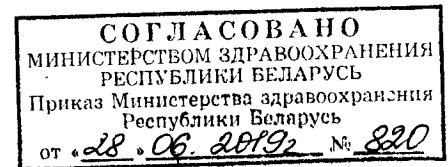


ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название препарата: СИБИЛЛА® (SIBILLA®)

Международное непатентованное название (МНН):
диеногест / этинилэстрадиол (dienogest / ethinylestradiol)



Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующие вещества: диеногест (микронизированный) - 2,00 мг, этинилэстрадиол (микронизированный) – 0,03 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, гипромеллоза тип 2910, тальк, полакрилин калия, магния стеарат

Пленочная оболочка (Опадрай II. белый): поли(виниловый спирт), титана диоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета с гравировкой "G53" на одной стороне, на другой стороне без гравировки.

Фармакотерапевтическая группа: Половые гормоны и модуляторы половой системы. Фиксированные комбинации прогестагенов и эстрогенов.

Код АТХ: G03AA16

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Все гормональные контрацептивы характеризуются очень низким показателем неэффективности при применении согласно инструкциям. Частота неэффективности может увеличиваться при неправильном приеме препарата (например, при пропуске таблеток).

В клинических исследованиях при применении препарата Сибилла был получен следующий индекс Перля:

- нескорректированный индекс Перля: 0,454 (верхняя граница 95% доверительного интервала: 0,701);

- скорректированный индекс Перля: 0,182 (верхняя граница 95% доверительного интервала: 0,358).

Сибилла - это антиандрогенный комбинированный лекарственный препарат для пероральной контрацепции, содержащий этинилэстрадиол и прогестин диеногест.

Контрацептивное действие препарата Сибилла основано на взаимодействии различных факторов, наиболее важными из которых являются подавление овуляции и изменение секрета шейки матки.

Антиандрогенный эффект комбинации этинилэстрадиола и диеногеста основан, в частности, на снижении концентрации андрогенов в сыворотке крови. В многоцентровом исследовании показано существенное уменьшение проявлений акне легкой и средней степени тяжести, а также положительное влияние препарата Сибилла на себорею.

Диеногест является производным 19-нортестостерона, который имеет более низкое сродство к рецепторам прогестерона *in vitro* (в 10-30 раз) в сравнении с другими синтетическими прогестагенами. Данные, полученные *in vivo* на животных, показали выраженный прогестагенный и антиандрогенный эффект. Диеногест не имеет

существенных андрогенных, минералокортикоидных или глюкокортикоидных эффектов *in vivo*.

При изолированном применении диеногест подавляет овуляцию в дозе 1 мг/сутки.

Прием высокодозированных КОК (0,05 мг этинилэстрадиола) снижает риск развития рака эндометрия и яичников. Применимость этого наблюдения к низкодозированным КОК требует подтверждения.

Фармакокинетика

Всасывание

Этинилэстрадиол

Этинилэстрадиол быстро и полностью всасывается после приема внутрь. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 1,5-4 часа и составляет около 67 пг/мл. При всасывании и первичном прохождении через печень значительная часть этинилэстрадиола метаболизируется, в результате чего средняя абсолютная биодоступность при пероральном приеме составляет примерно 44%.

Распределение

Этинилэстрадиол практически полностью, но не специфично, связывается с сывороточным альбумином (примерно 98%) и повышает концентрацию в сыворотке крови ГСПГ (глобулина, связывающего половые гормоны). Кажущийся объем распределения составляет 2,8-8,6 л/кг.

Биотрансформация

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации как в слизистой тонкой кишки, так и в печени.

Основной путь его метаболизма - ароматическое гидроксирование, однако при этом образуется большое число гидроксированных и метилированных метаболитов. Они представлены в свободной форме и в виде глюкуронидов и сульфатов.

Клиренс составляет примерно 2,3-7 мл/мин/кг.

Выведение

Снижение концентрации этинилэстрадиола в сыворотке крови происходит в 2 этапа, которые характеризуются периодами полувыведения около 1 часа и 10-20 часов. Этинилэстрадиол не выводится в неизменном виде. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся с мочой и желчью в соотношении 4:6. Период полувыведения метаболитов составляет около 1 суток.

Состояние равновесной концентрации

Равновесная концентрация достигается на протяжении второй половины цикла, когда концентрация в сыворотке крови повышается примерно в 2 раза в сравнении с таковой при приеме однократной дозы.

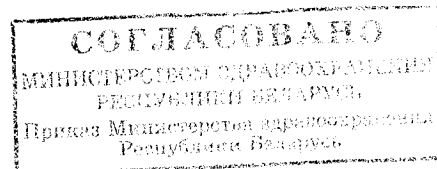
Диеногест

Всасывание

Диеногест быстро и почти полностью всасывается после приема внутрь. Максимальная концентрация в сыворотке крови (51 нг/мл) достигается примерно через 2,5 часа после однократного приема таблетки. Абсолютная биодоступность при одновременном приеме с этинилэстрадиолом составляет около 96%.

Распределение

Диеногест связывается с альбумином сыворотки крови и не связывается с ГСПГ или с глобулином, связывающим кортикостероиды (ГСК). Около 10% от общей концентрации препарата в сыворотке крови представлено в несвязанном виде, 90% препарата неспецифически связано с альбумином. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание диеногеста с белками сыворотки крови. Кажущийся объем распределения диеногеста составляет 37-45 л.



Биотрансформация

Диеногест в основном метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгации с образованием эндокринологически практически неактивных метаболитов. Эти метаболиты очень быстро выводятся из плазмы крови, поэтому обнаружить значимые метаболиты не удастся, что не относится к неизмененному диеногесту. Общий клиренс после однократного приема (Cl/F) составляет 3,6 л/ч.

