МИНЗДРАВ РОССИИ
100622
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гестарелла®

таблетки, покрытые оболочкой, 75 мкг+20 мкг

Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ, Германия
Зентива к.с., Чешская Республика

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 100622 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (НР) на фоне приема препарата Гестарелла® были: головная боль, включая мигрень, «мажущие» кровянистые выделения/кровотечения (более чем у 10% женщин). При приеме КОК наблюдался повышенный риск развития артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболий. На фоне приема КОК наблюдались и другие НР. НР распределены по системно-органным классам в соответствии с MedDRA с указанием их частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 и < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100); редко (≥ 1/10000 и < 1/1000); очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).	**Побочное действие** Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (НР) на фоне приема препарата Гестарелла® были: головная боль, включая мигрень, «мажущие» кровянистые выделения/кровотечения (более чем у 10% женщин). При приеме КОК наблюдался повышенный риск развития артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболий. На фоне приема КОК наблюдались и другие НР. НР распределены по системно-органным классам в соответствии с MedDRA с указанием их частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 и < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100); редко (≥ 1/10000 и < 1/1000); очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

146975

Системно-органный класс	Частота	Возможные НР
Инфекционные и паразитарные заболевания	часто	вагнит, включая кандидозный вульвовагинит
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	очень редко	гепатоцеллюлярная карцинома, доброкачественные опухоли печени (например, очаговая узловая гиперплазия, аденома печени)
Нарушения со стороны иммунной системы	редко	анафилактические реакции (в очень редких случаях с крапивницей, отеком Квинке, тяжелыми нарушениями дыхания и кровообращения)
	очень редко	обострение системной красной волчанки
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	очень часто	задержка жидкости, отеки, снижение/увеличение массы тела
	часто	снижение/повышение аппетита
	редко	снижение толерантнос

Системно-органный класс	Частота	Возможные НР
Инфекционные и паразитарные заболевания	часто	вагнит, включая кандидозный вульвовагинит
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	очень редко	гепатоцеллюлярная карцинома, доброкачественные опухоли печени (например, очаговая узловая гиперплазия, аденома печени)
Нарушения со стороны иммунной системы	редко	анафилактические реакции (в очень редких случаях с крапивницей, отёком Квинке, тяжелыми нарушениями дыхания и кровообращения)
	очень редко	обострение системной красной волчанки
	частота неизвестна	обострение симптомов наследственного и приобретенного ангионевротического отёка
Нарушения со стороны	очень часто	задержка жидкости,

		ти к глюкозе
	очень редко	обострение порфирии
Нарушения психики	очень часто	снижение/перепады настроения (включая депрессию), нервозность, изменение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	головокружение
	часто	головная боль
	нечасто	мигрень
	очень редко	обострение хореи
Нарушения со стороны органа зрения	редко	непереносимость контактных линз (неприятные ощущения при их ношении)
	очень редко	неврит зрительного нерва
Нарушения со стороны сосудов	часто	повышение артериального давления (АД)
	редко	венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения **
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень часто	тошнота, рвота, боль в животе
	часто	боли спастического характера в животе, вздутие живота
	нечасто	диарея
	очень редко	панкреатит
Нарушения обмена веществ и питания		отёки, снижение/увеличение массы тела
	часто	снижение/повышение аппетита
	редко	снижение толерантности к глюкозе
	очень редко	обострение порфирии
Нарушения психики	очень часто	снижение/перепады настроения (включая депрессию), нервозность, изменение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	головокружение
	часто	головная боль
	нечасто	мигрень
	очень редко	обострение хореи
Нарушения со стороны органа зрения	редко	непереносимость контактных линз (неприятные ощущения при их ношении)
	очень редко	неврит зрительного нерва
Нарушения со стороны сосудов	часто	повышение артериального давления (АД)
	редко	венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения **
Нарушения со стороны	очень часто	тошнота, рвота, боль

	частота неизвестна	ишемический колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	редко	холестатическая желтуха
	очень редко	образование камней в желчном пузыре, холестаз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	очень редко	гемолитико-уремический синдром
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	очень часто	акне
	часто	сыпь, хлоазма с риском резистентности, алопеция, гирсутизм
	редко	узловатая эритема
	очень редко	многоформная эритема
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*	очень часто	боль в молочных железах, нагрубание молочных желез, дисменорея, изменение выделений из влагалища
Лабораторные и инструментальные данные	часто	изменение концентрации липидов в плазме крови (включая гипертриглицеридемию)

*В ходе пострегистрационных исследований сообщалось о следующих НР, частоту которых оценить не удалось: отсутствие

желудочно-кишечного тракта		в животе
	часто	боли спастического характера в животе, вздутие живота
	нечасто	диарея
	очень редко	панкреатит
	частота неизвестна	ишемический колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	редко	холестатическая желтуха
	очень редко	образование камней в желчном пузыре, холестаз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	очень редко	гемолитико-уремический синдром
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	очень часто	акне
	часто	сыпь, хлоазма с риском резистентности, алопеция, гирсутизм
	редко	узловатая эритема
	очень редко	многоформная эритема
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*	очень часто	боль в молочных железах, нагрубание молочных желез, дисменорея, изменение выделений из влагалища
Лабораторные и инструментальные	часто	изменение концентрации липидов в плазме

менструальноподобного кровотечения, ациклические кровотечения, «мажущие» кровянистые выделения, снижение объема менструальноподобного кровотечения, аменорея после окончания приема комбинации гестоден+этинилэстрадиол. **Венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения объединяют следующие нозологические формы: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и тромбоэмболия (окклюзия легочных сосудов; тромбоз, эмболия и инфаркт миокарда, церебральный инфаркт и инсульт не классифицированный как геморрагический). Ниже перечислены НР с очень низкой частотой или отсроченным развитием симптомов, которые предположительно связаны с приемом КОК: *Опухоли* • у женщин, применяющих КОК, очень незначительно повышена частота выявления рака молочной железы (РМЖ). Поскольку РМЖ редко встречается у женщин моложе 40 лет, повышение частоты рака у женщин, применяющих КОК, незначительно по отношению к общему риску возникновения РМЖ. Причинно-следственная связь с	данные *В ходе пострегистрационных исследований сообщалось о следующих НР, частоту которых оценить не удалось: отсутствие менструальноподобного кровотечения, ациклические кровотечения, «мажущие» кровянистые выделения, снижение объема менструальноподобного кровотечения, аменорея после окончания приема комбинации гестоден+этинилэстрадиол. **Венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения объединяют следующие нозологические формы: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и тромбоэмболия (окклюзия легочных сосудов; тромбоз, эмболия и инфаркт миокарда, церебральный инфаркт и инсульт не классифицированный как геморрагический). Ниже перечислены НР с очень низкой частотой или отсроченным развитием симптомов, которые предположительно связаны с приемом КОК: *Опухоли* • у женщин, применяющих КОК, очень незначительно повышена частота выявления рака молочной железы (РМЖ). Поскольку РМЖ редко встречается у женщин моложе 40 лет, повышение частоты рака у женщин, применяющих КОК, незначительно по отношению к общему риску возникновения РМЖ. Причинно-следственная связь с	крови (включая гипертриглицеридемию)

применением КОК не выявлена; • опухоли печени (доброкачественные и злокачественные). *Прочие состояния* • наступление или ухудшение состояний, при которых связь с применением КОК не является неоспоримой: гестационный герпес; потеря слуха, связанная с отосклерозом, болезнь Крона, язвенный колит, эпилепсия; • у женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека; • нарушение функции печени.	применением КОК не выявлена; • опухоли печени (доброкачественные и злокачественные). *Прочие состояния* • наступление или ухудшение состояний, при которых связь с применением КОК не является неоспоримой: гестационный герпес, потеря слуха, связанная с отосклерозом, болезнь Крона, язвенный колит, эпилепсия; • нарушение функции печени.
Особые указания Если какие-либо из состояний, заболеваний или факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно оценить соотношение ожидаемой пользы к возможному риску применения комбинации гестоден+этинилэстрадиол, в каждом индивидуальному случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. В случае усугубления, усиления или первого проявления любого из этих состояний, заболеваний или факторов риска, женщина должна проконсультироваться со своим врачом для решения вопроса о прекращении приема	**Особые указания** Если какие-либо из состояний, заболеваний или факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно оценить соотношение ожидаемой пользы к возможному риску применения комбинации гестоден+этинилэстрадиол, в каждом индивидуальному случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. В случае усугубления, усиления или первого проявления любого из этих состояний, заболеваний или факторов риска, женщина должна проконсультироваться со своим врачом для решения вопроса о прекращении приема

препарата. ***Риск развития ВТЭ и АТЭ*** Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КОК и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как ТГВ, ТЭЛА, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения). Данные заболевания отмечаются редко. Повышенный риск развития ВТЭ, связанный с применением КОК, обусловлен наличием в его составе эстрогена. Лекарственные препараты, содержащие в качестве прогестагенного компонента левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, связаны с самым низким риском ВТЭ. При применении других КОК, таких как комбинация гестоден+этинилэстрадиол, риск развития ВТЭ в два раза выше. Выбор в пользу КОК с более высоким риском развития ВТЭ может быть сделан только после консультации с женщиной, позволяющей убедиться, что она полностью понимает риск ВТЭ, связанный с приемом данного контрацептива, влияние препарата на существующие у нее факторы риска и то, что риск развития ВТЭ максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск отмечается и при возобновлении применения КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). Повышенный риск	препарата. ***Риск развития ВТЭ и АТЭ*** Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КОК и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как ТГВ, ТЭЛА, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения). Данные заболевания отмечаются редко. Повышенный риск развития ВТЭ, связанный с применением КОК, обусловлен наличием в его составе эстрогена. Лекарственные препараты, содержащие в качестве прогестагенного компонента левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, связаны с самым низким риском ВТЭ. При применении других КОК, таких как комбинация гестоден+этинилэстрадиол, риск развития ВТЭ в два раза выше. Выбор в пользу КОК с более высоким риском развития ВТЭ может быть сделан только после консультации с женщиной, позволяющей убедиться, что она полностью понимает риск ВТЭ, связанный с приемом данного контрацептива, влияние препарата на существующие у нее факторы риска и то, что риск развития ВТЭ максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск отмечается и при возобновлении применения КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). Повышенный риск

развития ВТЭ присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев. ВТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу (в 1-2% случаев). ВТЭ, проявляющаяся в виде ТГВ и/или ТЭЛА, может произойти при применении любых КОК. Крайне редко при применении КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки глаза. Симптомы ТГВ: односторонний отек нижней конечности или отек по ходу вены, боль или дискомфорт только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры, покраснение или изменение окраски кожных покровов в пораженной нижней конечности. Симптомы ТЭЛА: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в том числе с кровохарканьем; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других более часто встречающихся и менее тяжелых состояний (например, инфекция дыхательных путей).	развития ВТЭ присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев. ВТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу (в 1-2% случаев). ВТЭ, проявляющаяся в виде ТГВ и/или ТЭЛА, может произойти при применении любых КОК. Крайне редко при применении КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки глаза. Симптомы ТГВ: односторонний отёк нижней конечности или отёк по ходу вены, боль или дискомфорт только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры, покраснение или изменение окраски кожных покровов в пораженной нижней конечности. Симптомы ТЭЛА: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в том числе с кровохарканьем; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других более часто встречающихся и менее тяжелых состояний (например, инфекция дыхательных путей).

АТЭ может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, сильная или продолжительная головная боль без видимой причины, одно- или двухсторонняя потеря зрения; проблемы с речью и пониманием; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная потеря сознания или обморок с судорожным приступом или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и незначительная синюшность конечностей, «острый» живот. Симптомы инфаркта миокарда: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди или за грудиной с иррадиацией в спину, челюсть, верхнюю конечность, область эпигастрия; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение. АТЭ может оказаться жизнеугрожающей и привести к летальному исходу. У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из факторов следует рассматривать возможность их взаимоусиления. В подобных случаях степень повышения риска может оказаться	АТЭ может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, сильная или продолжительная головная боль без видимой причины, одно- или двухсторонняя потеря зрения; проблемы с речью и пониманием; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная потеря сознания или обморок с судорожным приступом или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и незначительная синюшность конечностей, «острый» живот. Симптомы инфаркта миокарда: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди или за грудиной с иррадиацией в спину, челюсть, верхнюю конечность, область эпигастрия; холодный пот, тошнота, рвота, головокружение, сильная слабость, тревога, одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение. АТЭ может оказаться жизнеугрожающей и привести к летальному исходу. У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из факторов следует рассматривать возможность их взаимоусиления. В подобных случаях степень повышения риска может оказаться

более высокой, чем при простом суммировании факторов. В этом случае прием комбинации гестоден+этинилэстрадиол противопоказан. Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии или цереброваскулярных нарушений повышается: • с возрастом; • у курящих женщин (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно в возрасте старше 35 лет); • при наличии семейного анамнеза (например, ВТЭ или АТЭ у близких родственников или родителей в возрасте менее 50 лет). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КОК; • при ожирении (с ИМТ более 30 кг/м^2); • при дислипопротеинемии; • при артериальной гипертензии; • при мигрени; • при заболеваниях клапанов сердца; • при фибрилляции предсердий; • в случае длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях, в области таза	более высокой, чем при простом суммировании факторов. В этом случае прием комбинации гестоден+этинилэстрадиол противопоказан. Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии или цереброваскулярных нарушений повышается: • с возрастом; • у курящих женщин (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно в возрасте старше 35 лет); • при наличии семейного анамнеза (например, ВТЭ или АТЭ у близких родственников или родителей в возрасте менее 50 лет). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КОК; • при ожирении (с ИМТ более 30 кг/м^2); • при дислипопротеинемии; • при артериальной гипертензии; • при мигрени; • при заболеваниях клапанов сердца; • при фибрилляции предсердий; • в случае длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях, в области таза

или обширной травмы. В этих случаях следует прекратить применение КОК (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после полного восстановления мобильности женщины. Временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 ч) также может являться фактором риска развития ВТЭ, особенно при наличии других факторов риска.	или обширной травмы. В этих случаях следует прекратить применение КОК (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после полного восстановления мобильности женщины. Временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 ч) также может являться фактором риска развития ВТЭ, особенно при наличии других факторов риска.
Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии ВТЭ остается спорным. Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболий в послеродовом периоде. Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии. Увеличение частоты и тяжести мигрени (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) во время применения КОК является основанием для	Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии ВТЭ остается спорным. Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболий в послеродовом периоде. Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии. Увеличение частоты и тяжести мигрени (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) во время применения КОК является основанием для

немедленного прекращения приема этих препаратов. К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к развитию венозного или артериального тромбоза, относятся: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт). При оценке соотношения пользы и риска следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния/заболевания может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. ***Опухоли*** Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки (РШМ) является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития РШМ при длительном применении КОК. Однако связь с приемом КОК не доказана. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти данные связаны со скринингом на предмет патологии шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции, большее количество половых партнеров). Мета-анализ 54 эпидемиологических	немедленного прекращения приема этих препаратов. К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к развитию венозного или артериального тромбоза, относятся: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт). При оценке соотношения пользы и риска следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния/заболевания может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. ***Опухоли*** Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки (РШМ) является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития РШМ при длительном применении КОК. Однако связь с приемом КОК не доказана. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти данные связаны со скринингом на предмет патологии шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции, большее количество половых партнеров). Мета-анализ 54 эпидемиологических

исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы (РМЖ), диагностированного у женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что РМЖ отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение количества случаев РМЖ у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших его недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием более ранней диагностики РМЖ у женщин, принимающих КОК (у них диагностируются более ранние клинические формы рака молочной железы, чем у женщин, не принимавших КОК), биологическим действием КОК или сочетанием обоих этих факторов.	исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития РМЖ, диагностированного у женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что РМЖ отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение количества случаев РМЖ у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших его недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием более ранней диагностики РМЖ у женщин, принимающих КОК (у них диагностируются более ранние клинические формы РМЖ, чем у женщин, не принимавших КОК), биологическим действием КОК или сочетанием обоих этих факторов.
В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких случаях – злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения это следует учитывать при	В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких случаях – злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения это следует учитывать при

проведении дифференциального диагноза. ***Снижение настроения и депрессия*** Снижение настроения и депрессия являются общеизвестными нежелательными реакциями при применении гормональных контрацептивов. Депрессия может быть серьезной и является известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Женщинам следует рекомендовать обратиться к врачу в случае изменения настроения и появления симптомов депрессии, в том числе вскоре после начала приема препарата.	проведении дифференциального диагноза. ***Снижение настроения и депрессия*** Снижение настроения и депрессия являются общеизвестными нежелательными реакциями при применении гормональных контрацептивов. Депрессия может быть серьезной и является известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Женщинам следует рекомендовать обратиться к врачу в случае изменения настроения и появления симптомов депрессии, в том числе вскоре после начала приема препарата. ***Наследственный и приобретенный ангионевротический отёк*** Экзогенные эстрогены могут вызывать или обострять симптомы наследственного и приобретенного ангионевротического отёка. Женщинам следует рекомендовать обратиться к врачу в случае возникновения каких-либо из следующих симптомов ангионевротического отёка: отёк лица, отёк языка и/или глотки, затруднение глотания, затруднение дыхания, крапивница.
Другие состояния У женщин с гипертриглицеридемией (или при наличии этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема комбинации гестоден+этинилэстрадиол. Хотя незначительное повышение АД было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение показателей АД отмечалось редко. Тем не	***Другие состояния*** У женщин с гипертриглицеридемией (или при наличии этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема комбинации гестоден+этинилэстрадиол. Хотя незначительное повышение АД было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение показателей АД отмечалось редко. Тем не

менее, если во время приема препарата развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, следует отменить препарат и начать лечение артериальной гипертензии. Прием препарата комбинации гестоден+этинилэстрадиол может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.	менее, если во время приема препарата развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, следует отменить препарат и начать лечение артериальной гипертензии. Прием препарата комбинации гестоден+этинилэстрадиол может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.
Такие состояния, как желтуха и/или зуд, связанный с холестазом, формирование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама, гестационный герпес, потеря слуха, связанная с отосклерозом, могут развиваться или ухудшаться как во время беременности, так и во время приема КОК, но причинная связь с их применением доказана не была.	Такие состояния, как желтуха и/или зуд, связанный с холестазом, формирование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама, гестационный герпес, потеря слуха, связанная с отосклерозом, могут развиваться или ухудшаться как во время беременности, так и во время приема КОК, но причинная связь с их применением доказана не была.
У женщин с наследственными формами ангионевротического отека КОК могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.	
Также были описаны случаи развития болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.	Также были описаны случаи развития болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.
Острые заболевания или обострение хронических заболеваний печени могут потребовать прекращения применения препарата до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся в норму. Рецидив холестатической желтухи, возникшей впервые во время	Острые заболевания или обострение хронических заболеваний печени могут потребовать прекращения применения препарата до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся в норму. Рецидив холестатической желтухи, возникшей впервые во время

предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема комбинации гестоден+этинилэстрадиол. Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения режима дозирования гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, принимающих КОК с содержанием этинилэстрадиола в таблетке менее 0,05 мг. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема препарата. На фоне приема комбинации гестоден+этинилэстрадиол может отмечаться ухудшение течения эндогенной депрессии и эпилепсии. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема препарата должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения. ***Снижение эффективности контрацепции*** Эффективность КОК может снижаться, например, при пропуске приема таблеток, в случае желудочно-кишечных расстройств (рвота или диарея) или при одновременном применении других лекарственных средств. В этом случае, не прекращая приема препарата, следует одновременно использовать дополнительные негормональные (барьерные) методы контрацепции.	предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема комбинации гестоден+этинилэстрадиол. Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения режима дозирования гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, принимающих КОК с содержанием этинилэстрадиола в таблетке менее 0,05 мг. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема препарата. На фоне приема комбинации гестоден+этинилэстрадиол может отмечаться ухудшение течения эндогенной депрессии и эпилепсии. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема препарата должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения. ***Снижение эффективности контрацепции*** Эффективность КОК может снижаться, например, при пропуске приема таблеток, в случае желудочно-кишечных расстройств (рвота или диарея) или при одновременном применении других лекарственных средств. В этом случае, не прекращая приема препарата, следует одновременно использовать дополнительные негормональные (барьерные) методы контрацепции.

Лабораторные тесты Прием комбинации гестоден+этинилэстрадиол может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, концентрацию транспортных белков в плазме крови, показатели углеводного обмена, параметры системы свертывания крови. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений. ***Влияние на показатели функции печени*** При проведении клинических исследований с участием пациенток, получающих курс терапии для лечения вирусного гепатита С (комбинацию лекарственных препаратов, содержащих омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир в сочетании с рибавирином или без рибавирина) повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы было зарегистрировано чаще у пациенток, применяющих этинилэстрадиолсодержащие КОК. В случае необходимости проведения курса терапии данной комбинацией противовирусных препаратов пациентка, применяющая комбинацию гестоден+ этинилэстрадиол, должна быть переведена на альтернативные методы контрацепции (негормональные или контрацептивы, содержащие только гестаген) до начала лечения. Возобновить прием комбинации	***Лабораторные тесты*** Прием комбинации гестоден+этинилэстрадиол может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, концентрацию транспортных белков в плазме крови, показатели углеводного обмена, параметры системы свертывания крови. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений. ***Влияние на показатели функции печени*** При проведении клинических исследований с участием пациенток, получающих курс терапии для лечения вирусного гепатита С (комбинацию лекарственных препаратов, содержащих омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир в сочетании с рибавирином или без рибавирина) повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы было зарегистрировано чаще у пациенток, применяющих этинилэстрадиолсодержащие КОК. В случае необходимости проведения курса терапии данной комбинацией противовирусных препаратов пациентка, применяющая комбинацию гестоден+ этинилэстрадиол, должна быть переведена на альтернативные методы контрацепции (негормональные или контрацептивы, содержащие только гестаген) до начала лечения. Возобновить прием комбинации

гестоден+этинилэстрадиол можно не ранее, чем через 2 недели после окончания курса терапии противовирусными препаратами.	гестоден+этинилэстрадиол можно не ранее, чем через 2 недели после окончания курса терапии противовирусными препаратами.
Влияние на менструальный цикл	***Влияние на менструальный цикл***
При применении комбинации гестоден+этинилэстрадиол могут возникать нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения), в особенности во время первого месяца применения. По этой причине целесообразно выяснять причину нерегулярных кровотечений только после периода адаптации, составляющего примерно 3 цикла приема препарата.	При применении комбинации гестоден+этинилэстрадиол могут возникать нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения), в особенности во время первого месяца применения. По этой причине целесообразно выяснять причину нерегулярных кровотечений только после периода адаптации, составляющего примерно 3 цикла приема препарата.
Если нерегулярные кровотечения продолжаются или возникают после предшествующих регулярных циклов, необходимо провести соответствующие диагностические процедуры, для исключения злокачественных новообразований или беременности.	Если нерегулярные кровотечения продолжаются или возникают после предшествующих регулярных циклов, необходимо провести соответствующие диагностические процедуры, для исключения злокачественных новообразований или беременности.
У некоторых женщин кровотечение «отмены» не возникает во время перерыва в приеме таблеток. Если препарат принимался в соответствии с инструкцией, возникновение беременности маловероятно. Однако, если таблетки принимались нерегулярно или кровотечение «отмены» не возникло два раза подряд, то до продолжения применения препарата необходимо исключить беременность.	У некоторых женщин кровотечение «отмены» не возникает во время перерыва в приеме таблеток. Если препарат принимался в соответствии с инструкцией, возникновение беременности маловероятно. Однако, если таблетки принимались нерегулярно или кровотечение «отмены» не возникло два раза подряд, то до продолжения применения препарата необходимо исключить беременность.
При применении комбинации гестоден+этинилэстрадиол следует учитывать, что на фоне приема	При применении комбинации гестоден+этинилэстрадиол следует учитывать, что на фоне приема

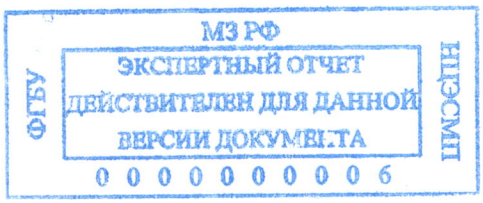
гормональных контрацептивов могут изменяться периодичность и продолжительность менструальноподобных кровотечений, ректальная температура и свойства цервикальной слизи.	гормональных контрацептивов могут изменяться периодичность и продолжительность менструальноподобных кровотечений, ректальная температура и свойства цервикальной слизи.
Медицинские осмотры	***Медицинские осмотры***
Перед началом применения или перед возобновлением приема препарата женщине следует пройти тщательное общее медицинское и гинекологическое обследование, включая подробный сбор медицинского анамнеза (в том числе семейный анамнез), измерение АД, частоты сердечных сокращений, определение индекса массы тела, ультразвуковое обследование органов брюшной полости и малого таза, обследование молочных желез, цитологическое исследование эпителия шейки матки. Необходимо исключить беременность и нарушения со стороны системы свертывания крови. Очень важно обратить внимание женщины на информацию о венозных и артериальных тромбозах, о симптомах ВТЭ и АТЭ, об известных факторах риска, а также о том, что делать в случае подозрения на тромбоз.	Перед началом применения или перед возобновлением приема препарата женщине следует пройти тщательное общее медицинское и гинекологическое обследование, включая подробный сбор медицинского анамнеза (в том числе семейный анамнез), измерение АД, частоты сердечных сокращений, определение индекса массы тела, ультразвуковое обследование органов брюшной полости и малого таза, обследование молочных желез, цитологическое исследование эпителия шейки матки. Необходимо исключить беременность и нарушения со стороны системы свертывания крови. Очень важно обратить внимание женщины на информацию о венозных и артериальных тромбозах, о симптомах ВТЭ и АТЭ, об известных факторах риска, а также о том, что делать в случае подозрения на тромбоз.
Женщину следует предупредить о том, что гормональные контрацептивы не защищают от ВИЧ инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передающихся половым путем.	Женщину следует предупредить о том, что гормональные контрацептивы не защищают от ВИЧ инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передающихся половым путем.
Частота и характер таких обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики с учетом	Частота и характер таких обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики с учетом

индивидуальных особенностей каждой пациентки, но не реже 1 раза в 6 месяцев.	индивидуальных особенностей каждой пациентки, но не реже 1 раза в 6 месяцев.
Организация, принимающая претензии от потребителей: АО «Санофи Россия», Россия. 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00. Факс: +7 (495) 721-14-11.	**Организация, принимающая претензии от потребителей:** АО «Санофи Россия», Россия. 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00.

Менеджер по регистрации



Дерюшева В.А.



146975