МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

## ДИМИА®
наименование лекарственного препарата

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001179- 260117
СОГЛАСОВАНО

**Регистрационный номер:** ЛП-001179

**Торговое наименование:** ДИМИА® (DIMIA®)

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** дроспиренон + этинилэстрадиол (drospirenone + ethinylestradiol)

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой [набор]

**Состав на 1 таблетку:**

**Таблетки дроспиренон + этинилэстрадиол**

*действующие вещества:* дроспиренон 3,000 мг, этинилэстрадиол 0,020 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, крахмал кукурузный прежелатинизированный, макрогола и поливинилового спирта сополимер, магния стеарат.

*Пленочная оболочка* (Опадрай II белый*): поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк, лецитин соевый.

*код 85G18490

**Таблетки плацебо**

целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, крахмал кукурузный прежелатинизированный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

*Пленочная оболочка* (Опадрай II зеленый**): поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк, индигокармин, краситель хинолиновый желтый, краситель железа оксид черный; краситель солнечный закат желтый.

** код 85F21389

**Описание**

Для таблеток дроспиренон + этинилэстрадиол:

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с маркировкой «G73» на одной стороне таблетки, нанесенной методом

тиснения. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Для таблеток плацебо:

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой зеленого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген)

**Код АТХ:** G03AA12

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Препарат Димиа® – комбинированное гормональное контрацептивное средство с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием. Контрацептивный эффект комбинированных пероральных контрацептивных препаратов (КОК) основан на взаимодействии различных факторов, к наиболее важным из которых относятся подавление овуляции и изменение свойств секрета шейки матки, в результате чего она становится малопроницаемой для сперматозоидов.

При правильном применении индекс Перля (число беременностей на 100 женщин в год) составляет менее 1. При пропуске приема таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

У женщин, принимающих КОК, менструальный цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность кровотечения, что снижает риск развития анемии. Кроме того, по данным эпидемиологических исследований, при применении КОК снижается риск развития рака эндометрия и рака яичников.

Дроспиренон, содержащийся в препарате Димиа®, обладает антиминералокортикоидным действием. Предупреждает увеличение массы тела и появление отеков, связанных с задержкой жидкости, вызываемой эстрогенами, что обеспечивает хорошую переносимость препарата. Дроспиренон оказывает положительное воздействие на предменструальный синдром (ПМС). Показана клиническая эффективность комбинации дроспиренон/ этинилэстрадиол в облегчении симптомов тяжелой формы ПМС, таких как выраженные психоэмоциональные нарушения, нагрубание молочных желез, головная боль, боль в мышцах и суставах, увеличение массы тела и другие симптомы, ассоциированные с менструальным циклом. Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению симптомов акне (угрей), жирности кожи и волос. Это действие дроспиренона подобно действию естественного прогестерона, вырабатываемого

организмом.

Дроспиренон не обладает андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью. Все это в сочетании с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием обеспечивает дроспиренону биохимический и фармакологический профиль, сходный с естественным прогестероном.

В сочетании с этинилэстрадиолом дроспиренон демонстрирует благоприятный эффект на липидный профиль, характеризующийся повышением липопротеинов высокой плотности.

***Фармакокинетика***

*Дроспиренон*

Всасывание

При пероральном приеме дроспиренон быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови после однократного приема внутрь достигается примерно через 1-2 ч и составляет около 38 нг/мл. Биодоступность 76-85 %. Одновременный прием с пищей не влияет на биодоступность дроспиренона.

Распределение

После перорального приема наблюдается двухфазное снижение концентрации дроспиренона в плазме крови, с периодами полувыведения соответственно 1,6±0,7 ч и 27,0±7,5 ч. Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или с кортикостероид-связывающим глобулином. Всего 3-5 % от общей концентрации дроспиренона в плазме крови присутствует в виде свободных стероидов. Индуцированное этинилэстрадиолом увеличение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона с белками плазмы крови. Средний кажущийся объем распределения дроспиренона составляет 3,7±1,2 л/кг.

