. розділ «Фармакологічні властивості»). На основі даних досліджень на тваринах не можна виключати побічні ефекти внаслідок гормонального впливу діючих речовин. Однак загальний досвід застосування КОК протягом вагітності не свідчить про існуючий небажаний вплив у людей.

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

Годування груддю.

КОК можуть впливати на годування груддю, оскільки під їх впливом може зменшуватися кількість грудного молока, а також змінюватися його склад. Невеликі кількості контрацептивних стероїдів та/або їх метаболіти можуть проникати у грудне молоко під час застосування КОК. Ці кількості можуть вплинути на дитину. Зважаючи на це, Софіті® не рекомендується застосовувати до повного закінчення періоду годування груддю.

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

Досліджень впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили. У жінок, які застосовують КОК, не виявлено впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки Софіті® призначені для перорального застосування.

Дозування

Софіті® слід приймати по 1 таблетці на добу впродовж 28 днів поспіль. Таблетки слід приймати кожного дня, приблизно в один і той же час доби, запиваючи рідиною. Через 2-3 дні після початку прийому таблеток зеленого кольору (плацебо) зазвичай розпочинається менструальна

кровотеча відміни, і вона може не закінчитися до початку застосування білих 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 (білі таблетки) та 7 таблеток плацебо, що не містять діючих речовин (зелені таблетки).

Як розпочати прийом Софіті®

• *Якщо гормональні контрацептиви у попередній період (минулий місяць) не застосовували:* прийом білих таблеток слід розпочинати у перший день природного циклу (тобто у перший день менструальної кровотечі).

• *Перехід з іншого КОК:* бажано розпочати прийом білої таблетки Софіті® наступного дня після прийому останньої гормоновмісної таблетки попереднього КОК, але не пізніше наступного дня після звичайної перерви у прийомі таблеток або після прийому таблеток плацебо попереднього КОК.

• *Перехід з вагінального кільця або трансдермального пластиру:* бажано розпочати застосування білих таблеток Софіті® у день видалення вагінального кільця або трансдермального пластиру, але не пізніше дня, коли необхідне наступне застосування цих засобів.

• *Перехід з методу, що базується на застосуванні лише прогестогену («міні-пілі», ін'єкції, імпланти) або внутрішньоматкової системи з прогестогеном:* можна розпочати прийом білих таблеток Софіті® у будь-який день після припинення прийому «міні-пілі»; перехід з імпланта або внутрішньоматкової системи – в день їх видалення; перехід з ін'єкційного препарату – замість наступної ін'єкції. Однак у всіх перелічених випадках впродовж перших 7 днів прийому Софіті® необхідно додатково застосовувати бар'єрний метод контрацепції.

• *Після аборту в I триместрі вагітності:* застосування білих таблеток Софіті® можна розпочинати одразу ж. У такому випадку немає необхідності застосування додаткових засобів контрацепції.

• *Після пологів або аборту в II триместрі:* рекомендується розпочинати застосування

білих таблеток Софіті® з 21–28-го дня після пологів або після аборту в II триместрі вагітності. При пізнішому початку прийому таблеток рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів застосування таблеток. Проте, якщо статевий акт вже відбувся, перед початком застосування Софіті® слід виключити можливу вагітність або дочекатися настання першої менструації.

Для жінок, які годують груддю, див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Що робити у разі пропуску прийому гормоновмісних білих таблеток Софіті®

Якщо запізнення в прийомі таблетки **не перевищує 12 годин**, протизаплідна дія препарату не знижується. Пропущену таблетку слід прийняти одразу, як тільки це з'ясувалося. Наступну таблетку з цієї упаковки необхідно приймати у звичайний час.

Якщо запізнення з прийомом пропущеної таблетки **перевищує 12** годин, контрацептивний захист може зменшитися. У цьому випадку пропуску прийому таблетки слід керуватися двома наступними правилами:

1. Перерва у прийомі таблеток ніколи не може бути більше 7 днів.