Выведение

Период полувыведения диеногеста из сыворотки крови составляет около 9 часов. Незначительное количество диеногеста в неизмененном виде выводится почками. После приема внутрь 0,1 мг/кг массы тела метаболиты выводятся почками и через кишечник в соотношении 3:2. Около 86% принятой дозы выводится в течение 6 дней, при этом основная часть, т.е. 42%, выводится главным образом с мочой в первые 24 часа.

Состояние равновесной концентрации

Концентрация ГСПГ не влияет на фармакокинетику диеногеста. В результате ежедневного приема препарата концентрация диеногеста в сыворотке крови увеличивается примерно в 1,5 раза, достигая равновесного состояния через 4 дня приема.

Показания к применению

Гормональная контрацепция.

Лечение акне средней степени тяжести при неэффективности надлежащего местного лечения или пероральных антибиотиков у женщин, предпочитающих прием перорального контрацептива.

Перед назначением препарата Сибилла следует оценить имеющиеся у женщины индивидуальные факторы риска, особенно касающиеся венозной тромбоэмболии (ВТЭ), а также сравнить риск венозной тромбоэмболии при приеме препарата Сибилла с другими комбинированными гормональными контрацептивами (КГК) (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Противопоказания

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) не следует применять при следующих состояниях. Если какие-либо из этих состояний развиваются впервые на фоне его приема, препарат должен быть немедленно отменен.

- Наличие или риск возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ).
 - Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) – наличие венозной тромбоэмболии в настоящее время (на фоне антикоагулянтов) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен [ТГВ] или тромбоэмболия легочной артерии [ТЭЛА]).
 - Установленная отягощенная наследственность или приобретенная предрасположенность к венозной тромбоэмболии, например, резистентность к активированному протеину С (включая фактор V Лейдена), недостаточность антитромбина III, недостаточность протеина С или протеина S.
 - Обширные хирургические вмешательства с длительной иммобилизацией (см. раздел «Меры предосторожности»).
 - Высокий риск венозной тромбоэмболии из-за многочисленных факторов риска (см. раздел «Меры предосторожности»).
- Наличие риска развития артериальной тромбоэмболии (АТЭ)
 - Артериальная тромбоэмболия - наличие артериальной тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или предшествующих ей состояний (например, стенокардия).
 - Нарушение мозгового кровообращения - наличие инсульта в настоящее время или в анамнезе или предшествующих ему состояний (например, транзиторная ишемическая атака, ТИА).

- Установленная отягощенная наследственность или приобретенная предрасположенность к артериальной тромбоэмболии, например, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт).
- Наличие в анамнезе мигрени с очаговой неврологической симптоматикой.
- Высокий риск развития артериальной тромбоэмболии вследствие наличия многочисленных факторов риска (см. раздел «Меры предосторожности») или наличия одного серьезного фактора риска из нижеперечисленных:
 - сахарный диабет с сосудистыми проявлениями;
 - тяжёлая артериальная гипертензия;
 - тяжелая дислипопроteinемия.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе.
- Наличие в настоящее время или в анамнезе тяжелого заболевания печени с измененными лабораторными показателями функции печени.
- Наличие в анамнезе или в настоящее время опухолей печени (доброкачественных или злокачественных).
- Установленное или предполагаемое злокачественное новообразование, зависимое от половых стероидных гормонов (например, новообразование половых органов или молочных желез).
- Неуточненное вагинальное кровотечение.
- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав».

Противопоказано одновременное применение препарата Сибилла и лекарственных препаратов, содержащих омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Сибилла не показан во время беременности.

Если беременность выявляется во время приема препарата Сибилла, препарат необходимо немедленно отменить. Обширные эпидемиологические исследования не выявили ни увеличения риска врожденных дефектов у детей, чьи матери принимали КОК до беременности, ни тератогенного эффекта при непреднамеренном применении КОК во время беременности.

В исследованиях на животных были выявлены побочные эффекты во время беременности и лактации. Учитывая данные исследований на животных, нельзя исключить нежелательное гормональное влияние действующих веществ препарата. Однако совокупный опыт применения КОК во время беременности не имеет подтверждений побочного действия на человека.

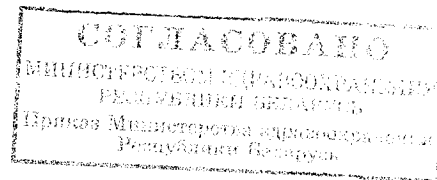
При повторном назначении препарата Сибилла следует учитывать повышенный риск развития ВТЭ в послеродовом периоде (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Меры предосторожности»).

Период грудного вскармливания

КОК могут влиять на лактацию, поскольку они могут уменьшать количество грудного молока и изменять его состав. Небольшие количества стероидных контрацептивов и/или их метаболитов могут выделяться с грудным молоком во время применения КОК. Эти количества могут оказывать влияние на ребенка. Поэтому Сибилла не следует применять до полного отлучения ребенка от груди.

Способ применения и дозы

Способ применения:



Для приема внутрь.

Режим дозирования

Как принимать препарат Сибилла

Сибилла следует принимать, как описано ниже, с целью гормональной контрацепции, а также для лечения женщин с акне средней степени тяжести. Для сохранения контрацептивного эффекта необходимо соблюдать рекомендации, приведенные в разделе «Прием пропущенных таблеток».

Препарат следует принимать ежедневно по 1 таблетке в сутки последовательно на протяжении 21 дня. Таблетки следует принимать ежедневно примерно в одно и то же время, при необходимости запивая небольшим количеством воды, в порядке, указанном на контурной ячейковой упаковке. Прием таблеток из следующей блистерной упаковки следует начинать после 7-дневного перерыва в приеме таблеток, в течение которого обычно наступает кровотечение «отмены». Оно обычно начинается через 2-3 дня после приема последней таблетки и может не закончиться к моменту начала приема таблеток из следующей упаковки.