Метаболизм

Дроспиренон активно метаболизируется после приема внутрь. Большинство метаболитов в плазме крови представлены кислотными формами дроспиренона. Дроспиренон также является субстратом для окислительного метаболизма, катализируемого изоферментом цитохрома P450 CYP3A4.

Выведение

Скорость метаболического клиренса дроспиренона в плазме крови составляет 1,5±0,2 мл/мин/кг. В неизмененном виде дроспиренон выводится только в следовых количествах. Метаболиты дроспиренона выводятся через кишечник и почками в соотношении примерно 1,2:1,4. Период полувыведения метаболитов почками и через

кишечник составляет около 40 ч.

Равновесная концентрация

Во время циклового приема максимальная равновесная концентрация дроспиренона в плазме крови достигается между 7 и 14 днем приема препарата и составляет приблизительно 70 нг/мл. Концентрации дроспиренона в плазме крови увеличиваются примерно в 2-3 раза (за счет кумуляции), вследствие соотношения конечного периода полувыведения и интервала дозирования. Дальнейшее увеличение концентрации дроспиренона в плазме крови отмечается между 1 и 6 циклами приема, после чего увеличения концентрации не наблюдается.

Особые популяции пациенток

Пациентки с почечной недостаточностью

Равновесные концентрации дроспиренона в плазме крови у женщин с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/мин) были сравнимы с соответствующими показателями у женщин с нормальной функцией почек (КК > 80 мл/мин). У женщин с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин) концентрация дроспиренона в плазме крови была в среднем на 37 % выше, чем у женщин с нормальной функцией почек. Лечение дроспиреноном хорошо переносилось во всех группах. Прием дроспиренона не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию калия в плазме крови. Фармакокинетика дроспиренона при тяжелой почечной недостаточности не изучалась.

Пациентки с печеночной недостаточностью

Дроспиренон хорошо переносится пациентками с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью). Фармакокинетика при тяжелой печеночной недостаточности не изучалась.

*Этинилэстрадиол*

Всасывание

При пероральном приеме этинилэстрадиол быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови после однократного приема внутрь достигается через 1-2 ч и составляет около 88-100 пг/мл. Абсолютная биодоступность в результате пресистемного конъюгирования и метаболизма «первичного» прохождения составляет приблизительно 60 %. Одновременный прием пищи снижал биодоступность этинилэстрадиола примерно у 25 % обследованных пациенток, тогда как у других подобных изменений не отмечалось.

Распределение

Концентрация этинилэстрадиола в плазме крови снижается двухфазно, терминальная фаза

характеризуется периодом полувыведения, составляющим приблизительно 24 ч.

Этинилэстрадиол в значительной степени, но неспецифически, связан с сывороточным альбумином (примерно 98,5 %) и индуцирует увеличение концентраций в плазме крови ГСПГ. Кажущийся объем распределения составляет около 5 л/кг.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается значительному первичному метаболизму в кишечнике и печени. Этинилэстрадиол и его окисленные метаболиты первично конъюгированы с глюкуронидами или сульфатом. Скорость метаболического клиренса этинилэстрадиола составляет около 5 мл/мин/кг.

Выведение

Этинилэстрадиол практически не выводится в неизмененном виде. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и через кишечник в соотношении 4:6. Период полувыведения метаболитов составляет около 24 ч.

Равновесная концентрация

Состояние равновесной концентрации достигается в течение второй половины цикла приема препарата, причем концентрация этинилэстрадиола в плазме крови увеличивается примерно в 1,5-2,3 раза.

**Доклинические данные по безопасности**

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований на предмет выявления токсичности при многократном приеме, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые гормоны могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

**Показания к применению**

- Контрацепция.
- Контрацепция и лечение угревой сыпи средней степени тяжести (acne vulgaris).
- Контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС).

**Противопоказания**

Препарат Димиа® противопоказан при наличии любого из состояний, заболеваний/ факторов риска, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний, заболеваний/ факторов риска развиваются впервые на фоне приема, препарат должен быть немедленно отменен:

- тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда), цереброваскулярные нарушения;
- состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия), в настоящее время или в анамнезе;
- выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);
- наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза (см. раздел «Особые указания»);
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени);
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- тяжелая почечная недостаточность, острая почечная недостаточность;
- надпочечниковая недостаточность;
- выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясного генеза;
- беременность или подозрение на нее;
- период грудного вскармливания;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата Димиа®;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в состав препарата входит лактозы моногидрат);
- повышенная чувствительность к арахису или сое.