2. Ефективне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається безперервним прийомом таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього слід керуватися нижчезазначеними рекомендаціями:

§ *Якщо пропуск таблетки відбувся впродовж першого тижня застосуваня Софіті®:*

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

§ *Якщо пропуск таблетки відбувся впродовж другого тижня застосування Софіті®:*

слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати таблетки у звичний час. За умови правильного прийому таблеток протягом 7 днів перед пропуском немає необхідності застосування додаткових протизаплідних засобів. Однак при пропуску більше ніж однієї таблетки рекомендується додатково використовувати інші методи контрацепції протягом 7 днів.

§ *Якщо пропуск таблетки відбувся впродовж третього тижня застосування Софіті®:*

ризик зниження контрацептивного ефекту зростає при наближенні днів, коли розпочнеться застосування таблеток плацебо. Однак при дотриманні схеми прийому таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися одного з двох нижченаведених варіантів, то не виникне необхідності у застосуванні додаткових

контрацептивних засобів за умови правильного прийому таблеток протягом

7 днів до початку застосування зелених таблеток плацебо. В іншому випадку рекомендується дотримуватися першого з нижченаведених варіантів і використовувати додаткові застережні засоби протягом наступних 7 днів.

Варіант 1.

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти 2 білі таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати таблетки у звичний час. Білі таблетки з наступної упаковки слід почати приймати одразу ж після закінчення останньої білої таблетки з попередньої упаковки, тобто необхідно знехтувати прийомом зелених таблеток плацебо з попередньої упаковки. Малоймовірно, що у жінки розпочнеться кровотеча відміни до закінчення прийому білих таблеток з другої упаковки, хоча під час прийому таблеток можливе кровомазання або проривна кровотеча.

Варіант 2.

Можна взагалі припинити прийом таблеток з поточної упаковки, витримати перерву у прийомі препарату впродовж 7 днів, включаючи дні, коли був пропущений прийом таблеток. Для подальшого регулярного застосування препарату прийом таблеток слід розпочати з нової упаковки.

Якщо після пропуску у прийомі таблеток відсутня очікувана кровотеча відміни протягом першої нормальної перерви у прийомі препарату, ймовірна вагітність.

Рекомендації у разі розладів з боку шлунково-кишкового тракту

У разі тяжких розладів з боку шлунково-кишкового тракту можливе неповне всмоктування препарату, у такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції. Якщо блювання розпочалось упродовж 3-4 годин після прийому препарату, необхідно якнайшвидше прийняти нову білу таблетку. Якщо минуло більше 12 годин, прийнятною є рекомендація, наведена вище у розділі «Спосіб застосування та дози» підпункт «Що робити у разі пропуску прийому гормоновмісних білих таблеток Софіті®». Якщо жінка не хоче змінювати свій графік застосування таблеток, їй необхідно прийняти додаткову таблетку(и).

Як відтермінувати настання кровотечі відміни

Щоб затримати кровотечу відміни, слід продовжувати приймати білі таблетки Софіті® з нової упаковки і не приймати зелені таблетки плацебо з попередньої упаковки, тобто після застосування 21 білої таблетки одразу розпочати прийом білих таблеток з нової упаковки. Якщо є бажання, термін прийому можна продовжити аж до закінчення всіх білих таблеток із другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або кровомазання. Регулярний прийом Софіті® відновлюють після семиденної перерви у прийомі таблеток (або семиденного застосування зелених таблеток плацебо).

Щоб змістити час настання кровотечі відміни на інший день тижня, ніж той, що передбачено поточною схемою прийому, рекомендується скоротити перерву у прийомі таблеток на стільки днів, на скільки бажано. Слід зазначити, що чим коротшою буде перерва, тим частіше спостерігається відсутність кровотечі відміни та більший ризик проривної кровотечі або кровомазання протягом прийому таблеток з другої упаковки (як і у разі затримки настання кровотечі відміни).