Для очевидного уменьшения акне обычно необходимо не менее 3 месяцев, кроме того, сообщалось о дальнейшем уменьшении акне через 6 месяцев терапии. Необходимо оценивать состояние женщин через 3-6 месяцев после начала лечения и затем периодически для решения вопроса о необходимости продолжения лечения.

Начало приема препарата Сибилла

Если гормональные контрацептивы ранее не применялись (в предыдущем месяце)

Прием препарата необходимо начать в первый день естественного цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения).

При переходе с другого комбинированного перорального контрацептива (КОК)

Предпочтительно начать прием препарата Сибилла на следующий день после приема последней активной таблетки предыдущего КОК (последняя таблетка, содержащая активное вещество), но не позднее следующего дня после обычного перерыва в приеме таблеток или приема неактивных таблеток предыдущего КОК.

При переходе с вагинального кольца или трансдермального пластыря

Предпочтительно начать прием препарата Сибилла в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

При переходе с контрацептивов, содержащих только прогестаген («мини-пили», инъекционные формы, имплантат) или с внутриматочной системы (ВМС) с высвобождением прогестгена

Перейти с «мини-пили» на препарат Сибилла можно в любой день (переход с имплантата или ВМС необходимо делать в день его удаления, а переход с инъекционной формы – в день, когда должна быть сделана следующая инъекция). Во всех этих случаях в течение первых 7 дней приема препарата необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

После аборта в первом триместре беременности

Начать прием препарата Сибилла можно немедленно. В этом случае дополнительных мер контрацепции не требуется.

После родов или аборта во втором триместре беременности

Женщине рекомендуется начать прием препарата на 21-28 день после родов или аборта во втором триместре беременности. Если прием препарата начат позднее, необходимо дополнительно применять барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата. Если половой контакт имел место до начала приема КОК, необходимо исключить беременность или дождаться первой менструации.

Информацию относительно периода грудного вскармливания см. в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

Прием пропущенных таблеток

Если опоздание в приеме препарата составило **менее 12 часов**, нужно принять таблетку как можно скорее. Все последующие таблетки следует принимать в обычное время. В данном случае контрацептивная защита не снижается.

Если опоздание в приеме препарата составило **более 12 часов**, контрацептивная защита может быть снижена. При пропуске приема таблеток следует руководствоваться следующими основными принципами:

- Прием препарата никогда не должен быть прерван более чем на 7 дней.
- Для достижения адекватной контрацепции, т.е. подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, требуется 7 дней непрерывного приема препарата.

Соответственно, для ежедневного приема можно привести следующие рекомендации:

Неделя 1

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Затем последующие таблетки принимаются в обычное время. Дополнительно, в течение первых 7 дней следует применять барьерный метод контрацепции, например, презерватив. Если в течение предшествующих 7 дней имел место половой акт, нельзя исключить наступление беременности. Чем больше таблеток было пропущено, и чем ближе пропуски были к перерыву в приеме таблеток, тем выше риск наступления беременности.

Неделя 2

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Затем последующие таблетки принимаются в обычное время. При условии соблюдения режима приема препарата в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных мер контрацепции. В противном случае, а также при пропуске более 1 таблетки, следует рекомендовать применять дополнительные меры в течение 7 дней.

Неделя 3

Из-за предстоящего 7-дневного перерыва в приеме препарата нельзя гарантировать контрацептивную надежность. Корректируя расписание приема таблеток, можно предотвратить снижение контрацептивной защиты.

При соблюдении одного из следующих вариантов нет необходимости в применении дополнительных методов контрацепции при условии правильного приема препарата в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке. Если это не так, следует придерживаться первого из следующих вариантов, а также использовать дополнительные методы контрацепции в течение следующих 7 дней.

1. Необходимо принять пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Остальные таблетки затем принимают в обычное время. Прием таблеток из следующей упаковки начинают сразу же после завершения приема препарата из текущей упаковки, т.е. не должно быть перерыва между приемом таблеток из этих двух упаковок. Маловероятно, что у женщины начнется кровотечение «отмены» до окончания таблеток второй упаковки, но могут

отмечаться «мажущие» выделения или «прорывные» кровотечения в дни приема препарата.

2. Можно также прервать прием таблеток из текущей упаковки, сделать перерыв на 7 или менее дней, включая дни пропуска приема таблеток. Затем начать прием таблеток из следующей упаковки.

Если женщина пропустила прием таблеток, и затем во время перерыва в приеме таблеток кровотечение «отмены» не наступило, необходимо удостовериться в отсутствии беременности.

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах всасывание действующих веществ может быть неполным, поэтому есть необходимость в дополнительных методах контрацепции. Если рвота возникла в течение 3-4 часов после приема таблетки, следует как можно быстрее принять дополнительную таблетку. Если прошло более 12 часов, следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток, указанные в разделе «Способ применения и дозы». Если женщина не хочет менять привычный режим приема препарата, ей следует принять дополнительную(ые) таблетку(и) из другой упаковки.

Отсрочка начала менструальноподобного кровотечения

Для того, чтобы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения, необходимо продолжить прием таблеток из новой упаковки препарата Сибилла сразу после того, как будут приняты все таблетки из предыдущей упаковки, без перерыва в приеме. Прием таблеток можно продолжать так долго, как это необходимо, но лишь до тех пор, пока таблетки во второй упаковке не закончатся. На фоне приема препарата из второй упаковки могут отмечаться «прорывные» кровотечения или «мажущие» кровянистые выделения. Возобновить обычный прием препарата Сибилла можно после обычного 7-дневного перерыва.

