

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МАДІНЕТ®

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить етинілестрадіолу 0,03 мг і хлормадинону ацетату 2 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, мальтодекстрин, магнію стеарат;

рожева суміш для плівкового покриття: гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору без дефектів покриття.

Фармакотерапевтична група. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени та естрогени, фіксовані комбінації. Код АТХ G03A A15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Безперервне застосування Мадінет® протягом 21 дня пригнічує секрецію фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ) гіпофізом і, як наслідок, пригнічує овуляцію. Спостерігається проліферація ендометрія і його секреторна трансформація. Також змінюється консистенція цервікального слизу. Це ускладнює проходження сперматозоїдів через цервікальний канал і призводить до порушення їх рухливості.

Мінімальна доза хлормадинону ацетату, що забезпечує повне пригнічення овуляції, становить 1,7 мг. Доза, необхідна для трансформації ендометрія, становить 25 мг на цикл.

Хлормадинону ацетат є прогестогеном з антиандрогенними властивостями. Механізм його дії заснований на здатності заміщати андрогени на специфічних рецепторах.

Клінічна ефективність

Під час клінічних досліджень із застосуванням таблеток з тією самою комбінацією діючих речовин протягом 2 років досліджено 1 655 жінок, а також більше ніж 22 000 циклів менструації, було 12 вагітностей. У 7 жінок в період зачаття зафіксовано помилки у застосуванні, супутні захворювання, що спричиняють нудоту або блювання, або супутнє застосування лікарських засобів, про які відомо, що вони зменшують контрацептивний ефект гормональних контрацептивів.

Тип застосування	Кількість вагітностей	Індекс Перля	95 % довірчий інтервал
Типове застосування	12	0,698	[0,389; 1,183]
Бездоганне застосування	5	0,291	[0,115; 0,650]

Фармакокінетика

Хлормадинону ацетат (ХМА)

Всмоктування

ХМА швидко та майже повністю всмоктується після перорального прийому. Системна біодоступність ХМА - висока, оскільки він не підлягає первинному метаболізму у печінці. Максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{\max}$) досягається протягом 1-2 годин після перорального прийому ХМА.

Розподіл

Понад 95 % ХМА зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбуміном. ХМА не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві гормони, або з глобуліном, який зв'язує кортизол. ХМА накопичується переважно у жировій тканині.

Біотрансформація

Різні процеси редукції й окиснення та кон'югація з глюкуронідами та сульфатами призводять до утворення великої кількості метаболітів. Основними метаболітами у плазмі крові людини є 3α - та 3β -гідрокси-ХМА з біологічними періодами напіввиведення, які істотно не відрізняються від неметаболізованого ХМА. 3-гідроксиметаболіти показують аналогічну до ХМА антиандрогенну активність. У сечі метаболіти містяться в основному у формі кон'югатів. Після ферментативного розщеплення основним метаболітом є 2α -гідрокси-ХМА, поряд з 3-гідроксиметаболітами та дигідроксиметаболітами.

Виведення

ХМА виводиться з плазми крові зі середнім періодом напіввиведення – приблизно 34 години (після застосування одноразової дози) та приблизно 36-39 годин (після прийому декількох доз). Після перорального застосування ХМА та його метаболіти виводяться приблизно у рівних кількостях як нирками, так і через кишечник.

Етинілестрадіол (ЕЕ)

Всмоктування

ЕЕ швидко та майже повністю всмоктується після перорального прийому, $C_{\max}$ досягається через 1,5 години. Через пресистемне зв'язування та ефект первинного метаболізму в печінці абсолютна біодоступність становить лише приблизно 40 % та схильна до сильної індивідуальної варіабельності (20-65 %).

Розподіл

Концентрації ЕЕ в плазмі крові, зазначені в літературі, сильно варіюють. Приблизно 98 % ЕЕ зв'язується з білками плазми крові, практично винятково з альбуміном.

Біотрансформація

Подібно природнім естрогенам ЕЕ зазнає біотрансформації системою цитохромів Р-450 шляхом гідроксилювання ароматичного кільця. Основним метаболітом є 2-гідрокси-ЕЕ, який трансформується до інших метаболітів та кон'югатів. ЕЕ піддається пресистемному зв'язуванню як у слизовій оболонці тонкого кишечника, так і в печінці. У сечі знаходяться в основному глюкуроніди, а в жовчі і плазмі крові – сульфати.

Виведення

Середній період напіввиведення ЕЕ з плазми крові становить приблизно 12-14 годин. ЕЕ виводиться нирками і через кишечник у співвідношенні 2:3. Сульфат ЕЕ, виведений із жовчю після гідролізу кишковими бактеріями, піддається печінково-кишковій рециркуляції.

Дані доклінічних досліджень безпеки

Естрогени мають низьку гостру токсичність. Внаслідок виражених відмінностей між видами експериментальних тварин, а також відмінностей, що існують між тваринами і людиною, результати дослідження естрогенів на тваринах мають обмежену прогностичну цінність для людини. Етинілестрадіол є синтетичним естрогеном, який часто використовують у пероральних контрацептивах. Лабораторні дослідження на тваринах показали, що навіть у відносно низьких дозах ця речовина володіє ембріолетальною дією; у плода чоловічої статі спостерігалися аномалії розвитку органів сечостатевої системи та ознаки фемінізації. Ці ефекти розглядаються як видоспецифічні.

Було виявлено, що хлормадинону ацетат чинить ембріолетальну дію при введенні кроликам, щурам і мишам. Також тератогенна дія спостерігалася при введенні ембріотоксичних доз кроликам і найнижчих досліджуваних доз (1 мг/кг/добу) – мишам. Значущість отриманих даних щодо застосування препарату людиною не встановлена.

У процесі загальноприйнятих доклінічних досліджень безпеки, які вивчали хронічну токсичність, генотоксичність і онкогенний потенціал препарату, не було виявлено особливих ризиків для людини, за винятком тих, що вже описані в інших розділах інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гормональна контрацепція.