Що робити у разі пропуску прийому таблеток плацебо (зеленого кольору): пропуском прийому зелених таблеток взагалі можна знехтувати, але необхідно витримувати семиденну перерву між застосуванням останньої білої таблетки з попередньої та першої білої таблетки з нової упаковки.

Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Софіті® не показаний для застосування після настання менопаузи.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Софіті® протипоказаний жінкам із захворюваннями печінки тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Застосування Софіті® у пацієнток з порушеннями функції нирок спеціально не вивчали. Наявні дані не свідчать про необхідність зміни способу застосування цій групі пацієнток.

Діти.

Цей лікарський засіб показаний для застосування тільки після настання менструацій.

Передозування.

Гостра токсичність етинілестрадіолу та дієногесту при пероральному застосуванні є дуже низькою. Якщо, наприклад, дитина прийме декілька таблеток Софіті® одночасно, малоймовірним є поява симптомів інтоксикації. Симптоми, що можуть спостерігатися у

цьому випадку, включають нудоту, блювання та кровотечу відміни. Кровотеча відміни може спостерігатися у дівчат навіть до настання менархе у випадку ненавмисного/випадкового застосування лікарського засобу. Специфічне лікування, як правило, не потрібне. У разі необхідності може бути проведена симптоматична терапія.

Побічні реакції.

Частота побічних реакцій, про які повідомляли у ході клінічних досліджень (N=4942) у жінок, які приймали препарат у якості перорального контрацептива, підсумована у таблиці 3. У кожній колонці побічні реакції зазначені у порядку зменшення тяжкості. Частота

визначається як часто (від ≥1/100 до ≤ 1/10), нечасто (від ≥1/1000 до <1/100) і поодинокі (від ≥1/10000 до <1/1000). Інші побічні реакції, які спостерігалися тільки у постмаркетингових дослідженнях і частоту яких не можна оцінити, зазначені у колонці «Частота невідома».

Таблиця 3. Частота побічних реакцій, про які повідомляли у ході клінічних досліджень

Класи систем органів	**Часто**	**Нечасто**	**Поодинокі**	**Частота невідома**
Інфекційні процеси та інвазії		вагініт/вульво-вагініт, вагінальний кандидоз або інші грибкові вульвовагінальні інфекції	сальпінгоофорит, інфекції сечовивідних шляхів, цистит, мастит, цервіцит, грибкові інфекції, кандидоз, герпес ротової порожнини, грип, бронхіт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні захворювання	
Доброякісні, злоякісні і новоутворення нез'ясованої природи (у т.ч. кісти і поліпи)			Лейоміома матки, ліпома молочної залози	
З боку системи крові та лімфатичної системи			анемія	
З боку імунної системи			гіперчутливість	загострення симптомів спадкового та набутого ангіоневротично-го набрякуз
З боку ендокринної системи			вірильний синдром	
Метаболічні порушення та порушення харчування		підвищення апетиту	анорексія	
Психічні розлади		пригнічений настрій	депресія, ментальні розлади, безсоння, розлади сну, агресія	зміна настрою, підвищення лібідо, зниження лібідо
З боку нервової системи	головний біль	запаморочення, мігрень	ішемічний інсульт, порушення мозкового кровообігу, дистонія	
З боку органів зору			сухість слизової оболонки ока, подразнення очей, осцилопсія, порушення зору	Неперено- симість контактних лінз
З боку органів слуху			раптова втрата слуху, дзвін у вухах, вертиго, порушення слуху	
З боку серця			Кардіоваскулярні порушення, тахікардія[2]	