Для переноса дня начала менструальноподобного кровотечения на другой день недели (в сравнении с таковым при текущем графике приема таблеток) можно сократить перерыв в приеме таблеток на желаемое количество дней. Чем короче перерыв в приеме таблеток, тем выше вероятность, что менструальноподобное кровотечение не наступит, и во время приема таблеток из второй упаковки будут наблюдаться «прорывные» кровотечения и «мажущие» выделения (так же, как при отсрочке менструальноподобного кровотечения).

Применение у отдельных групп пациенток

Применение у детей

Препарат Сибилла показан только после наступления менархе.

Пожилые пациентки

Неприменимо. Препарат Сибилла не показан после наступления менопаузы.

Пациентки с печеночной недостаточностью

Препарат Сибилла противопоказан женщинам с тяжелыми заболеваниями печени (см. раздел «Противопоказания»).

Пациентки с почечной недостаточностью

Применение препарата Сибилла у пациенток с почечной недостаточностью не изучалось. Имеющиеся данные не предполагают изменения лечения у таких пациенток.

Побочное действие

Частота нежелательных эффектов в клинических исследованиях (n = 4942) при приеме 2 мг диеногеста и 0,03 мг этинилэстрадиола для пероральной контрацепции и для лечения умеренной угревой сыпи (акне) у женщин, не имеющих противопоказаний к применению пероральных контрацептивов, при неэффективности соответствующего местного лечения, представлена в следующей таблице. В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Частота возникновения определена как «часто» (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), «нечасто» (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и «редко» (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$). Те нежелательные эффекты, которые отмечались только в постмаркетинговых исследованиях, и частота которых не может быть установлена, перечислены под категорией «частота не установлена».

Системно-органный класс (MedDRA, версия 12.0)	Часто	Нечасто	Редко	Частота не установлена
Инфекционные и паразитарные заболевания		Вагинит/вульвовагинит, вагинальный кандидоз или вульвовагинальные грибковые инфекции	Сальпингоофорит, инфекции мочевыводящих путей, цистит, мастит, цервицит, грибковые инфекции, кандидоз, герпетическое поражение губ, грипп, бронхит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции	
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Миома матки, липома молочной железы	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Анемия	
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность	

8783 - 2018

ЦДРБ

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Институт Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Системно-органный класс (MedDRA, версия 12.0)	Часто	Нечасто	Редко	Частота не установлена
Нарушения со стороны эндокринной системы			Вирильный синдром	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Повышение аппетита	Анорексия	
Нарушения психики		Подавленное настроение	Депрессия, психические нарушения, бессонница, нарушения сна, агрессия	Изменения настроения, снижение либидо, повышение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение, мигрень	Ишемический инсульт, цереброваскулярные расстройства, дистония	
Нарушения со стороны органа зрения			Сухость слизистой оболочки глаз, раздражение слизистой оболочки глаз, осциллопия, нарушения зрения	Непереносимость контактных линз
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			Внезапная потеря слуха, шум в ушах, головокружение, нарушение слуха	
Нарушения со стороны сердца			Сердечно-сосудистые расстройства, тахикардия ¹	

Системно-органный класс (MedDRA, версия 12.0)	Часто	Нечасто	Редко	Частота не установлена
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия	Венозная тромбоэмболия, артериальная тромбоэмболия, тромбоэмболия легочной артерии, тромбофлебит, диастолическая гипертензия, ортостатическая циркуляторная дистония, «приливы», варикозное расширение вен, дискомфорт в области вен, боль в области вен	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Бронхиальная астма, гипервентиляция	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в животе ² , тошнота, рвота, диарея	Гастрит, энтерит, диспепсия	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Акне, алопеция, кожная сыпь ³ , зуд ⁴	Аллергический дерматит, атопический дерматит/нейродермит, экзема, псориаз, гипергидроз, хлоазма, нарушение пигментации/гиперпигментация, себорея, перхоть, гирсутизм, патология кожи, кожные реакции, «апельсиновая	Крапивница, узловатая эритема, многоформная эритема

Системно-органний клас (MedDRA, версія 12.0)	Часто	Нечасто	Редко	Частота не установлена
			корка», судинисті зірочки	
Нарушення з боку скелетно-м'язової і зв'язочної тканини			Біль у спині, патологія опорно-двигального апарату, міалгія, біль у кінцівках	
Нарушення з боку статевих органів і молочних залоз	Біль у молочній залозі ⁵	Нерегулярні кровотечі «відмови» ⁶ , «проривні» кровотечі ⁷ , збільшення розмірів молочних залоз ⁸ , набуття молочної залози, дисменорея, виділення з вагіни, киста яєчника, біль у області малого тазу	Дисплазія шийки матки, киста придатка матки, біль у області придатка матки, киста молочних залоз, фіброзно-кістозна мастопатія, диспареунія, галакторея, порушення менструального циклу	Виділення з молочних залоз
Врожденні, спадкові і генетичні порушення			Виявлення додаткової молочної залози	
Загальні порушення і порушення в місці введення		Втомлюваність ⁹	Біль у грудях, периферичні набуття, гриппоподібні явища, запалення, підвищена температура, подразливість	Затримка рідини
Лабораторні і інструментальні дані		Збільшення маси тіла	Збільшення концентрації тригліцеридів у крові, гіперхолестеринемія, зменшення маси тіла, коливання маси тіла	

- ¹ включая ускоренную частоту сердечных сокращений
- ² включая боли в верхних и нижних отделах живота, дискомфорт в животе, вздутие
- ³ включая макулярную сыпь
- ⁴ включая генерализованный зуд
- ⁵ включая ощущение дискомфорта и нагрубание молочных желез
- ⁶ включая обильные менструальноподобные кровотечения, скудные или редкие менструальноподобные кровотечения и аменорею
- ⁷ включая вагинальное кровотечение и метроррагию
- ⁸ включая набухание и распирание молочных желез
- ⁹ включая астению и плохое самочувствие

Для описания определенного нежелательного явления использованы наиболее подходящие термины MedDRA (версии 12.0). Синонимы или связанные с явлением состояния не указаны, однако их следует принимать во внимание.