Перед призначенням Мадінет® слід оцінити наявність у жінки індивідуальних факторів ризику, особливо які стосуються ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ), а також порівняти ризик ВТЕ при прийомі препарату з ризиком при прийомі інших комбінованих гормональних контрацептивів (КГК) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Протипоказання.

Комбіновані гормональні контрацептиви (КГК) не можна застосовувати при наявності захворювань, зазначених нижче. У разі виникнення одного з таких станів під час прийому КГК слід негайно припинити застосування Мадінет®:

- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого іншого компонента препарату.
- Втрата контролю над цукровим діабетом.
- Неконтрольована артеріальна гіпертензія або значне підвищення артеріального тиску (значення, що постійно перевищують 140/90 мм рт. ст.).
- Наявність або ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ):
 - наявність ВТЕ на даний час (при застосуванні антикоагулянтів) або в анамнезі (наприклад, тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА);
 - відома спадкова або набута схильність до розвитку ВТЕ, зокрема резистентність до активованого протеїну С, (включаючи лейденівську мутацію V фактора); дефіцит антитромбіну III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S;
 - великі оперативні втручання з тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»);
 - високий ризик виникнення ВТЕ у зв'язку з наявністю множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).
- Наявність або ризик виникнення артеріальної тромбоемболії (АТЕ):
 - АТЕ наявна або в анамнезі (наприклад, інфаркт міокарда) або продромальні стани (стенокардія);
 - цереброваскулярні захворювання: наявний або в анамнезі інсульт або продромальні стани (транзиторна ішемічна атака (ТІА));
 - відома спадкова або набута схильність до розвитку АТЕ, зокрема гіпергомоцистеїнемія та наявність антитіл до фосфоліпідів (антитіла до антикардіоліпіну, вовчаковий антикоагулянт);
 - мігрень в анамнезі з вогнищевою неврологічною симптоматикою;
 - високий ризик виникнення АТЕ у зв'язку з наявністю множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») або наявність одного з факторів ризику:

- цукровий діабет, що супроводжується судинними ускладненнями;
- тяжка артеріальна гіпертензія;
- тяжка дисліпопротеїнемія.
- Гепатит, жовтяниця, порушення функції печінки (до нормалізації показників функції печінки).
- Генералізований свербіж, холестааз, зокрема під час попередньої вагітності або терапії естрогенами.
- Синдром Дубіна-Джонсона, синдром Ротора, порушення виділення жовчі.
- Пухлини печінки в анамнезі або нині.
- Сильний біль в епігастрії, збільшення печінки або симптоми внутрішньочеревної кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»).
- Порфірія, що виникла вперше або рецидивуюча (всі три форми, особливо набута порфірія).
- Злоякісні гормонозалежні пухлини в анамнезі або нині, наприклад пухлини молочних залоз або матки.
- Тяжкі порушення обміну ліпідів.
- Панкреатит в анамнезі або нині, що супроводжується тяжкою гіпертригліцеридемією.
- Симптоми мігрені, які виникли вперше, а також частіший і надзвичайно сильний головний біль.
- Гострі сенсорні розлади, наприклад порушення зору або слуху.
- Рухові порушення (зокрема парези).
- Посилення епілептичних нападів.
- Тяжка депресія.
- Отосклероз, що прогресував протягом попередніх вагітностей.
- Аменорея нез'ясованої етіології.
- Гіперплазія ендометрія.
- Кровотечі з піхви нез'ясованої етіології.
- Менінгіома або менінгіома в анамнезі.
- Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дазабувір, з лікарськими засобами, що містять глекапревір/пібрентасвір або софосбувір/велпатасвір/воксілапревір (див. розділ «Особливості застосування»).

Протипоказанням є наявність одного серйозного або декількох факторів ризику розвитку тромбозу вен або артерій (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Примітка: з метою виявлення можливих видів взаємодії слід ознайомитися з інструкціями для медичного застосування лікарських засобів, які приймаються одночасно з цим лікарським засобом.

Фармакодинамічні взаємодії

Під час клінічних випробувань у пацієнтів, які лікувалися від інфекцій гепатиту С (ВГС) за допомогою лікарських засобів, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дазабувір з або без рибавіріну, значно підвищився рівень трансаміназ (АЛТ), що перевищував верхню межу норми (ВМН) у 5 разів частіше у жінок, які використовували препарати, що містять етинілестрадіол, такі як комбіновані гормональні контрацептиви (КГК). Крім того, підвищення рівня АЛТ також спостерігалось при застосуванні протівірусних лікарських засобів, що містять глекапревір/пібрентасвір або софосбувір/велпатасвір/воксілапревір, у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як КГК (див. розділи «Протипоказання»).

Отже, пацієнти, які приймають Мадінет® повинні перейти на альтернативний метод контрацепції (наприклад, застосовувати препарати, що містять лише прогестерон, або використовувати негормональні методи контрацепції), перш ніж розпочати лікування цією схемою комбінованих лікарських засобів. Застосування Мадінет® можна відновити через 2 тижні після закінчення лікування цими схемами комбінованих лікарських засобів.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших лікарських засобів на Мадінет®

Можлива взаємодія з лікарськими засобами, що індукують мікросомальні ферменти, в результаті чого може збільшуватися кліренс статевих гормонів, що, зі свого боку, може призвести до «проривної» кровотечі і/або до втрати ефективності контрацептиву.

Терапія

Індукцію ферментів можна спостерігати вже через декілька днів лікування. Зазвичай максимальну індукцію ферментів можна спостерігати протягом декількох тижнів. Після припинення медикаментозної терапії індукція ферментів може зберігатися протягом приблизно 4 тижнів.