Класи систем органів	**Часто**	**Нечасто**	**Поодинокі**	**Частота невідома**
З боку судин		гіпертензія, гіпотензія	ВТЕ, АТЕ, ТЕЛА, тромбофлебіт, діастолічна гіпертензія, циркуляторні ортостатичні порушення, припливи, варикозне розширення вен, порушення з боку вен, болючість по ходу вен	
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння			астма, гіпервентиляція	
З боку шлунково-кишкового тракту		біль у черевній порожнині[3], нудота, блювання, діарея	гастрит, ентерит, диспепсія	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		акне, алопеція, висип[4], свербіж[5]	дерматит алергічний, дерматит атопічний/ нейродерміт, екзема, псоріаз, гіпергідроз, хлоазма, порушення пігментації/ гіперпігментація, себорея, лупа, гірсутизм, захворювання шкіри, шкірні реакції, целюліт («апельсинова кірка»), павукоподібний невус	кропив’янка, вузликова еритема, мультиформна еритема
З боку кістково-м’язової системи і сполучної тканини			біль у спині, дискомфорт у м’язах та кістках, міалгія, біль у кінцівках	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	болючість молочних залоз[6]	аномальні кровотечі відміни[7], міжменструальні кровотечі[8], збільшення молочних залоз[9], набряк молочних залоз, дисменорея, генітальні/ вагінальні виділення, кіста яєчника, тазовий біль	дисплазія шийки матки, кіста придатків матки, болючість придатків матки, кіста молочної залози, фіброзно-кістозна мастопатія, диспареунія, галакторея, менструальні порушення	виділення з молочних залоз
Загальні розлади		підвищена втомлюваність[10]	біль у грудній клітці, периферичні набряки, грипоподібний стан, запалення, пірексія, дратівливість	затримка рідини
Дані обстежень		збільшення маси тіла	підвищення рівня тригліцеридів у крові, гіперхолестеринемія, зниження маси тіла, зміни маси тіла	
Вроджені, сімейні та генетичні порушення			прояви безсимптомної полімастії	

[2] включаючи збільшення частоти серцевих скорочень

[3] включаючи біль у верхній та нижній частинах живота, дискомфорт у черевній порожнині/здуття

[4] включаючи макулярний висип

[5] включаючи генералізований свербіж

[6] включаючи відчуття дискомфорту та напруженості молочних залоз

[7] включаючи менорагію, гіпоменорею, олігоменорею та аменорею

[8] в тому числі вагінальні кровотечі і метрорагії

[9] включаючи нагрубання і набухання молочних залоз

[10] в тому числі слабкість і нездужання

Найбільш прийнятний термін MedDRA використано для опису кожної побічної реакції.

Синоніми або пов’язані стани не наведені, але мають бути прийняти до уваги.

–

Опис окремих побічних реакцій

Нижченаведені серйозні побічні реакції спостерігалися у жінок, які застосовували КОК (також див. розділ «Особливі застереження»).

Пухлини

· Частота діагностування раку молочної залози дещо підвищується серед жінок, які застосовують пероральні контрацептиви. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до

40 років спостерігається рідко, частота є незначною щодо загального ризику раку молочної залози. Зв’язок із застосуванням КОК невідомий.

· Пухлини печінки (доброякісні та злоякісні).

· Рак шийки матки.

Інші стани

· Гіпертригліцеридемія (підвищений ризик панкреатиту при застосуванні КОК).

· Артеріальна гіпертензія.

· Розвиток або загострення захворювань, зв’язок яких із прийомом КОК не з’ясований остаточно: жовтяниця та/або свербіж, пов’язаний з холестазом; утворення жовчних каменів; порфірія; системний червоний вовчак; гемолітико-уремічний синдром; хорея Сиденгама; герпес вагітних; втрата слуху, пов’язана з отосклерозом.

· Розлади функції печінки.

· Зміни толерантності до глюкози або вплив на периферичну резистентність до

інсуліну.

· Хвороба Крона, виразковий коліт.

· Хлоазма.

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. Ц е дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього

лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, також пацієнтам або їх законн им 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 ºС. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 0,03 мг/2 мг, № 28 (21 7) у блістері; 1 блістер разом з календарною шкалою та тримачем для блістеру 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.