**С осторожностью**

Если какие-либо из состояний, заболеваний/ факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвесить потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КОК в каждом индивидуальном случае:
- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение; тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте до 50 лет у кого-либо из

ближайших родственников; избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м$^2$); дислипопротеинемия; контролируемая артериальная гипертензия; мигрень; неосложненные заболевания клапанов сердца; нарушение сердечного ритма;

- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидно-клеточная анемия; а также флебит поверхностных вен;
- наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха, холестаз, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама);
- послеродовый период.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Беременность

Препарат Димиа® противопоказан во время беременности. Если пациентка планирует беременность, она может прекратить прием препарата Димиа® в любое время. Если беременность выявляется во время применения препарата Димиа®, его прием следует немедленно прекратить. Однако обширные эпидемиологические исследования не выявили никакого повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны (в том числе КОК) до беременности, или тератогенного действия, когда половые гормоны принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

Существующие данные о результатах приема препарата Димиа® во время беременности ограничены, что не позволяет сделать какие-то выводы о влиянии препарата на течение беременности, здоровье новорожденного и плода. Какие-либо значимые эпидемиологические данные по препарату Димиа® в настоящее время отсутствуют.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Димиа® во время грудного вскармливания противопоказано.

Прием КОК может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому их применение не рекомендуется до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может проникать в грудное молоко и оказывать влияние на организм новорожденного.

**Способ применения и дозы**

Способ применения: для приема внутрь.

*Как принимать препарат Димиа®*

Таблетки следует принимать ежедневно, примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды, в порядке, указанном на блистерной упаковке. Таблетки принимают в непрерывном режиме в течение 28 дней по 1 таблетке в сутки. Прием таблеток из каждой последующей упаковки следует начинать на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки. Кровотечение «отмены», как правило, начинается на 2-3 день после начала приема зеленых таблеток плацебо (последний ряд) и может еще не завершиться до начала приема таблеток из следующей упаковки. Прием таблеток из новой упаковки всегда нужно начинать в один и тот же день недели, а кровотечения «отмены» будут наступать примерно в одни и те же дни каждого месяца.

*Как начинать прием препарата Димиа®*

*- При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивных препаратов в предыдущем месяце*

Прием препарата Димиа® следует начинать в первый день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения), в этом случае дополнительных мер контрацепции не требуется. Допускается начало приема на 2-5 день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.

*- При переходе с других комбинированных контрацептивных препаратов (КОК, вагинального кольца или трансдермального пластыря)*

Предпочтительно начать прием препарата Димиа® на следующий день после приема последней неактивной таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке) или на следующий день после приема последней активной таблетки из предыдущей упаковки, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку). Прием препарата Димиа® следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

*- При переходе с контрацептивных препаратов, содержащих только гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплантат), или с высвобождающего гестаген внутриматочного контрацептива*

Женщина может перейти с «мини-пили» на препарат Димиа® в любой день (без

перерыва); с имплантата или внутриматочного контрацептива с гестагеном – в день его удаления, с инъекционного контрацептива – в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

- *После аборта в первом триместре беременности*

Женщина может начать прием препарата немедленно после самопроизвольного или медицинского аборта в первом триместре беременности. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительных мерах контрацепции.

- *После аборта во втором триместре беременности или родов*

Прием препарата можно начинать на 21-28 день после самопроизвольного или медицинского аборта или после родов, при отсутствии грудного вскармливания. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если половой контакт уже имел место, до начала приема препарата Димиа® должна быть исключена беременность или необходимо дождаться первой менструации.

**Прекращение приема препарата Димиа®**

Прекратить прием препарата можно в любое время. Если женщина не планирует беременность или женщине противопоказана беременность, потому что она принимает потенциально опасные для плода препараты, нужно обсудить с врачом другие методы контрацепции.

Если женщина планирует беременность, рекомендуется прекратить прием препарата и подождать естественного менструального кровотечения, и уже потом пытаться забеременеть. Это поможет более точно рассчитать срок беременности и время родов.

**Прием пропущенных таблеток**

Пропуск таблетки плацебо из последнего (4-го) ряда блистера можно игнорировать. Однако их следует выбросить во избежание непреднамеренного продления плацебо-фазы. Следующие рекомендации относятся только к пропуску активных таблеток.

Если опоздание в приеме препарата составило **менее 24 ч**, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна как можно скорее принять пропущенную таблетку, а следующие таблетки принимать в обычное время.

Если опоздание в приеме таблеток составило **более 24 ч**, контрацептивная защита может быть снижена. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе пропуск таблеток к фазе приема неактивных зеленых таблеток плацебо, тем выше вероятность беременности.

При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

1. Прием препарата никогда не должен быть прерван более чем на 7 дней;

2. Для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы требуется 7 дней непрерывного приема таблеток.

В соответствии с этим женщине можно дать следующие рекомендации:

- При пропуске таблеток в период с 1 по 7 день приема:

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие таблетки она продолжает принимать в обычное время. Кроме того, в течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив). Если половой контакт имел место в течение 7 дней перед пропуском таблетки, следует учесть возможность наступления беременности.

- При пропуске таблеток в период с 8 по 14 день приема:

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие таблетки она продолжает принимать в обычное время. Если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, женщина принимала таблетки правильно, необходимости в дополнительных мерах контрацепции нет. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток, необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

- При пропуске таблеток в период с 15 по 24 день приема:

Риск снижения надежности неизбежен из-за приближающегося периода приема неактивных зеленых таблеток плацебо. Нужно строго придерживаться одного из двух следующих вариантов. При этом, если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости применять дополнительные контрацептивные методы. В противном случае женщине необходимо применять первую из следующих схем и дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

1. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся активные таблетки в упаковке, 4 зеленые таблетки плацебо из последнего ряда следует выбросить и незамедлительно начать прием таблеток из следующей упаковки. Кровотечение «отмены» маловероятно, пока не закончатся таблетки во второй упаковке, но могут отмечаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения во время приема таблеток.
2. Женщина может также прервать прием активных таблеток из текущей упаковки.

Затем она должна принимать зеленые таблетки плацебо из последнего ряда в течение 4 дней, включая дни пропуска таблеток, а затем начать прием таблеток из новой упаковки.

Если женщина пропустила прием активных таблеток и во время приема неактивных зеленых таблеток плацебо кровотечение «отмены» не наступило, необходимо исключить беременность.

**Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах**

В случае тяжелых желудочно-кишечных расстройств всасывание может быть неполным, поэтому следует принять дополнительные контрацептивные меры. Если в течение 3-4 ч после приема активной таблетки была рвота или диарея, следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток. Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема и переносить начало менструации на другой день недели, следует принять дополнительную активную таблетку.

**Как изменять/ отсрочить время наступления кровотечения «отмены»**

Чтобы отсрочить наступление кровотечения «отмены», женщине следует продолжить прием таблеток из следующей упаковки препарата Димиа®, пропустив неактивные зеленые таблетки из текущей упаковки. Таким образом, цикл может быть продлен по желанию на любой срок, пока не закончатся активные таблетки из второй упаковки, то есть примерно на 3 недели позже обычного.

Если планируется более раннее начало очередного цикла, нужно в любой момент завершить прием активных таблеток из второй упаковки, выбросить оставшиеся активные таблетки и начать прием неактивных зеленых таблеток (максимально в течение 4 дней), а затем начать прием таблеток из новой упаковки. В этом случае примерно через 2-3 дня после приема последней активной таблетки из предыдущей упаковки должно начаться кровотечение «отмены». На фоне приема препарата из второй упаковки у женщины могут отмечаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» маточные кровотечения. Регулярный прием препарата Димиа® затем возобновляется после окончания периода приема неактивных зеленых таблеток.