Описание отдельных нежелательных реакций

У женщин, применяющих КОК, наблюдались следующие серьезные нежелательные явления, подробно описанные в разделе «Меры предосторожности»:

Опухоли

- Частота выявления рака молочной железы среди женщин, применяющих пероральные контрацептивы, несколько повышена. Поскольку рак молочной железы у женщин до 40 лет встречается редко, дополнительный риск рака невелик по отношению к общему риску развития рака молочной железы. Причинно-следственная связь с применением КОК неизвестна.
- Опухоли печени.
- Рак шейки матки.

Другие состояния

- Женщины с гипертриглицеридемией (повышенный риск панкреатита при применении КОК).
- Артериальная гипертензия.
- Наступление или ухудшение состояний, при которых связь с применением КОК не является неоспоримой: холестатическая желтуха, образование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама, герпес во время беременности, потеря слуха, связанная с отосклерозом.
- У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызывать или усиливать симптомы ангионевротического отека.
- Нарушение функции печени.
- Нарушения толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность.
- Болезнь Крона, язвенный колит.
- Хлоазма.

Взаимодействие

«Прорывные» кровотечения и/или неэффективность контрацепции могут быть следствием взаимодействия пероральных контрацептивов с другими лекарственными средствами (индукторами ферментов) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Передозировка

Острая токсичность при пероральной передозировке комбинации этинилэстрадиола и

диеногеста очень низкая. Например, если ребенок одновременно примет несколько таблеток, содержащих 2 мг диеногеста и 0,03 мг этинилэстрадиола, появление токсических симптомов маловероятно. Возможными симптомами в данном случае могут быть: тошнота, рвота и, у молодых девушек, небольшое вагинальное кровотечение. В большинстве случаев необходимости в специализированной терапии нет. При необходимости показано симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Примечание: Для выявления возможных лекарственных взаимодействий следует проводить анализ информации, представленной в инструкциях по медицинскому применению сопутствующих препаратов.

Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него может увеличивать риск повышения активности АЛТ (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»). Поэтому женщины, принимающие Сибилла, должны перейти на альтернативный метод контрацепции (напр., контрацептивы, содержащие только прогестаген, или негормональные методы) до начала применения данной комбинации препаратов. Прием препарата Сибилла можно возобновить через 2 недели после завершения такой комбинированной терапии.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на Сибилла

Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени. Это может приводить к увеличению клиренса половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» кровотечениям и/или к снижению контрацептивного эффекта.

Лечение

Индукция ферментов может наблюдаться уже через несколько дней приема. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель. После отмены терапии индукция ферментов может сохраняться до 4 недель.

Краткосрочное лечение

Женщинам, которые получают препараты-индукторы микросомальных ферментов печени, в дополнение к КОК рекомендуется временно использовать барьерный метод контрацепции или иной метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода сопутствующей терапии и еще в течение 28 дней после ее отмены.

Если применение какого-либо из этих препаратов-индукторов продолжается после приема последней таблетки КОК из текущей блистерной упаковки, следует начать прием таблеток из новой блистерной упаковки без обычного перерыва.

Долгосрочное лечение

Женщинам, получающим длительную терапию препаратами, индуцирующими ферментную систему печени, рекомендовано использовать другой надежный негормональный метод контрацепции.

Вещества, увеличивающие клиренс КОК (снижающие эффективность КОК за счет индукции ферментов), например:

барбитураты, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин и, возможно, также

окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и лекарственные средства, содержащие звербой (*Hypericum perforatum*).

Вещества с различным влиянием на клиренс КОК

При совместном применении с КОК многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, а также их комбинации, могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогенов или прогестина в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимым.

Для выявления возможных лекарственных взаимодействий и связанных с этим рекомендаций следует свериться с информацией, представленной в инструкциях по медицинскому применению сопутствующих препаратов для лечения ВИЧ/гепатита С. В случае малейшего сомнения женщинам, получающим ингибиторы протеазы или нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, следует дополнительно применять барьерный метод контрацепции.

Вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов)

Клиническая значимость возможных взаимодействий с ингибиторами ферментов остается неясной. Одновременное применение сильных ингибиторов изофермента СYP3A4 может приводить к повышению концентрации эстрогена и/или прогестина в плазме крови. Было показано, что эторикокиб в дозах 60 и 120 мг/сутки при одновременном применении с КОК, содержащими 35 мкг этинилэстрадиола, повышает концентрацию этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4 и 1,6 раз соответственно.

Влияние препарата Сибилла на другие лекарственные препараты

Пероральные контрацептивы могут влиять на метаболизм других активных веществ. Это способствует повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентраций в плазме крови и тканях.

Данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют, что ингибирование ферментов СYP диеногестом маловероятно при его применении в терапевтических дозах.

Клинические данные указывают на то, что этинилэстрадиол подавляет клиренс субстратов СYP1A2 и способствует слабому (например, теофиллин) или умеренному (например, тизанидин) повышению их концентраций в плазме крови.

Другие формы взаимодействия

Результаты лабораторных анализов

Прием стероидных контрацептивов может влиять на результаты отдельных лабораторных анализов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, а также концентрации транспортных белков плазмы крови, таких как кортикостероид-связывающий глобулин и липидо/липопротеиновые фракции, показатели углеводного обмена, свертываемости крови и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за пределы нормальных значений.

Меры предосторожности

Предупреждения

При наличии любого из ниже перечисленных состояний или факторов риска целесообразность применения препарата Сибилла должна дополнительно быть обсуждена с женщиной.