Короткострокове лікування

Жінкам, які застосовують лікарські засоби, що індукують активність ферментів, слід тимчасово використовувати бар'єрний метод або інший метод контрацепції додатково до комбінованих оральних контрацептивів (КОК). Бар'єрний метод необхідно використовувати протягом усього часу супутньої медикаментозної терапії та протягом 28 днів після її припинення.

У разі якщо медикаментозна терапія все ще застосовується, а таблетки в поточній упаковці КОК вже закінчилися, слід почати застосовувати таблетки з наступної упаковки КОК без звичної перерви у застосуванні препарату.

Довгострокове лікування

Жінкам, які проходять довгострокове лікування діючими речовинами, що індукують активність ферментів печінки, рекомендується застосовувати інший надійний негормональний метод контрацепції.

Нижчезазначені взаємодії були зафіксовані згідно з опублікованими науковими даними.

Діючі речовини, які збільшують кліренс КОК (зниження ефективності КОК шляхом індукції ферментів), наприклад: барбітурати, бозентан, карбамазепін, барбексаклон, фенітоїн, примідон, модафініл, рифампіцин, рифабутин та лікарські засоби для лікування ВІЛ – ритонавір, невірапін та ефавіренз, а також, можливо, фельбамат, гризеофульвін, окскарбазепін, топірамат та препарати, які містять лікарський засіб рослинного походження звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*).

Лікарські засоби/діючі речовини, які можуть знижувати концентрацію етинілестрадіолу в сироватці крові, посилюючи моторику шлунково-кишкового тракту або погіршуючи абсорбцію: метоклопрамід, активоване вугілля.

Діючі речовини з непостійним впливом на кліренс КОК

При одночасному введенні з КОК багато комбінацій інгібіторів протеази ВІЛ та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, в тому числі комбінації з інгібіторами протеази вірусу гепатиту С, можуть підвищувати або знижувати концентрацію естрогену або прогестину в плазмі крові. У деяких випадках сумарний ефект цих змін може бути клінічно значущим.

Тому для виявлення можливих видів взаємодії та надання будь-яких відповідних рекомендацій слід ознайомитися з інструкцією із застосування супутніх лікарських засобів для лікування ВІЛ/вірусного гепатиту С. При виникненні будь-якого сумніву жінкам, які лікуються інгібітором протеази або нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази, потрібно використовувати додатковий бар'єрний метод контрацепції.

Лікарські засоби/діючі речовини, які можуть підвищувати концентрацію етинілестрадіолу в сироватці крові:

- діючі речовини, що пригнічують сульфатування етинілестрадіолу в стінці кишечника (наприклад, аскорбінова кислота або парацетамол);
- аторвастатин (збільшення площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) на 20 %);
- діючі речовини, що пригнічують активність мікросомальних печінкових ферментів, такі як протигрибкові препарати, похідні імідазолу (наприклад, флуконазол), індинавір або тролеандоміцин.

Вплив Мадінет® на інші лікарські засоби

Оральні контрацептиви можуть впливати на метаболізм інших діючих речовин. Відповідно, концентрації в плазмі крові й тканинах можуть підвищуватися або знижуватись:

- пригнічувати активність печінкових ферментів і, відповідно, підвищувати концентрацію в сироватці крові таких діючих речовин, як діазепам (та інші бензодіазепіни, метаболізм яких відбувається шляхом гідроксилування), циклоспорин, теофілін і преднізолон;
- індукувати глюкуронідацію в печінці і, відповідно, знижувати сироваткову

концентрацію наприклад, клофібрату, парацетамолу, морфіну, ламотрижину і лоразепаму.

Потреба в інсуліні та пероральних цукрознижувальних засобах може змінитися через вплив препарату на толерантність до глюкози (див. розділ «Особливості застосування»).

Це також може стосуватися препаратів, що приймалися нещодавно.

Інструкції для медичного застосування призначених інших препаратів слід перевіряти щодо їх можливої взаємодії із Мадінет®.

Лабораторні дослідження

Застосування протизаплідних стероїдів може впливати на результати деяких лабораторних аналізів, включаючи біохімічні параметри функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, рівень транспортних білків у плазмі крові, наприклад, кортикостероїд-зв'язуючого глобуліну та фракцій ліпідів/ліпопротеїнів, параметри обміну вуглеводів і параметри коагуляції та фібринолізу. Зазвичай зміни залишаються в діапазоні нормальних лабораторних значень.

Особливості застосування.

Особливі попередження

Куріння підвищує ризик виникнення тяжких побічних реакцій з боку серцево-судинної системи при застосуванні КГК. Цей ризик підвищується зі збільшенням віку та кількості викурених цигарок та є особливо вираженим у жінок віком від 35 років. Жінки віком від 35 років, які курять, повинні використовувати інші методи контрацепції.

Застосування КГК пов'язане із підвищеним ризиком розвитку серйозних захворювань, таких як інфаркт міокарда, тромбоемболічні явища, інсульти та новоутворення печінки. Інші фактори ризику, такі як гіпертензія, гіперліпідемія, ожиріння та цукровий діабет, значно підвищують ризик захворюваності та смертності.

За наявності одного із зазначених нижче станів або факторів ризику доцільність застосування Мадінет® слід обговорити із жінкою.

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 Мадінет®.

Тромбоемболія та інші судинні захворювання

Результати епідеміологічних досліджень показують, що є взаємозв'язок між прийомом гормональних контрацептивів і збільшенням ризику венозних та артеріальних тромбоемболічних захворювань, наприклад інфаркту міокарда, крововиливу в мозок, тромбозу глибоких вен та емболії легеневої артерії, але ці захворювання розвиваються рідко. Вкрай рідко надходили повідомлення про тромбози інших кровоносних судин, наприклад, печінкових, мезентеріальних, ниркових вен, вен сітківки та артерій у жінок, які застосовували КГК.

Серйозні побічні реакції КГК

Ризик появи ВТЕ

Застосування будь-яких КГК збільшує ризик виникнення ВТЕ порівняно з тими, хто їх не застосовує. **Препарати, які містять левоноргестрел, норгестимат або норетистерон, асоціюються з найнижчим ризиком виникнення ВТЕ. Невідомо, як прийом Мадінет® впливає на ризик виникнення ВТЕ порівняно з препаратами з нижчим ризиком. Рішення про застосування будь-якого препарату, крім тих, які мають найнижчий ризик розвитку ВТЕ, слід приймати тільки після обговорення з жінкою для забезпечення розуміння, що існує ризик виникнення ВТЕ при застосуванні КГК, як її фактори ризику впливають на цей ризик, та що ризик розвитку ВТЕ є найвищим протягом першого року застосування. Існують також докази, що ризик виникнення ВТЕ збільшується при застосуванні КГК повторно, якщо перерва у їх застосуванні становить 4 тижні або більше.**

Приблизно у 2 жінок із 10000, які не застосовують КГК і не є вагітними, ВТЕ виникає протягом одного року. 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 низькодозові (< 50 мкг етинілестрадіолу) КГК, показано, що з 10000 жінок у 6-12 жінок розвинеться ВТЕ протягом року.

З 10000 жінок, які застосовують КГК, що містять левоноргестрел, приблизно у 6[1] буде розвиватися ВТЕ протягом року.

Невідомо, як співвідносяться ризики при застосуванні КГК, що містять хлормадинон, порівняно з КГК, які містять левоноргестрел.

Кількість випадків виникнення ВТЕ на рік при застосуванні низькодозових КГК є меншою, ніж їх кількість у жінок у період вагітності або в післяпологовий період.

ВТЕ може призвести до летального наслідку у 1-2 % випадків.

Фактори ризику розвитку ВТЕ

Ризик венозних тромбоемболічних ускладнень у жінок, які застосовують КГК, може збільшитися при наявності додаткових факторів ризику, особливо декількох (див. таблицю 1).

Мадінет® протипоказаний, якщо у жінки є декілька факторів ризику, які відносять її до високого ризику розвитку венозного тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, можливо, що зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик розвитку ВТЕ. Якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим, не слід призначати КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 1

Фактори розвитку ВТЕ

Фактор ризику	Примітка
---------------	----------

Ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м ²).	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо важливо врахувати, чи існують також інші фактори ризику.
Тривала іммобілізація, велике оперативне втручання, будь-яке хірургічне втручання на нижніх кінцівках або органах таза, нейрохірургічні втручання або обширна травма. Примітка: тимчасова іммобілізація, включаючи повітряний переліт більше 4 годин, також може бути фактором ризику ВТЕ, особливо у жінок з іншими ризиками розвитку ВТЕ.	У таких випадках рекомендується припинити застосування КГК (у разі планової операції, принаймні за 4 тижні до) і розпочинати їх застосування через 2 тижні після повної ремобілізації хворої. Слід використовувати інший метод контрацепції, щоб уникнути вагітності. Слід розглянути доцільність антитромботичної терапії, якщо застосування Мадінет® не було припинено заздалегідь.
Позитивний сімейний анамнез (ВТЕ у будь-якому віці в рідного брата/сестри або у батьків, особливо у ранньому віці, наприклад віком до 50 років).	Якщо підозрюється спадкова схильність, жінці потрібна консультація фахівця щодо прийняття рішення про прийом КГК.
Інші медичні стани, пов'язані з ВТЕ.	Рак, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічна запальна хвороба кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.
Вік	Особливо пацієнти віком від 35 років

Немає єдиної думки щодо того, чи є взаємозв'язок між поверхневим тромбофлебітом і/або варикозним розширенням вен та етіологією ВТЕ.

Слід також враховувати, що ризик тромбоемболічних ускладнень збільшується під час вагітності і протягом 6 тижнів після пологів (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Симптоми ВТЕ (ТГВ і ТЕЛА)

У разі симптомів жінці слід звернутися за терміновою медичною допомогою, а також інформувати лікаря, що вона приймає КГК.

Симптоми ТГВ:

- односторонній набряк ноги та/або стопи або уздовж вени на нозі;
- біль або хвороблива чутливість, яка може відчуватися тільки при стоянні або ходьбі;
- підвищене почуття тепла в ураженій нозі; червона або знебарвлена шкіра на нозі.

Симптоми легеневої емболії:

- раптовий напад задишки з невідомої причини або прискореного дихання;
- раптовий кашель, який може супроводжуватися кровохарканням;
- різкий біль у грудях;
- сильний головний біль або запаморочення;

- швидке або нерегулярне серцебиття.

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

Інші ознаки оклюзії судин можуть включати раптовий біль, набряк і незначну синюшність кінцівок.

Якщо оклюзія відбувається в судинах ока, симптоми можуть варіюватися від безболісної нечіткості зору, яка може прогресувати, до втрати зору. Іноді втрата зору може виникати одразу.

Ризик появи АТЕ

Епідеміологічні дослідження виявили, що із застосуванням КГК підвищується ризик розвитку АТЕ (інфаркт міокарда) або порушення мозкового кровообігу (наприклад, ТІА, інсульт). АТЕ може бути летальною.

Фактори ризику розвитку АТЕ

Ризик виникнення артеріальних тромбоемболічних ускладнень або гострого порушення кровообігу головного мозку (інсульт) збільшується у жінок, які застосовують КГК, та мають фактори ризику, описані в таблиці 2. Мадінет[®] протипоказаний, якщо у жінки є один серйозний або декілька факторів ризику АТЕ, через які відносять її до групи високого ризику розвитку артеріального тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик. Якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим, не слід призначати КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 2

Фактори розвитку АТЕ

Фактор ризику	Примітка
Вік	Особливо пацієнти віком від 35 років
Куріння	Жінкам, які застосовують КГК, слід наполегливо рекомендувати відмовитися від куріння. Жінкам віком від 35 років, які курять, слід розглянути можливість призначення інших методів контрацепції.
Артеріальна гіпертензія	
Ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м ²).	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо потребує уваги при наявності у жінок інших факторів ризику.
Позитивний сімейний анамнез (АТЕ у будь-якому віці в рідного брата/сестри або батьків, особливо у ранньому віці, наприклад віком до 50 років).	Якщо підозрюється спадкова схильність, жінці потрібна консультація фахівця щодо прийняття рішення про прийом КГК.

Мігрень	Збільшення частоти або тяжкості мігрені при застосуванні гормональних контрацептивів (що може бути продромальним або цереброваскулярним явищем) може стати причиною негайного припинення застосування препарату.
Інші медичні стани, пов'язані з АТЕ	Цукровий діабет, гіпергомоцистеїнемія, захворювання клапанів серця і фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія і системний червоний вовчак.

Симптоми АТЕ

При виникненні цих симптомів жінці слід звернутися за терміновою медичною допомогою, а також інформувати лікаря, що вона приймає КГК.

Симптоми гострого порушення кровообігу головного мозку (інсульт):

- раптове оніміння обличчя, руки або ноги, особливо з одного боку;
- раптові проблеми при ходьбі, запаморочення, втрата рівноваги або координації;
- раптова сплутаність свідомості, проблеми з мовленням або сприйняттям;
- раптові проблеми з зором одного або обох очей;
- раптовий сильний або тривалий головний біль без визначеної причини;
- втрата свідомості або непритомність з або без судом.

Тимчасові симптоми вказують на ТІА.

Симптоми інфаркту міокарда:

- біль, дискомфорт, тиск, тяжкість, відчуття здавлювання або розпирання у грудях, руці або нижче груднини;
- дискомфорт з ірадіацією у спину, щелепу, горло, руки, живіт;
- відчуття переповненості шлунка, розлад шлунка або запор;
- пітливість, нудота, блювання або запаморочення;
- сильна слабкість, неспокій, або задишка;
- швидке або нерегулярне серцебиття.

Пацієток, які приймають КГК, потрібно проінформувати про те, що у разі виникнення симптомів тромбозу їм слід звернутися до лікаря. При підозрі або підтвердженні тромбозу прийом препарату Мадінет® слід припинити.

Пухлини

Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на додаткове підвищення ризику розвитку раку шийки матки при довготривалому застосуванні КГК у жінок, інфікованих вірусом

папіломи людини (ВПЛ). Однак це питання є спірним, оскільки не з'ясовано, як інші фактори впливають на отримані результати (наприклад, кількість статевих партнерів або застосування бар'єрних методів контрацепції) (також див. розділ «Медичне обстеження»).

Мета-аналіз на підставі 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику ($BP = 1,24$) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КГК. Цей підвищений ризик поступово повертається до рівня базового ризику, пов'язаного з віком жінки, протягом 10 років після закінчення застосування КГК. Оскільки рак молочної залози рідко зустрічається у жінок віком до 40 років, додаткова кількість діагнозів раку молочної залози у жінок, які застосовують КГК зараз або застосовували недавно, є невеликою щодо загального ризику розвитку раку молочної залози.

У рідкісних випадках під час прийому гормональних контрацептивів повідомлялося про доброякісні, рідше – про злоякісні пухлини печінки. У поодиноких випадках ці пухлини призводять до небезпечних для життя внутрішньочеревних кровотеч. При появі вираженого гострого болю у верхній частині живота, збільшенні печінки або при появі ознак інтраперитонеальної кровотечі слід враховувати імовірність розвитку пухлини печінки, а прийом Мадінет® припинити.

Менінгіома:

Повідомлялося про виникнення менінгіом (поодиноких і множинних) у зв'язку із застосуванням хлормадинону ацетату, особливо у високих дозах і протягом тривалого часу (кілька років). Слід спостерігати за пацієнтами щодо ознак і симптомів менінгіом відповідно до клінічної практики. Якщо у пацієнта діагностовано менінгіому, будь-яке лікування лікарськими засобами, що містять хлормадинону ацетат, слід припинити як запобіжний захід.

Є деякі докази того, що ризик менінгіоми може зменшитися після припинення лікування хлормадинону ацетатом.

Інші захворювання

У багатьох жінок, які приймають гормональні контрацептиви, відзначалося незначне підвищення артеріального тиску, однак клінічно значуще підвищення артеріального тиску спостерігається рідко. Взаємозв'язок між застосуванням гормональних контрацептивів та клінічно значущою артеріальною гіпертензією на даний час не підтверджений. Якщо на тлі прийому Мадінет® спостерігається клінічно значуще підвищення артеріального тиску, слід припинити його застосування і проводити лікування артеріальної гіпертензії. Як тільки показники артеріального тиску нормалізуються після проведення гіпотензивної терапії, прийом Мадінет® можна продовжити.

У жінок, які мають в анамнезі герпес вагітних, на тлі прийому КГК можливий рецидив цього захворювання.

У жінок із гіпертригліцеридемією в анамнезі або наявністю такого ризику в сімейному анамнезі ризик панкреатиту збільшується під час застосування КГК.

Екзогенні естрогени можуть викликати або посилити симптоми спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.

При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може бути потрібне припинення прийому КГК до нормалізації функціональних показників печінки. При рецидиві холестатичної жовтяниці, що вперше діагностована протягом вагітності або під час прийому статевих

гормонів, необхідно припинити прийом КГК.

Прийом КГК може впливати на периферичну інсулінорезистентність або толерантність до глюкози. Тому слід ретельно спостерігати за станом пацієток, хворих на діабет, які приймають гормональні контрацептиви.

У рідкісних випадках можлива поява хлоазми, особливо у жінок, які мають в анамнезі хлоазму вагітних. Жінкам, схильним до хлоазми, варто уникати перебування на сонці, а також ультрафіолетового випромінювання під час прийому гормональних контрацептивів.

Мадінет® містить лактозу, тому жінкам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази Лаппа або порушенням всмоктуванням глюкози-галактози не слід приймати даний препарат.

Запобіжні заходи

Прийом препаратів, що містять естроген або комбінацію естроген/прогестин, може негативно вплинути на деякі захворювання та/або стани. Ретельне медичне спостереження необхідне у таких випадках:

- епілепсія;
- розсіяний склероз;
- тетанія;
- мігрень (див. розділ «Особливості застосування»);
- астма;
- серцева або ниркова недостатність;
- хорея;
- цукровий діабет (див. розділ «Особливості застосування»);
- захворювання печінки (див. розділ «Особливості застосування»);
- дисліпопротеїнемія (див. розділ «Особливості застосування»);
- аутоімунні захворювання, включаючи системний червоний вовчак;
- ожиріння;
- артеріальна гіпертензія (див. розділ «Особливості застосування»);
- ендометріоз;
- варикозне розширення вен;
- тромбофлебіт (див. розділ «Особливості застосування»);
- порушення згортання крові (див. розділ «Особливості застосування»);
- мастопатія;

- міома матки;
- герпес вагітних;
- депресія (див. розділ «Особливості застосування»);
- хронічні запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт, див. розділ «Побічні реакції»).

Погіршення настрою та депресія – добре відомі побічні реакції під час застосування гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може бути серйозною, і це – відомий фактор ризику суїцидальної поведінки та суїциду. Жінки повинні звернутися до лікаря у випадку змін настрою і появи депресивних симптомів, у тому числі невдовзі після початку лікування.

Медичне обстеження

Перед початком або відновленням застосування Мадінет® необхідно зібрати повний особистий і сімейний анамнез пацієнтки, провести клінічний огляд і виключити вагітність. Слід виміряти артеріальний тиск і провести фізичне обстеження, беручи до уваги протипоказання (див розділ «Протипоказання») і попередження (див. розділ «Особливості застосування»).

Протягом прийому Мадінет® медичне обстеження слід повторювати щорічно. Регулярне медичне обстеження необхідне також тому, що протипоказання (наприклад, ТІА) або фактори ризику можуть вперше з'явитися на тлі прийому гормонального контрацептиву. Медичне обстеження повинно включати вимірювання артеріального тиску, дослідження грудей, живота та внутрішніх і зовнішніх статевих органів, мазка із шийки матки та відповідні лабораторні дослідження.

Жінку необхідно попередити про можливість виникнення венозних та артеріальних тромбозів, у тому числі при застосуванні Мадінет®, пояснити симптоми ВТЕ і АТЕ, відомі фактори ризику, і про те, що необхідно робити в разі підозри на тромбоз.

Жінкам рекомендується уважно прочитати інструкцію для медичного застосування лікарського засобу та дотримуватися рекомендацій, які містяться в ній. Частота і характер оглядів мають залежати від встановлених протоколів лікування і бути адаптованими до кожної окремої жінки.

Необхідно поінформувати жінку про те, що прийом гормональних контрацептивів не захищає від ВІЛ-інфекції (СНІДу), а також від інших захворювань, що передаються статевим шляхом.

Зниження ефективності

Пропущений прийом таблетки (див. розділ «Нерегулярний прийом таблеток»), блювання або кишкові розлади, включаючи діарею, тривалий прийом деяких супутніх лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), або дуже рідко порушення обміну речовин можуть зменшити контрацептивну ефективність препарату.

Вплив на контроль менструального циклу

Проривні кровотечі та незначні кров'янисті виділення

Застосування всіх гормональних контрацептивів може призводити до вагінальних кровотеч (проривних кровотеч і незначних кров'янистих виділень), особливо протягом перших циклів

прийому препарату. Тому медичну оцінку нерегулярних циклів слід проводити тільки після періоду адаптації, що триває приблизно три цикли. Якщо на тлі прийому Мадінет® постійно спостерігаються або вперше з'являються проривні кровотечі, хоча раніше цикл був регулярним, слід провести обстеження з метою виключення вагітності або органічних порушень. Після виключення вагітності або органічних порушень можна продовжити прийом Мадінет® або перейти на застосування іншого лікарського засобу.

Міжменструальні кровотечі можуть бути ознакою зниження контрацептивної ефективності (див. розділ «Нерегулярний прийом таблеток», «Рекомендації у разі блювання чи діареї»).

Відсутність кровотечі відміни

Зазвичай через 21 день прийому виникає кровотеча відміни. Іноді, особливо протягом перших місяців прийому препарату, кровотеча відміни може бути відсутня. Однак, це не обов'язково свідчить про зниження контрацептивного ефекту. Якщо кровотеча відсутня після одного циклу прийому, протягом якого пацієнтка не забувала приймати таблетки, семиденний період перерви в прийомі таблеток не подовжувався, у пацієнтки не було блювання або діареї, то запліднення яйцеклітини є малоймовірним і прийом Мадінет® можна продовжити. Якщо до першої відсутності кровотечі відміни прийом Мадінет® відбувався з порушеннями інструкції або відсутність кровотечі відміни спостерігалася протягом двох циклів, слід виключити вагітність до того, як продовжити прийом препарату.

Рослинні лікарські засоби, що містять Звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*), не слід приймати разом із КГК (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Мадінет® протипоказаний для застосування у період вагітності. До початку прийому препарату слід виключити вагітність. Якщо вагітність виникла на тлі застосування Мадінет®, слід негайно припинити його застосування. Результати епідеміологічних досліджень не вказують на клінічні підтвердження тератогенної або фетотоксичної дії при ненавмисному прийомі естрогенів під час вагітності в комбінації з іншими прогестагенами у дозах, подібних до складу Мадінет®. Хоча дослідження на тваринах показали докази репродуктивної токсичності, клінічні дані про більш ніж 330 виявлених вагітностей жінок не показали будь-якої ембріотоксичної дії хлормадінону ацетату.

Підвищений ризик ВТЕ у післяпологовий період слід враховувати при відновленні застосування Мадінет® (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Період годування груддю

Естрогени можуть впливати на лактацію, оскільки вони можуть змінювати кількість та склад грудного молока. Малі кількості контрацептивних стероїдів та/або їх метаболітів можуть проникати у грудне молоко і впливати на дитину. Тому не слід застосовувати Мадінет® у період годування груддю.

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

Немає даних про негативний вплив комбінованих гормональних контрацептивів на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Приймати по 1 таблетці щоденно приблизно в той самий час (бажано ввечері) протягом 21 дня, після чого слід зробити семиденну перерву; менструальноподібна кровотеча повинна настати через 2-4 дні після прийому останньої таблетки. Після семиденної перерви у застосуванні препарату необхідно продовжити прийом таблеток із наступної упаковки Мадінет[®], незалежно від того, чи завершилась кровотеча.

Спосіб застосування

Таблетку слід витиснути із блістера відповідно до маркування відповідного дня тижня та проковтнути цілою, якщо необхідно – запити невеликою кількістю рідини. Надалі прийом таблеток продовжувати за напрямком стрілки на блістері.

Початок прийому таблеток

Якщо гормональні контрацептиви попередньо (протягом минулого менструального циклу) не застосовувалися

Прийом таблеток слід розпочинати у перший день природного циклу жінки, тобто у перший день менструальної кровотечі. Якщо першу таблетку прийнято в перший день менструації, контрацептивна дія починається у перший день прийому та продовжується протягом семиденної перерви у прийомі препарату.

Можна починати прийом також з 2- 5-го дня менструального циклу, незалежно від того, чи припинилася кровотеча. Проте в цьому випадку необхідно використовувати додаткові механічні методи контрацепції протягом перших 7 днів застосування препарату.

Якщо менструація почалася більш ніж на 5 днів раніше, тоді слід зачекати до наступної менструації перед початком прийому Мадінет.

Перехід з іншого гормонального контрацептиву на Мадінет[®]

Перехід з іншого КГК

Слід розпочати прийом Мадінет[®] наступного дня після перерви в прийомі препарату чи періоду прийому таблеток плацебо попереднього КГК.

Перехід із застосування таблеток, що містять лише прогестерон («міні-пілі»)

Першу таблетку Мадінет[®] потрібно прийняти на наступний день після припинення застосування таблеток, що містять лише прогестерон. Протягом перших 7 днів слід використовувати додаткові механічні методи контрацепції.

Перехід із застосування ін'єкційних гормональних контрацептивів або імплантів

Прийом Мадінет® можна почати на наступний день після видалення імпланта або з дня наступної планованої ін'єкції. Протягом перших 7 днів прийому препарату слід додатково використовувати механічний метод контрацепції.

Після викидня або аборту в першому триместрі вагітності

Після викидня або аборту в першому триместрі вагітності застосування Мадінет® можна починати відразу ж. У цьому випадку немає необхідності використовувати додаткові засоби контрацепції.

Після пологів або після викидня чи аборту в другому триместрі вагітності

Після пологів жінки, які не годують груддю, можуть розпочинати застосування препарату через 21-28 днів після пологів. У цьому випадку не потрібно використовувати додаткові методи контрацепції.

Якщо застосування починається пізніше ніж через 28 днів після пологів, необхідно використовувати додатковий механічний метод контрацепції протягом перших 7 днів.

Якщо статевий акт вже відбувся, то перед початком застосування препарату слід виключити можливу вагітність або дочекатися настання першої менструації.

Період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)

Жінкам, які годують груддю, не рекомендується приймати Мадінет®.

Після припинення прийому Мадінет®

Після припинення прийому Мадінет® менструальний цикл може продовжитись приблизно на тиждень.

Нерегулярний прийом таблеток

Якщо пацієнтка забула прийняти таблетку, але запізнення в прийомі препарату **не перевищує 12 годин**, немає необхідності використовувати додаткові методи контрацепції. Жінки повинні продовжувати приймати таблетки, як зазвичай.

Якщо перерва у прийомі таблетки **перевищує 12 годин**, контрацептивний захист може знизитися. У такому разі можна керуватися двома основними правилами:

1. Перерва між прийомами таблеток ніколи не може становити більше 7 днів.
2. Адекватне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається застосуванням таблеток протягом 7 днів поспіль (без перерви).

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього таблетки продовжують приймати у звичний час. Крім того, протягом наступних семи днів слід використовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад презервативи. Якщо таблетку було пропущено на 1-му тижні циклу, а у попередні 7 днів (включаючи період пропуску в прийомі препарату) відбувся статевий акт, слід враховувати

можливість настання вагітності. Чим більше таблеток пропущено і чим ближче перерва у застосуванні препарату, тим більший ризик вагітності.

Якщо використовується упаковка препарату містить менш ніж 7 таблеток, слід розпочати прийом з наступної пачки Мадінет® одразу після закінчення прийому з попередньої, тобто без перерви в прийомі препарату. Малоімовірно, що менструальноподібна кровотеча почнеться до закінчення прийому таблеток з другої упаковки, хоча можливі кровомазання або проривна кровотеча. Якщо відсутня очікувана менструація після закінчення прийому препарату з другої упаковки, слід зробити тест на вагітність.

Рекомендації у випадку блювання або діареї

Якщо блювання почалось упродовж 4 годин після прийому таблетки або спостерігається тяжка діарея, абсорбція препарату може бути неповною і контрацептивна дія більше не гарантована. У цьому разі слід дотримуватись інструкцій, рекомендованих у разі нерегулярного прийому таблеток (див. вище). Прийом Мадінет® слід продовжити.

Як відстрочити кровотечу відміни

Щоб затримати менструацію, слід продовжувати приймати Мадінет® із нової упаковки і не робити перерви у застосуванні препарату. За бажанням приймання можна продовжити аж до закінчення таблеток із другої упаковки. При цьому можлива проривна кровотеча або кровомазання. Регулярний прийом Мадінет® відновлюють після 7-денної перерви у застосуванні таблеток.

Щоб змістити час настання менструації на інший день тижня, рекомендується скоротити перерву в прийомі препарату на стільки днів, на скільки бажано. Чим коротшою буде перерва, тим частіше спостерігається відсутність менструальноподібної кровотечі та проривної кровотечі або кровомазання протягом прийому таблеток з другої упаковки (як і у разі затримки настання менструації).

Діти.

Препарат не застосовувати дітям.

Передозування.

Інформація про серйозну токсичну дію препарату при передозуванні відсутня. Можуть спостерігатися такі симптоми: нудота, блювання, та, (особливо у молодих дівчат) незначні кров'яністі виділення з піхви. Специфічного антидоту немає; потрібно проводити симптоматичну терапію. У рідкісних випадках може бути необхідний контроль показників водно-електролітного обміну і функції печінки.

Побічні реакції.

а) Клінічні дослідження таблетованих форм з тією самою комбінацією діючих речовин показали, що найчастішими побічними реакціями (>20%) були проривна кровотеча, незначні кров'яністі виділення, головний біль і дискомфорт у грудях. Імовірність нерегулярних кровотеч знижується при продовженні прийому таблеток з тим же самим складом діючих речовин.

б) Після клінічного дослідження 1629 жінок із застосуванням таблеток з тією самою комбінацією діючих речовин були описані наступні побічні реакції.

Класи систем органів (MedDRA)	Дуже часто (≥ 1/10)	Часто (≥ 1/100, < 1/10)	Нечасто (≥ 1/1000, < 1/100)	Рідко (≥ 1/10000, < 1/1 000)	Дуже рідко (< 1/10000)	Частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних)
Інфекції та інвазії			Вагінальний кандидоз	Вульвовагініт		
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи цисти і поліпи)			Фібroadенoма молочної залози			
З боку імунної системи			Гіперчутливість до препарату, включаючи шкірні алергічні реакції			Загострення симптомів спадкового та набутого ангіоневротичного набряку
З боку обміну речовин			Зміни рівня ліпідів у крові, включаючи гіпертригліцеридемію	Збільшення апетиту		
Психічні порушення		Пригнічений настрій, знервованість, дратівливість	Зменшення лібідо			
З боку нервової системи		Запаморочення, мігрень (та/або загострення мігрені)				
З боку органів зору		Порушення зору		Кон'юнкти-віт, непереносимість контактних лінз		
З боку органів слуху та лабіринтові порушення				Раптова втрата слуху, шум у вухах		
З боку судин				Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, циркуляторний колапс, варикозне розширення вен, тромбоз вен, венозна / артеріальна тромбоемболія (VTE/ATE)		
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота	Блювання	Біль у животі, здуття живота, діарея			
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Акне	Порушення пігментації, хлоазма, алопеція, сухість шкіри, гіпергідроз, випадання волосся	Уртикарні висипання, екзема, еритема, свербіж, загострення псоріазу, гіпертрихоз	Вузликoвa еритема	
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини		Відчуття тяжкості	Біль у спині, м'язові порушення			
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Виділення з піхви, дисменорея, аменорея	Біль внизу живота	Галакторея	Збільшення молочних залоз, менорагія, передменструальний синдром		
Загальні розлади і порушення у місці введення		Дратівливість, стомлюваність, набряки, збільшення маси тіла				
Лабораторні дані		Підвищення артеріального тиску				

Крім того, наступні побічні реакції при постмаркетинговому застосуванні діючих речовин етинілестрадіол та хлормадинону ацетат були зафіксовані такі побічні реакції: астения та алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк.

Опис окремих побічних реакцій.

При застосуванні КГК, які містили етинілестрадіолу 0,03 мг та хлормадинону ацетату 2 мг, також повідомлялося про такі побічні реакції:

- У жінок при застосуванні КГК, спостерігається підвищений ризик артеріальних і венозних тромботичних та тромбоемболічних подій, включаючи інфаркт міокарда, інсульт, транзиторні ішемічні напади, тромбоз вен та емболію легеневої артерії, (див. розділ «Особливості застосування»).
- За даними деяких досліджень, тривале застосування КГК підвищує ризик розвитку захворювань жовчовивідних шляхів.
- У рідкісних випадках після прийому гормональних контрацептивів реєстрували випадки доброякісних пухлин печінки, ще рідше реєстрували злоякісні пухлини; в окремих випадках ці пухлини були причиною внутрішньочеревної кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).
- Загострення хронічних запальних захворювань кишечника (хвороби Крона, виразкового коліту) (див. розділ «Особливості застосування»).

Інформація про інші серйозні побічні реакції, такі як рак матки або рак молочної залози, наведена в розділі «Особливості застосування».

Взаємодії

Проривна кровотеча та/або контрацептивна неефективність можуть бути результатом взаємодії інших лікарських засобів (індуктори ферментів) з оральними контрацептивами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження є дуже важливими. Це дає можливість здійснювати контроль співвідношення користь/ризик для лікарських засобів. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 4 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка. По 21 таблетці у блістері; по 1 або по 3, або по 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. мібе ГмбХ Арцнайміттель.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Мюнхенерштрассе 15, Брена, Саксонія-Анхальт, 06796, Німеччина.

[1] Середній показник 5-7 на 10000 жінок на рік, що базується на відносному ризику при застосуванні КГК, які містять левоноргестрел, порівняно з показником 2,3-3,6 у жінок, які не приймають КГК.