Чтобы перенести начало кровотечения «отмены» на другой день недели, женщине следует сократить следующий период приема неактивных зеленых таблеток на желаемое количество дней. Чем короче интервал, тем выше риск, что у нее не будет кровотечения «отмены» и в дальнейшем будут «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения во время приема таблеток из второй упаковки.

**Применение у особых категорий пациенток**

*Дети и подростки*

Препарат Димиа® показан только после наступления менархе. Имеющиеся данные не предполагают коррекции дозы у данной группы пациенток.

*Пациентки пожилого возраста*

Препарат Димиа® не показан после наступления менопаузы.

*Пациентки с нарушением функции печени*

Препарат Димиа® противопоказан женщинам с тяжелыми заболеваниями печени до тех пор, пока показатели функциональных проб печени не придут в норму (см. также разделы «Противопоказания» и «Фармакологические свойства»).

*Пациентки с нарушением функции почек*

Препарат Димиа® противопоказан женщинам с тяжелой почечной недостаточностью или с острой почечной недостаточностью (см. также разделы «Противопоказания» и «Фармакологические свойства»).

**Побочное действие**

Во время применения комбинации дроспиренон/ этинилэстрадиол были отмечены следующие нежелательные лекарственные реакции (НЛР).

НЛР представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения: часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100) и редко (≥1/10 000 и <1/1000). В пределах каждой группы, выделенной в зависимости от частоты возникновения, НЛР представлены в порядке уменьшения их тяжести. Для дополнительных нежелательных реакций, выявленных только в процессе пост-регистрационных наблюдений, и для которых оценку частоты возникновения провести не представлялось возможным, указано «частота неизвестна».

| **Системно-органный класс** | **Часто (≥1/100 - <1/10)** | **Нечасто (≥1/1000 - <1/100)** | **Редко (≥1/10 000 - <1/1000)** | **Частота неизвестна** |
|---|---|---|---|---|
| Инфекционные и паразитарные заболевания | | | Кандидоз | |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | | | Анемия<br>Тромбоцитемия | |
| Нарушения со стороны иммунной системы | | | Аллергическая реакция | Гиперчувствительность |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | | | Повышение аппетита<br>Анорексия<br>Гиперкалиемия<br>Гипонатриемия | |
| Нарушения психики | Эмоциональная лабильность | Нервозность<br>Сонливость | Аноргазмия<br>Бессонница | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Депрессия<br>Снижение либидо | | | |
| Нарушения со стороны нервной системы | Головная боль | Головокружение<br>Парестезия | Вертиго<br>Тремор | |
| Нарушения со стороны органа зрения | | | Конъюнктивит<br>Сухость слизистой оболочки глаз | |
| Нарушения со стороны сердца | | | Тахикардия | |
| Нарушения со стороны сосудов | Мигрень | Варикозное расширение вен<br>Повышение артериального давления (АД) | Флебит<br>Носовое кровотечение<br>Обморок<br>Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)<br>Артериальная тромбоэмболия (АТЭ) | |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Тошнота | Боль в животе<br>Рвота<br>Диспепсия<br>Метеоризм<br>Гастрит<br>Диарея | Вздутие живота<br>Чувство тяжести в животе<br>Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы<br>Кандидоз полости рта<br>Запор<br>Сухость во рту | |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | | | Дискинезия желчевыводящих путей<br>Холецистит | |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | | Акне<br>Зуд<br>Сыпь | Хлоазма<br>Экзема<br>Алопеция<br>Дерматит угревой<br>Сухость кожи<br>Узловатая эритема<br>Гипертрихоз<br>Стрии<br>Контактный дерматит<br>Фотодерматит<br>Кожный узелок | Много-формная эритема |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | | Боль в спине<br>Боль в конечности<br>Мышечные судороги | | |
| Нарушения со стороны половых органов и молочной железы | Боль в молочных железах<br>Метроррагия*<br>Отсутствие менструально- | Вагинальный кандидоз<br>Боль в области малого таза<br>Увеличение молочных желез | Диспареуния<br>Вульвовагинит<br>Посткоитальное кровотечение<br>Кровотечение «отмены» | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | подобного кровотечения | Фиброзно-кистозные образования в молочной железе<br>Кровянистые выделения/ кровотечение из половых путей*<br>Выделения из половых путей<br>«Приливы» с ощущением жара<br>Вагинит<br>Болезненное менструально-подобное кровотечение<br>Скудное менструально-подобное кровотечение<br>Обильное менструально-подобное кровотечение<br>Сухость слизистой оболочки влагалища<br>Патологические результаты теста по Папаниколау | Гиперплазия молочной железы<br>Новообразование в молочной железе<br>Полип шейки матки<br>Атрофия эндометрия<br>Киста яичника<br>Увеличение матки | |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | | Астения<br>Повышенное потоотделение<br>Отеки (генерализованная отечность, периферические отеки, отек лица) | Недомогание | |
| Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований | | Увеличение массы тела | Снижение массы тела | |

* частота нерегулярных кровотечений уменьшается по мере увеличения длительности приема препарата Димиа®.

Дополнительная информация

Ниже перечислены побочные реакции с очень редкой частотой возникновения или с отсроченными симптомами, которые, как полагают, могут быть связаны с приемом

препаратов из группы КОК (см. также разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

*Опухоли*

- Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, принимающих КОК, несколько повышена. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КОК, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания.
- Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные).

*Другие состояния*

- у женщин с гипертриглицеридемией повышен риск панкреатита во время приема КОК;
- повышение АД;
- состояния, развивающиеся или ухудшающиеся во время приема КОК, но их связь не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; холелитиаз; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; снижение слуха, связанное с отосклерозом;
- у женщин с наследственным ангионевротическим отёком прием эстрогенов может вызывать или усугублять его симптомы;
- нарушения функции печени;
- изменение толерантности к глюкозе или влияние на инсулинорезистентность;
- болезнь Крона, язвенный колит;
- хлоазма;
- гиперчувствительность (включая такие симптомы, как сыпь, крапивница).

*Взаимодействие*

Взаимодействие КОК с другими лекарственными средствами (индукторы ферментов) может привести к «прорывным» кровотечениям и/или снижению контрацептивной эффективности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

**Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом лечащему врачу.**

**Передозировка**

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось. В доклинических исследованиях также не наблюдалось серьезных нежелательных эффектов в результате передозировки.

*Симптомы*, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения из влагалища или метроррагия.

*Лечение.* Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

***Влияние других лекарственных средств на препарат Димиа®***

Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта. Женщинам, которые получают лечение такими препаратами в дополнение к препарату Димиа®, рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции или выбрать иной негормональный метод контрацепции (в случае необходимости длительного применения препаратов-индукторов). Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов, а также в течение 28 дней после их отмены. Если применение препаратов-индукторов микросомальных ферментов печени продолжается после окончания активных таблеток в упаковке препарата Димиа®, следует начать прием таблеток препарата Димиа® из новой упаковки без приема зелёных таблеток плацебо из старой упаковки.

- *Вещества, увеличивающие клиренс препарата Димиа®* (ослабляющие эффективность путем индукции ферментов): фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой продырявленный.

- *Вещества с различным влиянием на клиренс препарата Димиа®*

При совместном применении с препаратом Димиа® многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогенов или прогестагенов в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо.

- *Вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов)*

Сильные и умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как азольные антимикотики (например, итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повышать концентрации эстрогена или прогестагена в плазме крови, или их обоих.

Было показано, что эторикоксиб в дозах 60 и 120 мг/сутки при совместном приеме с КОК, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола, повышает концентрацию этинилэстрадиола в

плазме крови в 1,4 и 1,6 раза, соответственно.

***Влияние препарата Димиа® на другие лекарственные препараты***

КОК могут влиять на метаболизм других лекарственных средств, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме крови и тканях.

In vitro дроспиренон способен слабо или умеренно ингибировать изоферменты цитохрома P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

На основании исследований взаимодействия in vivo у женщин-добровольцев, принимавших омепразол, симвастатин или мидазолам в качестве маркерных субстратов, можно заключить, что клинически значимое влияние 3 мг дроспиренона на метаболизм лекарственных препаратов, опосредованный ферментами системы цитохрома P450, маловероятно.

In vitro этинилэстрадиол является обратимым ингибитором изоферментов CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также необратимым ингибитором изоферментов CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2. В клинических исследованиях назначение гормонального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол, не приводило к какому-либо повышению или приводило лишь к слабому повышению концентраций субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови (например, мидазолама), в то время как концентрации субстратов изофермента CYP1A2 в плазме крови могут возрастать слабо (например, теофиллин) или умеренно (например, мелатонин и тизанидин).

***Другие формы взаимодействия***

У пациенток с сохраненной функцией почек сочетанное применение дроспиренона и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или нестероидных противовоспалительных препаратов не оказывает значимого влияния на концентрацию калия в плазме крови. Тем не менее, сочетанное применение препарата Димиа® с антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками не изучено. В таких случаях концентрацию калия в плазме крови необходимо контролировать в течение первого цикла приема препарата (см. раздел «Особые указания»).

**Особые указания**

Если какие-либо из состояний, заболеваний/ факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвесить потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КОК в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих состояний, заболеваний или факторов риска женщина должна

проконсультироваться со своим врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата.

*Заболевания сердечно-сосудистой системы*

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КОК и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения). Данные заболевания отмечаются редко.

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год применения таких препаратов. Повышенный риск присутствует после первоначального применения КОК или возобновления применения одного и того же или разных КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). Данные проспективного исследования с участием 3 групп пациенток показывают, что этот повышенный риск присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев применения препарата.

Общий риск ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные КОК (< 0,05 мг этинилэстрадиола) в 2-3 раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают КОК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах. ВТЭ может угрожать жизни или привести к летальному исходу (в 1-2 % случаев).

ВТЭ, проявляющаяся как тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии, 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. Единое мнение относительно связи между возникновением этих заболеваний и применением КОК отсутствует.

Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) включают следующее: односторонний отек нижней конечности или вдоль вены на нижней конечности, боль или дискомфорт в нижней конечности только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной нижней конечности, покраснение или изменение окраски кожных покровов на нижней конечности.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) заключаются в следующем: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в том числе с кровохарканием; 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 или менее тяжелых состояний/ заболеваний (например, инфекция дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда.

Симптомы инсульта состоят в следующем: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, проблемы с речью и пониманием; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная, тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с эпилептическим припадком или без него.

Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и легкое посинение конечностей, «острый» живот.

Симптомы инфаркта миокарда включают: боль, дискомфорт, чувство давления, тяжести, сжатия или распирания в груди, в руке или за грудиной; дискомфорт с иррадиацией в спину, скулу, гортань, руку, желудок; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, чувство тревоги или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение.

Артериальная тромбоэмболия может угрожать жизни или привести к летальному исходу.

У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из них следует рассматривать возможность их взаимоусиления. В подобных случаях степень повышения риска может оказаться более высокой, чем при простом суммировании факторов. В этом случае прием препарата Димиа® противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии повышается:

- с возрастом;
- у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно у женщин старше 35 лет);

при наличии:

- ожирения (ИМТ более 30 кг/м$^2$);
- семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в возрасте до 50 лет). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КОК;
- длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции

на нижней конечности или обширной травмы. В этих случаях применение препарата Димиа® следует прекратить. В случае планируемой операции прием препарата следует прекратить по крайней мере за 4 недели до нее и не возобновлять прием в течение двух недель после полного восстановления двигательной активности. Временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 часов) может также являться фактором риска развития венозной тромбоэмболии, особенно при наличии других факторов риска;

- дислипопротеинемии;
- артериальной гипертензии;
- мигрени;
- заболеваний клапанов сердца;
- фибрилляции предсердий.

Применение любых комбинированных гормональных контрацептивов повышает риск развития ВТЭ. Применение препаратов, содержащих левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, связано с наименьшим риском развития ВТЭ. Применение других препаратов, таких как Димиа®, может привести к двукратному увеличению риска. Решение о применении другого препарата, кроме имеющего наименьший риск развития ВТЭ, следует принимать только после обсуждения с женщиной, чтобы убедиться, что она понимает, что применение препарата Димиа® сопровождается вероятностью развития ВТЭ, понимает, как имеющиеся у нее факторы риска влияют на вероятность развития ВТЭ, а также понимает, что в каждый первый год применения препарата риск развития ВТЭ для нее наибольший.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии венозной тромбоэмболии 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 во время применения КОК (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) является основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, относится следующее: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит анти-

тромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

При оценке соотношения риска и пользы следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболий при беременности выше, чем при приёме низкодозированных КОК (<0,05 мг этинилэстрадиола).

*Опухоли*

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК, однако связь с приемом КОК не доказана. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти находки связаны со скринингом на предмет патологии шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приёма этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КОК, их биологическим действием или комбинацией обоих факторов. У женщин, применявших КОК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

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. Данные состояния следует учитывать при проведении дифференциального диагноза в случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения.

Опухоли могут угрожать жизни или привести к летальному исходу.

*Другие состояния*

Клинические исследования показали отсутствие влияния дроспиренона на концентрацию калия в плазме крови у пациенток с почечной недостаточностью легкой и средней степени

тяжести. Существует теоретический риск развития гиперкалиемии у пациенток с нарушением функции почек при исходной концентрации калия на верхней границе нормы, одновременно принимающих лекарственные средства, приводящие к задержке калия в организме. У женщин с повышенным риском развития гиперкалиемии рекомендуется определять концентрацию калия в плазме крови во время первого цикла приёма препарата Димиа®.

У женщин с гипертриглицеридемией (или наличием этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КОК.

Хотя небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема КОК развивается стойкое клинически значимое повышение АД, следует отменить эти препараты и начать лечение артериальной гипертензии. Прием КОК может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Следующие состояния, как было сообщено, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; холелитиаз; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; снижение слуха, связанное с отосклерозом. Также описаны случаи ухудшения течения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены КОК до тех пор, пока показатели функциональных проб печени не вернутся к норме. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КОК.

Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения дозы гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, применяющих низкодозированные КОК (<0,05 мг этинил-эстрадиола). Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема КОК.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема КОК должны избегать

длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

*Лабораторные тесты*

Прием КОК 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 коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений. Дроспиренон увеличивает активность ренина плазмы и альдостерона, что связано с его антиминералокортикоидным действием.

*Медицинские осмотры*

Перед началом или возобновлением приема препарата Димиа® необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное медицинское (включая измерение АД, частоты сердечных сокращений, определение ИМТ) и гинекологическое обследование (включая обследование молочных желез и цитологическое исследование соскоба с шейки матки), исключить беременность. Объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется индивидуально. Обычно контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в 6 месяцев.

Следует предупредить женщину, что КОК не предохраняют от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

*Снижение эффективности*

Эффективность КОК может быть снижена в следующих случаях: при пропуске активных таблеток, при рвоте и диарее или в результате лекарственного взаимодействия.

*Недостаточный контроль менструального цикла*

На фоне приема КОК могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения и/или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное диагностическое обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин во время приема зеленых неактивных таблеток плацебо может не развиться кровотечение «отмены». Если препарат принимался согласно указаниям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если до этого препарат принимался нерегулярно, или если отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», до продолжения приема препарата следует исключить беременность.

*Лактоза*

Димиа®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы и нарушение всасывания глюкозы и галактозы, не должны принимать данный препарат.

*Соя*

Димиа®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержит лецитин соевый. Пациенты с аллергией на арахис и сою не должны принимать данный лекарственный препарат.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Не выявлено.

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой [набор], 3 мг + 0,02 мг. По 24 таблетки дроспиренон + этинилэстрадиол и 4 таблетки плацебо в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ – алюминиевой фольги. По 1 или 3 блистера в картонную пачку вместе с инструкцией по применению. В картонную пачку вложен картонный плоский футляр для хранения блистера.

**Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

**Претензии потребителей направлять по адресу:**

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»
119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8,
Тел: (495) 363-39-50, Факс: (495) 363-39-49

Заместитель Директора Представительства
ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва Волович Н.В.