В случае утяжеления имеющегося или возникновения ~~первых проявлений~~ ~~любого~~ из данных состояний или факторов риска, женщине рекомендуется обратиться к своему врачу и обсудить с ним необходимость прекращения приема препарата Сибилла.

В случае предполагаемого или установленного тромбоза прием КГК необходимо прекратить. Учитывая тератогенное действие антикоагулянтной терапии (кумаринов), следует начать применение адекватной альтернативной контрацепции.

Циркуляторные расстройства

Риск возникновения венозной тромбоземболии (ВТЭ)

Применение любых комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) повышает риск венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, принимающих их, по сравнению с теми, кто не принимает данные препараты. Препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциированы с наименьшим риском ВТЭ. Пока еще не известно, насколько риск, связанный с применением препарата Сибилла сравним с риском применения данных препаратов минимального риска ВТЭ. Решение о применении препарата, не входящего в список препаратов минимального риска развития ВТЭ, следует принимать только после беседы с женщиной. Необходимо убедиться, что она понимает:

- риск ВТЭ при приеме КГК,
- то, какое влияние на этот риск оказывают имеющиеся у нее факторы риска, и
- что наибольший риск развития ВТЭ отмечается в первый год применения препаратов. Кроме того, существуют данные, согласно которым риск повышается при возобновлении приема комбинированных гормональных контрацептивов после перерыва в течение 4 недель и более.

За год ВТЭ развивается примерно у 2 из 10 000 небеременных и не принимающих комбинированные гормональные контрацептивы женщин. Однако, риск может оказаться гораздо выше, учитывая имеющиеся у женщины индивидуальные факторы риска (см. ниже).

Результаты эпидемиологических исследований указывают на то, что у 6–12 из 10 000 женщин, принимающих низкодозированные комбинированные пероральные контрацептивы (<50 мкг этинилэстрадиола), развивается ВТЭ в течение одного года.

Предполагается, что примерно у 6¹ из 10 000 женщин, которые используют КГК, содержащие левоноргестрел, разовьется ВТЭ в течение одного года.

Ограниченные эпидемиологические данные позволяют предположить, что риск развития ВТЭ при приеме КГК, содержащих диеногест, аналогичен риску при приеме КГК, содержащих левоноргестрел.

Показатель количества ВТЭ за год меньше такового у женщин во время беременности или в послеродовом периоде.

ВТЭ может закончиться летальным исходом в 1–2 % случаев.

Имеются редкие сообщения о развитии тромбоза других сосудов (например, печеночных, мезентериальных, почечных или вен и артерий сетчатки) на фоне приема КГК.

¹ Медиана 5-7 на 10 000 пациентов-лет основана на относительном риске для применяющих КГК, содержащие левоноргестрел и не применяющих КГК составляет приблизительно 2,3 – 3,6.

Факторы риска развития ВТЭ

Риск развития венозных тромбоземболических осложнений при применении КГК может значительно возрастать у женщин с дополнительными, особенно множественными факторами риска (см. таблицу).

Препарат Сибилла противопоказан женщинам с множественными факторами риска, которые обуславливают попадание пациентки в группу высокого риска развития венозного

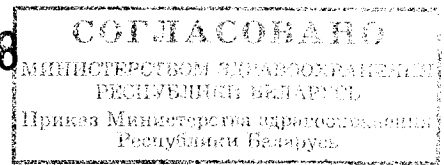
тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). При наличии у женщины более одного фактора риска может сложиться ситуация, при которой риск повышается в большей степени, чем при простом суммировании индивидуальных факторов: в таком случае следует учитывать общий риск развития ВТЭ. Если соотношение польза/риск при оценке оказывается неблагоприятным, от назначения КГК следует отказаться (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица: Факторы риска развития ВТЭ

Фактор риска	Примечание
Ожирение (индекс массы тела (ИМТ) превышает 30 кг/м ²)	С повышением ИМТ риск возрастает значительно. Очень важно учитывать присутствие также других факторов риска.
Длительная иммобилизация, обширное оперативное вмешательство, любые оперативные вмешательства в области ног или таза, нейрохирургические операции или обширные травмы. Примечание: временная иммобилизация, включая авиаперелеты продолжительностью свыше 4 часов, также может быть фактором риска развития ВТЭ, в особенности у женщин с дополнительными факторами риска.	В таких ситуациях рекомендуется прекратить применение пластыря/таблеток/кольца (в случаях планового оперативного – не менее чем за четыре недели) и не возобновлять его до истечения двух недель после полного восстановления подвижности. Чтобы избежать нежелательной беременности, прибегают к другому методу контрацепции. В том случае, если прием препарата Сибилла не был прекращен заранее, рассматривают возможность проведения антитромботической терапии.
Отягощенный семейный анамнез (случаи венозной тромбозной у ближайших родственников – брата, сестры, родителя, особенно в относительно молодом возрасте, т.е. до 50 лет).	Если возникает подозрение на наследственную предрасположенность, женщина должна быть направлена на консультацию к специалисту до принятия решения об использовании любого КГК.
Любые патологии, ассоциированные с ВТЭ	Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.
Возраст	Особенно после 35 лет

Нет единого мнения о возможной роли варикозного расширения вен или тромбофлебита поверхностных вен в возникновении или прогрессировании венозного тромбоза.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбозной во время беременности и особенно в первые 6 недель послеродового периода (информацию по фертильности, беременности и периода грудного вскармливания см. в разделе «Применение при



беременности и в период грудного вскармливания»).

Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)

Женщины должны быть информированы о том, что в случае возникновения симптомов им следует обратиться за неотложной медицинской помощью и сообщить медицинскому работнику о применении КГК.

Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) могут включать в себя:

- односторонний отек ног и/или ступней, или отек вдоль вены ноги;
- боль или повышенная чувствительность в ноге в положении стоя или во время ходьбы;
- повышение температуры пораженной ноги; покраснение или изменение цвета кожи ноги.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) могут включать в себя:

- внезапно начавшуюся беспричинную одышку или частое дыхание;
- внезапный кашель без очевидной причины, возможно с кровью;
- острую боль в груди;
- предобморочное состояние или головокружение;
- частое или неритмичное сердцебиение.

Некоторые из приведенных симптомов (например, одышка, кашель) неспецифичны и могут быть ошибочно приняты за более распространенные или менее тяжелые состояния (например, инфекционные заболевания дыхательных путей).

Прочие признаки закупорки сосудов могут включать в себя внезапную боль, отек и слабовыраженную синюшность конечности.

В случае развития закупорки сосудов в глазу симптомы могут варьировать от размытости зрения (без болевых ощущений) до (при прогрессировании) его потери. В отдельных случаях полная потеря зрения может развиваться практически сразу.

Риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЭ)

Эпидемиологические исследования указывают на связь между применением КГК и повышенным риском развития артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда) или нарушением мозгового кровообращения (например, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт). Случаи артериальной тромбоэмболии могут иметь летальный исход.

Факторы риска развития АТЭ

Риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или нарушений мозгового кровообращения при применении КГК возрастает у женщин с наличием факторов риска (см. таблицу). Препарат Сибилла противопоказан женщинам с одним серьезным фактором риска или множественными факторами риска развития АТЭ, которые обуславливают попадание пациентки в группу высокого риска развития артериального тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). При наличии у женщины более одного фактора риска может сложиться ситуация, при которой риск повышается в большей степени, чем при простом суммировании индивидуальных факторов: в таком случае следует учитывать общий риск. Если соотношение польза/риск при оценке оказывается неблагоприятным, от назначения КГК следует отказаться (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица: Факторы риска развития АТЭ

Фактор риска	Примечание
Возраст	Особенно после 35 лет
Курение	Женщинам, желающим применять КГК, рекомендуется отказаться от курения. Женщинам старше 35 лет, не отказавшимся от курения, настоятельно рекомендуется выбрать другой метод контрацепции.
Гипертензия	
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м ²)	С повышением ИМТ риск возрастает значительно. Это особенно важно для женщин с дополнительными факторами риска.
Отягощенный семейный анамнез (случаи артериальной гипертензии, тромboэмболии у ближайших родственников – брата, сестры, родителя, особенно в относительно раннем возрасте, т.е. до 50 лет).	Если возникает подозрение о наследственной предрасположенности, женщина должна быть направлена на консультацию к специалисту для принятия решения об использовании любого КГК.
Мигрень	Повышение частоты или степени тяжести мигрени во время применения КГК (что может быть предвестником нарушения мозгового кровообращения) могут стать причиной для немедленной отмены препарата.
Любые состояния, ассоциированные с нежелательными сосудистыми явлениями.	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, порок сердца и фибрилляция предсердий, дислиппротеинемия и системная красная волчанка.

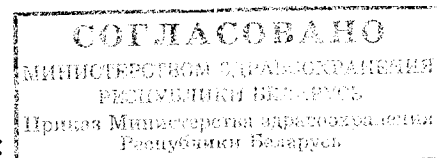
Симптомы АТЭ

Женщины должны быть информированы о том, что в случае возникновения симптомов им следует обратиться за неотложной медицинской помощью и сообщить медицинскому работнику о применении КГК.

Симптомы нарушения мозгового кровообращения могут включать в себя:

- внезапную слабость или онемение лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела;
- внезапные сложности при ходьбе, головокружение, потерю равновесия или координации;
- внезапно возникшую спутанность сознания, нарушения речи или понимания;
- внезапное нарушение зрения в одном или в обоих глазах;
- внезапную, выраженную или продолжительную головную боль без известных причин;
- потерю сознания или обморок с судорогами или без.

Временный характер симптомов позволяет предположить преходящее нарушение мозгового кровообращения или транзиторную ишемическую атаку (ТИА).



Симптомы инфаркта миокарда (ИМ) могут включать в себя:

- боль, дискомфорт, давление, тяжесть, ощущение стеснения или переполнения в груди, в руке или за грудиной;
- дискомфорт с иррадиацией в спину, нижнюю челюсть, горло, руку, желудок;
- ощущение переполнения, нарушения пищеварения или удушья;
- потливость, тошноту, рвоту или головокружение;
- крайнюю степень слабости, тревожность или одышку;
- частое или неритмичное сердцебиение.

Опухоли

В результатах некоторых эпидемиологических исследований сообщалось о повышенном риске развития рака шейки матки при длительном приеме КОК. Однако, сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти наблюдения связаны с половым поведением и другими факторами, например, инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Мета-анализ результатов 54 эпидемиологических исследований указывает на наличие незначительного роста относительного риска ($OR=1,24$) развития рака молочной железы у женщин на фоне приема КОК. Повышенный риск постепенно возвращается к характерному для данного возраста риску в течение 10 лет после прекращения приема КОК. Поскольку рак молочной железы у женщин до 40 лет встречается редко, число новых случаев рака молочной железы, диагностированных у пациенток, постоянно принимающих и недавно начавших прием КОК, невелико по отношению к общему риску развития рака молочной железы.

Редко у женщин, принимавших препараты КОК, были отмечены доброкачественные и, еще реже, злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях такие опухоли приводили к внутрибрюшным кровотечениям, сопровождавшимся угрозой для жизни. У женщин, принимающих КОК, в случае сильной боли в верхней части живота, увеличения печени или наличия признаков внутрибрюшного кровотечения, в рамках дифференциальной диагностики следует подозревать опухоль печени.

Злокачественные опухоли могут угрожать жизни или приводить к летальному исходу.

