

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МІЛАНДА

(MILANDA)

Склад:

діючі речовини: дроспіренон; етинілестрадіол;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дроспіренону 3 мг та етинілестрадіолу 0,03 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; крохмаль

```
прежелатинізований; кросповідон, що містить пласдон XL-10 та пласдон XL; повідон;
полісорбат 80; магнію стеарат;
```

плівкова оболонка: Опадрай II жовтий, що містить: спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: плоскі, круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевої сфери.
Гормональні контрацептиви для системного застосування.

Прогестагени та естрогени, фіксовані комбінації. Дроспіренон та етинілестрадіол.

Код АТХ G03A A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Індекс Перля контрацептивних невдач для препарату становить 0,09 (верхній двобічний 95 % довірчий інтервал (ДІ) – 0,32).

Загальний індекс Перля (контрацептивні невдачі помилки з боку пацієнток) для препарату

становить 0,57 (верхній двосторонній 95 % ДІ - 0,90).

Протизаплідна дія комбінованих оральних контрацептивів (КОК) базується на взаємодії різних чинників, найважливішими з яких є пригнічення овуляції і зміна цервікальної секреції.

Препарат Міланда - це КОК з етинілестрадіолом та прогестогеном дроспіреноном. У терапевтичних дозах дроспіренон виявляє антианδροгенні та помірні антимінералокортикоїдні властивості. Він не має естрогенної, глюкокортикоїдної та антиглюкокортикоїдної активності. Отже, дроспіренон має схожий фармакологічний профіль з природним прогестероном.

Згідно даних клінічних досліджень помірні антимінералокортикоїдні властивості препарату Міланда призводять до помірного антимінералокортикоїдного впливу.

Фармакокінетика.

Дроспіренон

Абсорбція. Перорально прийнятий дроспіренон швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація у сироватці, що становить 38 нг/мл, досягається приблизно через 1-2 години після одноразового перорального застосування. Біодоступність дорівнює приблизно 76 - 85 %. Одночасне вживання їжі не впливає на біодоступність дроспіренону.

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

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

Виведення. Метаболічний кліренс дроспіренону із сироватки крові становить $1,5 \pm 0,2$ мл/хв/кг. Лише незначна кількість дроспіренону екскретується у незмінену форму. Метаболіти дроспіренону виводяться з калом та сечею у співвідношенні приблизно 1,2:1,4. Період напіввиведення метаболітів із сечею і калом - близько 40 годин.

Рівноважна концентрація. Під час циклу терапії максимальна рівноважна концентрація дроспіренону у сироватці крові - близько 70 нг/мл - досягається приблизно через 8 днів лікування. Концентрація дроспіренону у сироватці крові збільшувалася приблизно у 3 рази внаслідок співвідношення кінцевого періоду напіввиведення та інтервалу дозування.

Особливі категорії хворих

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

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

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

Етинілестрадіол

Абсорбція. При пероральному застосуванні етинілестрадіол швидко і повністю всмоктується. Після застосування 30 мкг пікова сироваткова концентрація 100 пкг/мл досягається протягом 1-2 годин. Етинілестрадіол піддається екстенсивному ефекту першого проходження, що залежить від індивідуальних відмінностей.

Абсолютна біодоступність становить близько 45 %.

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

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

Метаболізм. Етинілестрадіол значною мірою метаболізується у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) та при першому проходженні через печінку. Етинілестрадіол головним чином метаболізується шляхом ароматичного гідроксилювання із формуванням великої кількості гідроксильованих та етильованих метаболітів, які присутні як вільні метаболіти та кон'югати з глюкуронідами та сульфатами. Метаболічний плазмовий кліренс етинілестрадіолу становить близько 5 мл/хв/кг. *In vitro* етинілестрадіол є зворотним інгібітором CYP2C19, CYP1A1 та CYP1A2, а також на основі механізму дії – інгібітором CYP3A4/5, CYP2C8 та CYP2J2.

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

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

Доклінічні дані з безпеки.

У лабораторних тварин ефекти дроспіренону та етинілестрадіолу були обмежені тими, які асоціювалися з відомою фармакологічною дією. Зокрема, дослідження з виявлення репродуктивної токсичності у тварин показали наявність видоспецифічного ембріотоксичного та фетотоксичного впливу. При експозиції, що перевищує таку у користувачів препарату Міланда, у деяких видів тварин спостерігали вплив на статеву диференціацію.

Клінічні характеристики.

Показання.

Оральна контрацепція.

Протипоказання.

Комбіновані гормональні контрацептиви (КГК) не слід застосовувати за наявності хоча б одного із нижчезазначених станів. У разі, якщо будь-який із цих станів виникає вперше під час застосування КГК, прийом препарату слід негайно припинити.

- **Наявність або ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ):**
 - о ВТЕ на даний час, зокрема внаслідок терапії антикоагулянтами, або в анамнезі (наприклад, тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА));
 - о відома спадкова або набута схильність до ВТЕ, така як резистентність до активованого протейну С (у тому числі мутація фактора V Лейдена), дефіцит антитромбіну-III, дефіцит протейну С, дефіцит протейну S;
 - о великі оперативні втручання із тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»);
 - о високий ризик ВТЕ через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).
- **Наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ):**
 - о наявність АТЕ на даний час або в анамнезі (наприклад, інфаркт міокарда) або наявність продромальних симптомів (наприклад, стенокардія);
 - о порушення мозкового кровообігу на даний час або в анамнезі, наявність продромальних симптомів (наприклад, транзиторна ішемічна атака (ТІА));
 - о відома спадкова або набута схильність до АТЕ, така як гіпергомоцистеїнемія та антитіла до фосфоліпідів (наприклад, антитіла до кардіоліпінів, вовчаковий антикоагулянт);

- о мігрень із вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;
- о високий ризик АТЕ через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») або через наявність одного серйозного фактору ризику, такого як:
 - цукровий діабет із судинними ускладненнями;
 - тяжка артеріальна гіпертензія;
 - тяжка дисліпопротеїнемія.
- Наявність тяжкого захворювання печінки на даний час або в анамнезі, поки показники функції печінки не повернулися в межі норми.
- Наявність на даний час або в анамнезі раку молочної залози, який може бути гормоночутливим (див. розділ «Особливості застосування», підрозділ «Злоякісні новоутворення»).
- Ниркова недостатність тяжкого ступеня або гостра ниркова недостатність.
- Наявність пухлин печінки на даний час або в анамнезі (доброякісних або злоякісних).
- Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів), що є залежними від статевих гормонів.
- Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.
- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.
- Підозрювана або підтверджена вагітність.
- Міланда протипоказана для одночасного застосування з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір, або лікарськими засобами, що містять глекапревір/пібрентасвір (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід ознайомитися з інформацією щодо лікарського засобу, що застосовується одночасно, для виявлення потенційних взаємодій.

- Вплив інших лікарських засобів на препарат Міланда.

Взаємодії можливі з лікарськими засобами, що індують мікросомальні ферменти. Це призведе до збільшення кліренсу статевих гормонів, що також викликає зміни характеру менструальної кровотечі та/або втрати ефективності контрацептиву.

Терапія

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

Короткострокове лікування

Жінки, які приймають лікарські засоби, що індукують ферменти, повинні 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 КОК з упаковки, то прийом таблеток з наступної упаковки КОК слід почати одразу після попередньої застосування таблеток без звичного інтервалу.

Довгострокове лікування

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

Нижчезазначені взаємодії були зафіксовані згідно з опублікованими даними.

Діючі речовини, що збільшують кліренс КОК (зниження ефективності КОК через індукцію ферментів), наприклад:

барбітурати, бозентан, карбамазепін, фенітоїн, примідон, рифампіцин; препарати, що застосовуються при ВІЛ-інфекції: ритонавір, невірапін та ефавіренц; також, можливо, фелбамат, гризеофульвін, окскарбазепін, топірамат і рослинні лікарські засоби, що містять екстракт звіробою (*Hypericum perforatum*).

Діючі речовини з непостійним впливом на кліренс КОК

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

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

Діючі речовини, що знижують кліренс КОК (інгібітори ферментів)

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

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

У дослідженні багаторазових доз комбінації дроспіренон (3 мг/добу)/етинілестрадіол (0,002 мг/добу) та сильного інгібітора CYP3A4 кетоконазолу, що застосовувався одночасно, протягом 10 днів збільшувалося значення $AUC_{(0-24h)}$ дроспіренону та етинілестрадіолу у 2,7 та 1,4 раза відповідно.

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

- Вплив препарату Міланда на інші лікарські засоби.

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

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

Клінічні дані свідчать про те, що етинілестрадіол пригнічує кліренс субстратів CYP1A2, що, викликає слабке (наприклад, теофілін) або помірне (наприклад, тизанідин) підвищення їх плазмових концентрацій.

Інші форми взаємодії

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

Фармакодинамічні взаємодії

Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір, із або без рибавіріну, або глекапревір/пібрентасвір, може збільшити ризик підвищення рівня АЛТ (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Отже, пацієнти повинні перейти на альтернативний метод контрацепції (наприклад, лише контрацепцію прогестагеном або негормональні методи) перед початком терапії цим комбінованим режимом лікування. Препарат Міланда можна відновити через 2 тижні після завершення лікування таким комбінованим режимом лікування.

Лабораторні аналізи

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

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

Особливості застосування.

Рішення про призначення препарату Міланда слід приймати з урахуванням індивідуальних факторів ризику жінки, що існують на даний момент, у тому числі факторів ризику розвитку ВТЕ, а також ризику ВТЕ, пов'язаного з прийомом препарату Міланда, порівняно з іншими КГК (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Попередження

- За наявності будь-яких станів або факторів ризику, зазначених нижче, слід обговорити з жінкою доцільність застосування препарату Міланда.
- У разі загострення або при перших проявах будь-яких із вказаних станів або факторів ризику жінкам рекомендується звернутися до лікаря та визначити необхідність припинення прийому препарату Міланда.
- У разі підозрюваної або підтвердженої ВТЕ або АТЕ слід припинити застосування КГК. Якщо розпочата антикоагулянтна терапія, слід забезпечити альтернативну адекватну контрацепцію через тератогенний вплив антикоагулянтів (кумарини).
- Циркуляторні розлади.

Ризик розвитку ВТЕ

Застосування будь-яких КГК підвищує ризик розвитку ВТЕ у жінок, які їх застосовують, порівняно з тими, які їх не отримують. **Препарати, що містять левоноргестрел, норгестимат або норетистерон, асоціюються з нижчим ризиком ВТЕ. Застосування інших лікарських засобів, таких як Міланда, може призвести до підвищення ризику удвічі. Рішення про застосування препаратів, окрім тих, що мають найнижчий ризик розвитку ВТЕ, слід приймати лише після обговорення з жінкою. Необхідно переконатися, що вона усвідомлює ризик розвитку ВТЕ, асоційований із застосуванням препарату Міланда 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 КГК після перерви у 4 тижні або довше.**

У 2 із 10 000 жінок, які не приймають КГК та не є вагітними, розвивається ВТЕ протягом року. Однак у кожній окремій жінки ризик може бути значно вищим залежно від наявних у неї факторів ризику (див. нижче).

Встановлено¹, що з 10 000 жінок, які застосовують КГК, що містять дроспіренон, у 9 - 12 жінок розвинеться ВТЕ протягом одного року. Це порівнюється з показником 6² у жінок, які застосовують КГК, що містять левоноргестрел.

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

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

Кількість випадків ВТЕ на 10 000 жінок за один рік



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

² У середньому 5 – 7 випадків на 10 000 жінок-років на основі розрахунку відносного ризику застосування КГК, що містять левоноргестрел, порівняно з таким у жінок, які не отримують КГК (близько 2,3 – 3,6 випадку).

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

Фактори ризику розвитку ВТЕ

Ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень у жінок, які застосовують КГК, може бути значно вищим за наявності додаткових факторів ризику, особливо множинних (див. таблицю 2).

Застосування препарату Міланда 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 враховувати загальний ризик розвитку ВТЕ. Якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим, не слід призначати КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 2

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 за наявності інших факторів ризику.
Тривала іммобілізація, велике оперативне втручання, операція на нижніх кінцівках або органах таза, нейрохірургічні втручання або обширна травма.	У таких ситуаціях рекомендується припинити застосування препарату (у разі планового оперативного втручання щонайменше за 4 тижні) та не відновлювати застосування раніше ніж через 2 тижні після повного відновлення рухової активності. З метою уникнення небажаної вагітності слід застосовувати інші методи контрацепції.
Примітка: тимчасова іммобілізація, у тому числі перельоти > 4 годин, також можуть бути фактором ризику розвитку ВТЕ, особливо у жінок з іншими факторами ризику. Сімейний анамнез (ВТЕ у когось із родичів або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років).	Слід розглянути доцільність антитромботичної терапії, якщо застосування препарату Міланда не було припинено попередньо. У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.

Інші стани, пов'язані з ВТЕ

Рак, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічне запальне захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.

Вік

Особливо у віці понад 35 років

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

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

Симптоми ВТЕ (тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії)

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

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

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

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

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

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

Ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ)

За даними епідеміологічних досліджень застосування будь-яких КГК асоціюється з підвищеним ризиком АТЕ (інфаркт міокарда) або цереброваскулярних подій (транзиторна ішемічна атака (ТІА), інсульт). Артеріальні тромбоемболічні явища можуть мати летальний наслідок.

Фактори ризику розвитку АТЕ

При застосуванні КГК ризик розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень або цереброваскулярних подій зростає у жінок із факторами ризику (див. таблицю 3). Застосування препарату Міланда протипоказане, якщо жінки мають один серйозний або множинні фактори ризику розвитку АТЕ, які можуть підвищити ризик розвитку артеріального тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик. Якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим, не слід

призначати КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 3

Фактори ризику розвитку АТЕ

Фактор ризику	Примітка
Збільшення віку	Особливо у віці понад 35 років
Паління	Жінкам, які користуються КГК, рекомендується утримуватися від паління. Жінкам віком від 35 років, які продовжують палити, настійно рекомендується застосовувати інший метод контрацепції.
Артеріальна гіпертензія	
Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м ²)	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо потребує уваги за наявності у жінок інших факторів ризику.
Сімейний анамнез (АТЕ у когось із родичів або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад у віці до 50 років).	У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.
Мігрень	Зростання частоти виникнення або тяжкості перебігу мігрені під час застосування КГК (можливі продромальні стани перед розвитком цереброваскулярних подій) можуть стати причиною негайного припинення прийому КГК.
Інші стани, пов'язані з небажаними реакціями з боку судин.	Цукровий діабет, гіпергомоцистемія, вади клапанів серця, фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія та системний червоний вовчак.
-	

Симптоми АТЕ

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

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

Транзиторний характер симптомів може свідчити про ТІА.

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

Злоякісні новоутворення

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

наприклад папіломавірусну інфекцію людини.

Метааналіз на підставі 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику ($BP = 1,24$) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після закінчення застосування КОК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, які застосовують або нещодавно застосовували КОК, є незначним щодо рівня загального ризику раку молочної залози. Результати цих досліджень не надають доказів існування причинного взаємозв'язку. Підвищення ризику може бути обумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК, так і біологічною дією КОК або поєднанням обох факторів. Відмічено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які коли-небудь приймали КОК, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не застосовував КОК.

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 разі 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.

Застосування КОК у високих дозах (50 мкг етинілестрадіолу) знижує ризик раку ендометрію та яєчників. Залишається підтвердити, чи ці дані можуть стосуватися і низькодозових КОК.

-
-
-

Рак молочної залози. (Застереження оприлюднені Центром оцінки та дослідження лікарських засобів (CDER) FDA).

Дроспіренон; етинілестрадіол протипоказаний жінкам, які мають зараз або мали в минулому рак молочної залози, оскільки рак молочної залози може бути гормонально чутливим (див. розділ «Протипоказання»).

Епідеміологічні дослідження не виявили послідовного зв'язку між застосуванням комбінованих оральних контрацептивів (КОК) та ризиком раку молочної залози. Дослідження не показують зв'язку між застосуванням КОК (нині або в минулому) та ризиком раку молочної залози. Проте деякі дослідження повідомляють про невелике підвищення ризику раку молочної залози серед тих, хто зараз або нещодавно приймав (< 6 місяців з моменту останнього застосування), і тих, хто раніше приймав КОК (див. розділ «Побічні реакції», підрозділ «Постмаркетингові дані»).

Інші стани

Прогестиновий компонент препарату Міланда є антагоністом альдостерону із калійзберігаючими властивостями. У більшості випадків застосування не очікується підвищення рівня калію. У процесі клінічних досліджень у деяких пацієнтів із легкою та помірною нирковою недостатністю та одночасним застосуванням калійзберігаючих лікарських засобів рівень калію в сироватці крові дещо, але не суттєво, підвищувався під час застосування дроспіренону. Тому рекомендується контроль рівня калію під час першого циклу лікування пацієнткам із нирковою недостатністю. Вказаним пацієнткам також рекомендовано перед початком застосування препарату утримувати рівень калію сироватки крові не вище верхньої

межі норми, особливо при одночасному застосуванні калійзберігаючих лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Жінки з гіпертригліцеридемією або сімейним анамнезом щодо цього порушення становлять групу ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КОК.

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

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

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

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

При рецидиві холестатичної жовтяниці та/або свербіжу, пов'язаного із холестаазом, що раніше виникали під час вагітності або попереднього приймання 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 із діабетом, які приймають низькодозовані КОК ($< 0,05$ мг етинілестрадіолу). Проте жінки, які страждають на цукровий діабет, повинні ретельно обстежуватися протягом застосування КОК, особливо на початку лікування.

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

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

1 таблетка препарату містить 46 мг лактози. За наявності рідкісних спадкових станів непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або мальабсорбції глюкози-галактози, у разі перебування на безлактозній дієті слід враховувати зазначену кількість лактози.

Консультації/медичне обстеження

Перед початком або відновленням прийому препарату Міланда рекомендується зібрати повний медичний анамнез (включаючи сімейний анамнез), пройти повне медичне обстеження та

виключити вагітність. Необхідно виміряти артеріальний тиск та провести медичне обстеження, враховуючи 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 Міланда, порівняно з таким при застосуванні інших КГК, щодо симптомів ВТЕ та АТЕ, відомих факторів ризику та дій, які необхідно здійснити при підозрі на тромбоз.

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

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

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

Зниження ефективності

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

Порушення циклу

При прийомі КОК можуть спостерігатися нерегулярні кровотечі (кровомазання або проривні кровотечі), особливо протягом перших кількох місяців. Якщо після 3 менструальних циклів такі кровотечі продовжуються, їх слід вважати серйозними.

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

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

Підвищення рівня АЛТ

Під час клінічних випробувань на пацієнтах, які лікувалися від інфекцій вірусу гепатиту С (ВГС) з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір із або без рибавіріну, підвищення рівня трансамінази (АЛТ), що перевищувало верхню межу норми (ВМН), відбулося значно частіше у жінок, які використовують етинілестрадіолвмісні ліки, такі як комбіновані гормональні контрацептиви (ГХК). Крім того, також у пацієнтів, які отримували глекапревір/пібрентасвір, підвищення рівня АЛТ спостерігалось у жінок, які застосовували етинілестрадіолвмісні препарати, такі як КГК (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

Наявні дані щодо прийому препарату під час вагітності занадто обмежені для того, щоб зробити висновки щодо негативного впливу препарату Міланда на перебіг вагітності, здоров'я плода та новонародженого. Дотепер немає жодних відповідних епідеміологічних даних.

При відновленні застосування препарату Міланда слід враховувати підвищення ризику розвитку ВТЕ у післяпологовому періоді (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Застосовують перорально.

Дозування.

Таблетки слід приймати регулярно приблизно в один і той самий час, запиваючи при необхідності невеликою кількістю рідини, у порядку, зазначеному на блістері. Препарат приймають по 1 таблетці на добу протягом 21 дня поспіль. Прийом таблеток із кожної наступної упаковки слід розпочинати після закінчення 7-денної перерви у прийомі препарату, під час якої зазвичай настає кровотеча відміни. Зазвичай вона починається на 2-3-й день після прийому останньої таблетки і може не закінчитися до початку прийому таблеток з наступної упаковки.

Як розпочати застосування препарату Міланда

- Гормональні контрацептиви у попередній період (минулий місяць) не застосовувались

Прийом таблеток слід розпочинати у 1-й день природного циклу (тобто у 1-й день менструальної кровотечі).

- Перехід з КОК, вагінального кільця або трансдермальної системи

Бажано прийняти першу таблетку препарату Міланда наступного дня після прийому останньої активної таблетки (таблетки, що містить діючу речовину), але не пізніше наступного дня після перерви у прийомі таблеток. У разі застосування вагінального кільця або трансдермального пластиру слід розпочати приймати препарат Міланда у день видалення засобу, але не пізніше дня, коли необхідне наступне застосування цих препаратів.

- Перехід з методу, що базується на застосуванні лише прогестогену («міні-пілі», ін'єкції, імпланти) або внутрішньоматкової системи з прогестогеном

Можна розпочати прийом препарату Міланда у будь-який день після припинення застосування «міні-пілі» (у випадку імпланту або внутрішньоматкової системи – у день їх видалення, у випадку ін'єкції – замість наступної ін'єкції). Однак у всіх випадках рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому препарату.

- Після абортів в I триместрі вагітності

Можна починати прийом препарату одразу ж. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

- Після пологів або абортів в II триместрі

Рекомендується розпочинати прийом препарату Міланда з 21-28-го дня після пологів або абортів в II триместрі вагітності. При пізнішому початку прийому таблеток рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому таблеток. Проте якщо статевий акт уже відбувся, то перед початком застосування препарату 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 випадку пропуску прийому таблетки

Якщо запізнення у прийомі будь-якої таблетки **не перевищує 12 годин**, контрацептивна дія препарату не знижується. Пропущену таблетку потрібно прийняти одразу, як тільки це з'ясувалося. Наступну таблетку з цієї упаковки необхідно приймати у звичний час.

Якщо запізнення з прийомом таблетки **перевищує 12 годин**, контрацептивний захист може знизитися. У такому разі можна керуватися двома основними правилами:

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

Відповідно до цього у повсякденному житті слід керуватися нижчезазначеними рекомендаціями:

§ 1 -й тиждень

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. Крім того, протягом наступних 7 днів слід 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 ближче перерва у прийомі препарату, тим більший ризик вагітності.

§ 2-й тиждень

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, як тільки жінка згадає про пропуск, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. За умови правильного прийому таблеток протягом 7 днів перед пропуском немає необхідності використовувати додаткові протизаплідні засоби. Однак при пропуску більше ніж однієї таблетки рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом 7 днів.

§ 3-й тиждень

Ризик зниження надійності зростає при наближенні 7-денної перерви у прийомі таблеток. Однак при дотриманні нижчезазначеної схеми прийому таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися одного з нижченаведених варіантів, то не виникне необхідності використання додаткових контрацептивних засобів за умови правильного прийому таблеток протягом 7 днів до пропуску. Якщо це не так, рекомендується дотримуватися першого з нижченаведених варіантів і використовувати додаткові застережні методи протягом наступних 7 днів.

1. Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, як тільки жінка згадає про пропуск, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. Таблетки з наступної упаковки слід почати приймати одразу ж після закінчення попередньої, тобто не повинно бути перерви у прийомі таблеток з двох упаковок. Малоімовірно, що у жінки почнеться кровотеча відміни до закінчення прийому таблеток з другої упаковки, хоча під час прийому таблеток може спостерігатися кровомазання або проривна кровотеча.

2. Можна також припинити прийом таблеток з поточної упаковки. В такому разі перерва у застосуванні препарату повинна становити до 7 днів, включаючи дні пропуску прийому таблеток; прийом таблеток слід почати з наступної упаковки.

Якщо після пропуску в прийомі таблеток відсутня кровотеча відміни протягом першої планової перерви у прийомі препарату, то ймовірна вагітність.

Рекомендації у разі розладів з боку шлунково-кишкового тракту

У разі тяжких розладів з боку шлунково-кишкового тракту (таких як блювання або діарея) можливе неповне всмоктування препарату; у такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції. Якщо блювання розпочалося упродовж 3 – 4 годин після прийому препарату, якнайшвидше необхідно прийняти нову (замісну) таблетку. Наступну таблетку, якщо можливо, слід прийняти протягом 12 годин у рамках режиму звичайного прийому таблетки. Якщо минуло

більше 12 годин, прийнятною є рекомендація, наведена вище у розділі «Спосіб застосування та дози», підпункт «Що робити у випадку пропуску прийому таблетки». Якщо жінка не хоче змінювати свій графік застосування таблеток, їй необхідно прийняти додаткову таблетку(и) з наступної упаковки.

Як відтермінувати настання кровотечі відміни

Щоб затримати кровотечу відміни, слід продовжувати приймати таблетки препарату Міланда з нової упаковки і не робити перерви у застосуванні препарату. За бажанням термін прийому можна продовжити аж до закінчення таблеток із другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або кровомазання. Зазвичай застосування препарату Міланда відновлюють після 7-денної перерви у прийомі таблеток.

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

Пацієнти літнього віку.

Препарат не призначають після настання менопаузи.

Діти.

Препарат показаний для застосування тільки після настання першої менструації.

Передозування.

При застосуванні комбінованих пероральних контрацептивів можливі нудота, блювання або у молодих дівчат – піхвова кровотеча.

Лікування. Терапія симптоматична. Спеціального антидоту не існує.

Побічні реакції.

Щодо серйозних побічних реакцій у пацієнок, які застосовують КОК, дивись також розділ «Особливості застосування». Нижчезазначені побічні реакції спостерігалися під час застосування препарату Міланда (див. таблицю 4).

Таблиця 4

Побічні реакції, що спостерігалися під час застосування препарату Міланда

Класи систем органів	Побічні реакції за частотою		
	Часті (³ 1/100 та < 1/10)	Нечасті (³ 1/1000 та <1/100)	Поодинокі (³ 1/10000 та < 1/1000)

З боку імунної система			Підвищена чутливість, астма
Психічні порушення	Пригнічення настрою	Підвищення лібідо, зниження лібідо	
З боку нервової системи	Головний біль		
З боку органів слуху			Гіпоакузія
З боку судин	Мігрень	Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія	ВТЕ, АТЕ
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота	Блювання, діарея	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Акне, екзема, свербіж, алопеція	Вузливата еритема, мультиформна еритема
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Менструальні розлади, міжменструальні кровотечі, болючість молочних залоз, нагрубання молочних залоз, вагінальні виділення, вульвовагінальний кандидоз	Збільшення молочних залоз, вагінальні інфекції	Виділення з молочних залоз
Загальні розлади		Затримка рідини, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла	

Опис окремих побічних реакцій

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

Нижчезазначені серйозні побічні реакції спостерігалися у жінок, які застосовують КОК, що також були описані у розділі «Особливості застосування»:

- венозні тромбоемболічні розлади;
- артеріальні тромбоемболічні розлади;
- артеріальна гіпертензія;
- пухлини печінки;
- розвиток або загострення захворювань, для яких зв'язок із прийомом КОК не з'ясований остаточно: хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, епілепсія, міома матки, порфірія, системний червоний вовчак, герпес вагітних, хорея Сіденхама, гемолітико-уремічний синдром, холестатична жовтяниця;
- хлоазма;
- гострі або хронічні розлади функції печінки, що можуть потребувати припинення застосування КОК, доки показники функції печінки не повернуться до норми;
- у жінок зі спадковою схильністю до ангіоневротичного набряку екзогенні естрогени можуть викликати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

Побічні реакції, що спостерігалися у пацієнок, які застосовували КОК: емоційна лабільність, депресія; втрата лібідо; венозні та артеріальні тромбоемболічні явища, що включають оклюзію

периферичних глибоких вен, тромбоз та емболію легеневих судин, інфаркт міокарда, інсульт (у т.ч. геморагічний, ішемічний інсульт, ТІА); еритема.

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

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

Взаємодії

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

Постмаркетингові дані. (Застереження оприлюднені Центром оцінки та дослідження лікарських засобів (CDER) FDA).

П'ять досліджень, у яких порівнювали ризик виникнення раку молочної залози між тими, хто коли-небудь застосовував (на даний час або в минулому) КОК, і тими, хто не застосовував КОК, повідомляли про відсутність зв'язку між застосуванням КОК та ризиком виникнення раку молочної залози, з оцінками ефекту від 0,90 до 1,12.

У трьох дослідженнях порівнювали ризик виникнення раку молочної залози між тими, хто зараз приймає, і тими, хто нещодавно приймав КОК (< 6 місяців з моменту останнього застосування), і тими, хто ніколи їх не застосовував. В одному з цих досліджень повідомлялося про відсутність зв'язку між ризиком виникнення раку молочної залози та застосуванням КОК. Два інших дослідження виявили підвищений відносний ризик 1,19-1,33 при поточному або нещодавньому застосуванні. Обидва ці дослідження виявили підвищений ризик виникнення раку молочної залози при тривалому застосуванні, причому відносний ризик коливається від 1,03 при застосуванні КОК протягом менше одного року до приблизно 1,4 при застосуванні КОК більше ніж 8-10 років.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

21 таблетка у блістері з календарною шкалою. 1 блістер у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Лабораторіос Леон Фарма С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

С/Ла Валліна с/н, Полігоно Індастріал Наватеджера, Віллаквіламбре, 24008-Леон, Іспанія.

Заявник.

Зентіва, к.с.

Місцезнаходження заявника.

Прага-10 Долні Мехолупи, У кабеловни 130, поштовий індекс 10237, Чеська Республіка.

У разі виникнення небажаних проявів, побічних реакцій або у разі відсутності терапевтичної дії необхідно повідомити за адресою ТОВ «Зентіва Україна», 02660, м. Київ, Броварський проспект, 5 «И», тел./факс 38 044 517-75-00, електронна адреса PV-Ukraine@zentiva.com.