Другие состояния

Депрессивное настроение и депрессия являются известной нежелательной реакцией при применении гормональных контрацептивов (см. раздел «Побочное действие»). Депрессия может быть серьезным расстройством и является известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Женщинам следует посоветовать обратиться к своему врачу в случае появления изменений настроения и депрессивных симптомов, в том числе, вскоре после начала лечения.

У женщин с гипертриглицеридемией или семейным анамнезом гипертриглицеридемии при приеме КОК следует учитывать возможный повышенный риск развития панкреатита.

Хотя у многих женщин, принимающих КОК отмечалось незначительное повышение артериального давления, клинически значимое повышение отмечается редко. Тем не менее, если во время приема КОК развивается стойкое повышение артериального давления, врач должен рассмотреть вопрос отмены КОК и начала лечения артериальной гипертензии. Если это будет сочтено целесообразным, прием КОК может быть возобновлен, если с помощью гипотензивной терапии удалось достичь нормальных значений артериального давления.

Однако, если во время приема КОК у женщин с имеющейся артериальной гипертензией значения артериального давления постоянно повышены или при значительном росте не снижаются в ответ на гипотензивную терапию, КОК должен быть отменен.

Сообщалось о развитии или прогрессировании при беременности и на фоне приема КГК следующих состояний (однако связь с приемом КОК убедительно не доказана): желтуха и/или зуд, связанные с холестаазом; желчнокаменная болезнь; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, обусловленная отосклерозом.

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

При острых и хронических нарушениях функции печени может потребоваться прекращение приема КОК до нормализации показателей функции печени. Рецидив холестатической желтухи и/или связанного с холестаазом зуда, которые возникали ранее во время беременности или во время предыдущего приема половых стероидных гормонов, требует прекращения приема КОК.

Хотя КОК могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, данные в пользу необходимости изменения схемы лечения у пациенток с сахарным диабетом, принимающих низкодозированные КОК (<0,05 мг этинилэстрадиола), отсутствуют. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться, особенно на раннем этапе приема КОК.

Сообщалось о прогрессировании эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита на фоне приема КОК.

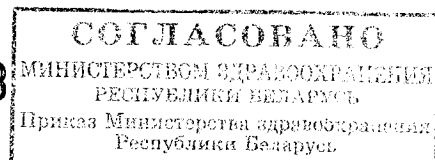
Иногда может развиваться хлоазма (особенно у женщин с хлоазмой во время беременности в анамнезе). Пациенткам со склонностью к хлоазме следует избегать воздействия солнечных лучей или ультрафиолетового излучения во время приема КОК.

Осмотр/консультация врача

До начала применения или повторного назначения препарата Сибилла следует провести тщательный сбор анамнеза (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Следует измерить артериальное давление, провести физикальное обследование, руководствуясь информацией о противопоказаниях (см. раздел «Противопоказания»), особых указаниях и мерах предосторожности (см. раздел «Меры предосторожности»). Важно обратить внимание женщины на риск возникновения венозного и артериального тромбоза, включая риск от применения препарата Сибилла в сравнении с другими КГК, на симптомы ВТЭ и АТЭ, а также на установленные факторы риска и предпринимаемые действия в случае подозрения на развитие тромбоза.

Необходимо, чтобы женщина внимательно прочла листок-вкладыш с информацией для пациента и следовала представленным в нем рекомендациям. Частота и вид осмотров должны основываться на разработанных практических рекомендациях с их адаптацией для каждой конкретной женщины.

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



Снижение эффективности

Эффективность КОК может снижаться в следующих случаях: при пропуске приема таблеток (см. раздел «Способ применения и дозы»), желудочно-кишечных расстройствах (см. раздел «Способ применения и дозы») или при сопутствующем применении некоторых других лекарственных препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Ациклические кровотечения

На фоне приема КОК могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения). Это особенно характерно для первых месяцев применения препаратов. По этой причине оценка любых нерегулярных кровотечений является значимой только после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла.

Если кровотечения или нерегулярность кровотечений повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует исключить негормональные причины с проведением соответствующих диагностических мероприятий для исключения злокачественных новообразований или беременности. Они также могут включать диагностическое выскабливание.

У некоторых женщин кровотечение «отмены» может не развиваться во время перерыва в приеме препарата. Если КОК принимался согласно указаниям, описанным в разделе «Способ применения и дозы», то маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если до первого отсутствия кровотечения «отмены» препарат применялся не в соответствии с инструкцией, или отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», прием препарата не может быть продолжен до тех пор, пока не будет исключена беременность.

Повышение активности АЛТ

В ходе клинических исследований с участием пациенток, получавших по поводу инфекции вируса гепатита С омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него повышение активности трансаминазы (АЛТ) более чем в 5 раз в сравнении с верхней границей нормы (ВГН) значительно чаще отмечалось у женщин, принимавших препараты, содержащие этинилэстрадиол, например, комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Данный лекарственный препарат содержит 47,66 мг лактозы моногидрата в каждой таблетке. Данный препарат не следует принимать пациенткам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, полная лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами:

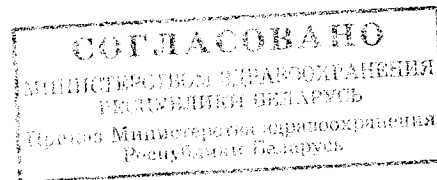
Исследования влияния препарата на способность управлять транспортным средством или работать с механизмами не проводились. Влияния КОК на способность к управлению транспортными средствами и механизмами отмечено не было.

Упаковка

21 таблетка, покрытая пленочной оболочкой в блистере (ПВХ/ПЭ/ПВДХ – алюминиевая фольга).

1 или 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке. В картонную коробку вложен картонный плоский футляр для хранения блистера.

НД РБ
8783 - 2018



Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Информация о производителе

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Компания, представляющая интересы производителя и заявителя:

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru