|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **УТВЕРЖДЕНА**  Приказом Председателя  РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг  Министерства здравоохранения  Республики Казахстан»  от «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_г.  № \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

**Торговое наименование**

Виолетта**®**

**Международное непатентованное название**

Нет

**Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,06 мг/0,015 мг

**Фармакотерапевтическая группа**

Мочеполовая система и половые гормоны. Половые гормоны и модуляторы половой системы. Гормональные контрацептивы для системного применения. Прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации. Гестоден и этинилэстрадиол.

Код АТХ G03AA10.

**Показания к применению**

Пероральная контрацепция.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

КГК не должны применяться в нижеперечисленных случаях. Если какие-либо из этих состояний/заболеваний развиваются впервые на фоне приема, препарат должен быть немедленно отменен:

* + Наличие или риск возникновения ВТЭ:
  + Наличие ВТЭ в настоящее время (на фоне приема антикоагулянтов) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен [ТГВ] или тромбоэмболия легочной артерии [ТЭЛА]).
  + Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ, например, резистентность к активированному протеину С (включая фактор V Лейдена), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S.
  + Обширные оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией.
  + Высокий риск ВТЭ из-за многочисленных факторов риска.
  + Наличие или риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЭ):
  + Наличие АТЭ в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или предшествующих ей состояний (например, стенокардии).
  + Нарушение мозгового кровообращения (инсульт) в настоящее время или в анамнезе, или предшествующих ему состояний (например, транзиторная ишемическая атака [ТИА]).
  + Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к АТЭ, например, гипергомоцистеинемия и антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
  + Наличие в анамнезе мигрени с очаговой неврологической симптоматикой.
  + Высокий риск развития АТЭ из-за многочисленных факторов риска или наличия одного серьезного фактора риска из нижеперечисленных:
  + сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
  + тяжёлая артериальная гипертензия;
  + тяжелая дислипопротеинемия.
  + Наличие злокачественного новообразования молочной железы или подозрение на него.
  + Карцинома эндометрия, либо наличие любой другой эстрогензависимой опухоли.
  + Доброкачественные или злокачественные опухоли печени, тяжелые заболевания печени до нормализации показателей функции печени.
  + Тяжелая хроническая почечная недостаточность или острая почечная недостаточность.
  + Кровотечение из влагалища неясной этиологии.
  + Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе.
* До первого менструального цикла (менархе).
* Беременность или подозрение на нее, период грудного вскармливания.
* Постменопауза.
* Непереносимость лактозы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
  + Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав лекарственного препарата».

Одновременное применение препарата Виолетта с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир, паритапревир, ритонавир и дасабувир противопоказано.

***Необходимые меры предосторожности при применении***

Перед назначением препарата Виолетта следует учитывать наличие у женщины индивидуальных факторов риска, особенно в отношении венозной тромбоэмболии (ВТЭ), а также следует сопоставить риск ВТЭ при применении препарата Виолетта с риском ВТЭ при приеме других комбинированных гормональных контрацептивов (КГК).

При наличии любого из состояний/ заболеваний/ факторов риска, указанных ниже, в настоящее время следует тщательно оценить потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Виолетта в каждом индивидуальном случае и проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать это лекарство:

* возраст (особенно после 35 лет);
* курение;
* отягощенный семейный анамнез тромбоэмболических осложнений (случаи ВТЭ или АТЭ или предрасположенность к развитию тромбоза у ближайших родственников в возрасте до 50 лет);
* ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м2);
* дислипопротеинемия;
* артериальная гипертензия;
* мигрень;
* пороки клапанов сердца;
* мерцательная аритмия;
* послеродовый период;
* сахарный диабет;
* системная красная волчанка;
* гемолитико-уремический синдром;
* хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит);
* серповидно-клеточная анемия;
* гипертриглицеридемия (также наличие этого состояния в семейном анамнезе).

В случае усугубления, усиления или первого проявления любого из этих состояний, заболеваний или факторов риска женщина должна проконсультироваться со своим врачом для решения вопроса о прекращении приема препарата.

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Примечание: для выявления возможных взаимодействий следует ознакомиться с инструкцией по применению сопутствующих лекарственных средств.

Фармакодинамическое взаимодействие

Совместное применение с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, в сочетании с рибавирином или без него увеличивает риск повышения активности АЛТ. Поэтому женщины, принимающие препарат Виолетта, должны перейти на альтернативный метод контрацепции (например, пероральные контрацептивы, содержащие только прогестаген или негормональные методы) до начала терапии данной комбинацией лекарственных средств. Прием препарата Виолетта можно возобновить через 2 недели после завершения лечения указанной комбинацией лекарственных средств.

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние других лекарственных средств на препарат Виолетта

Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта.

*Меры по снижению рисков*

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

*Краткосрочная терапия*

Женщинам, которые получают лечение препаратами-индукторами микросомальных ферментов, рекомендуется временно использовать барьерный или другие методы контрацепции в дополнение к КОК. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода сопутствующей терапии, а также в течение 28 дней после ее отмены.

Если применение препарата-индуктора микросомальных ферментов печени продолжается по завершении приема активных таблеток в упаковке, следует начать прием таблеток из следующей упаковки, пропустив прием таблеток плацебо.

*Долгосрочная терапия*

Женщинам, длительно принимающим препараты – индукторы микросомальных ферментов печени, рекомендуется использовать другой надежный негормональный метод контрацепции.

В литературе описаны следующие взаимодействия.

*Вещества, увеличивающие клиренс КОК (снижают эффективность КОК путем индукции ферментов):* барбитураты, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин, препараты для лечения ВИЧ-инфекции: ритонавир, невирапин и эфавиренз, а также, возможно, фелбамат; гризеофульвин, окскарбазепин, топирамат и растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

Существует риск снижения эффективности контрацепции во время приема модафинила и в течение одного цикла после его отмены.

*Вещества с различным влиянием на клиренс КОК*

При совместном применении с КОК многие комбинации ингибиторов протеазы ВИЧ и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, в том числе комбинации с ингибиторами протеазы вируса гепатита С, могут увеличивать или снижать концентрации эстрогена или прогестина в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо.

Для выявления возможных лекарственных взаимодействий и связанных с ними рекомендаций следует учитывать информацию, представленную в инструкциях по медицинскому применению сопутствующих препаратов, предназначенных для лечения ВИЧ-инфекции/гепатита С. Женщинам, получающим ингибиторы протеазы или ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, необходимо использовать дополнительный барьерный метод контрацепции.

*Вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов)*

Клиническая значимость возможных взаимодействий с ингибиторами ферментов неизвестна. Одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 может привести к повышению концентрации как эстрогена, так и прогестина в плазме крови.

При одновременном применении эторикоксиба в дозах 60 мг и 120 мг в сутки совместно с КГК, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола, наблюдалось повышение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4 и 1,6 раза соответственно.

Влияние препарата Виолетта на другие лекарственные средства

КОК могут влиять на метаболизм определенных активных веществ. Кроме того, могут изменяться их концентрации в плазме крови и тканях – как повышаться (например, циклоспорин), так и снижаться (например, ламотриджин).

Выявлено, что этинилэстрадиол подавляет клиренс субстратов изофермента CYP1A2, приводя к небольшому (например, теофиллин) или умеренному (например, тизанидин) увеличению их концентрации в плазме крови.

*Лабораторные тесты*

Прием КОК может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая биохимические показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников; концентрацию транспортных белков в плазме крови, например, глобулина, связывающего кортикостероиды, и фракций липидов/липопротеинов; показатели углеводного обмена, свертывания крови и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений лабораторных показателей.

***Специальные предупреждения***

При наличии любого из состояний/заболеваний или факторов риска, указанных ниже, необходимо обсудить с женщиной целесообразность приема препарата Виолетта. В случае усугубления, усиления или первого проявления любого из этих состояний, заболеваний или факторов риска женщина должна проконсультироваться со своим врачом для решения вопроса о прекращении приема препарата.

*Сердечно-сосудистые заболевания*

**Риск развития ВТЭ**

Применение любого КГК повышает риск ВТЭ у пациенток, принимающих их, по сравнению с теми, кто не принимает данные препараты. **Наименьший риск ВТЭ ассоциирован с препаратами, содержащими левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон. Другие препараты, такие как Виолетта, могут в два раза увеличивать риск развития ВТЭ. Выбор в пользу применения КГК, не относящегося к препаратам с наименьшим риском развития ВТЭ, может быть сделан только после консультации пациентки, позволяющей убедиться, что она полностью понимает риск развития ВТЭ, связанный с приемом КГК, какое влияние на него оказывают имеющиеся у нее факторы риска, и то, что риск развития ВТЭ максимален в течение первого года применения препарата. По некоторым данным повышенный риск отмечается при возобновлении приема КГК после перерыва длительностью 4 недели и более.**

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

Согласно оценке, из 10 000 женщин, которые применяют КГК, содержащие гестоден, у 9‒12 в течение года развивается ВТЭ; по сравнению приблизительно с 6 случаями среди женщин, применяющих КГК, содержащие левоноргестрел.

В обоих случаях количество ВТЭ за год оказывается меньшим, чем количество, ожидаемое в период беременности или послеродовый период.

ВТЭ может привести к летальному исходу в 1‒2% случаев.

В крайне редких случаях сообщалось о развитии у пациенток, принимающих КГК, тромбозов других сосудов (например, печеночных, мезентериальных, почечных вен и артерий или сосудов сетчатки).

**Факторы риска развития ВТЭ**

Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений при применении КГК может быть значительно выше у женщин при наличии дополнительных факторов риска, в частности, если имеются множественные факторы риска (см. таблицу).

Препарат Виолетта противопоказан женщинам с множественными факторами риска, т.к. данные пациентки относятся к группе высокого риска развития венозного тромбоза. При наличии у женщины более одного фактора риска может сложиться ситуация, при которой риск ВТЭ 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.

**Таблица: Факторы риска развития ВТЭ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Фактор риска** | **Примечание** |
| Ожирение (индекс массы тела (ИМТ) превышает 30 кг/м2) | С повышением ИМТ риск существенно возрастает. Этот фактор риска особенно важно учитывать при наличии других факторов риска. |
| Длительная иммобилизация, обширное оперативное вмешательство, любые оперативные вмешательства на нижних конечностях или в области таза, нейрохирургические операции или обширные травмы.  *Примечание:* временная иммобилизация, включая авиаперелеты продолжительностью свыше 4 часов, также может являться фактором риска развития ВТЭ, в особенности у женщин с дополнительными факторами риска. | В таких ситуациях рекомендуется прекратить применение любых КГК, в случае планового оперативного вмешательства – не менее чем за четыре недели, и не возобновлять его до истечения двух недель после полного восстановления подвижности. Чтобы избежать нежелательной беременности, используют другой метод контрацепции.  В том случае, если прием препарата Виолетта не был прекращен заранее, рассматривают возможность проведения антитромботической терапии. |
| Отягощенный семейный анамнез (случаи ВТЭ у ближайших родственников – братьев, сестер, родителей, особенно в относительно молодом возрасте, т.е. до 50 лет). | При подозрении на наследственную предрасположенность женщина должна быть направлена на консультацию к специалисту до принятия решения о назначении любого КГК. |
| Другие заболевания, ассоциированные с ВТЭ. | Онкологическое заболевание, 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 и тромбофлебита поверхностных вен в развитии или прогрессировании венозного тромбоза.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии во время беременности и, особенно, в первые 6 недель послеродового периода.

**Симптомы ВТЭ (ТГВ и ТЭЛА)**

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

Симптомы ТГВ могут включать:

* односторонний отек ног и/или ступней, или отек вдоль вены ноги;
* боль или болезненность в ноге, которая ощущается только в положении стоя или во время ходьбы;
* повышение температуры пораженной ноги; покраснение или изменение цвета кожи ноги.

Симптомы ТЭЛА могут включать в себя:

* внезапно начавшуюся беспричинную одышку или учащенное дыхание;
* внезапный кашель без очевидной причины, может быть с кровью;
* острую боль в груди;
* выраженную дурноту 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 заболевания (например, инфекционные заболевания дыхательных путей).

Другие признаки тромбоза сосудов могут включать внезапную боль, отек и слабовыраженный цианоз конечности.

В случае развития тромбоза сосудов глаза симптомы могут варьировать от нечеткости зрения (без болевых ощущений) до потери зрения (при прогрессировании). В отдельных случаях при тромбозе сосудов глаз потеря зрения может развиться практически сразу.

**Риск развития АТЭ**

Эпидемиологические исследования показали связь применения КГК с повышенным риском развития артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда) или нарушением мозгового кровообращения (например, ТИА, инсульт). Случаи АТЭ могут иметь летальный исход.

**Факторы риска развития АТЭ**

Риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или нарушений мозгового кровообращения при применении КГК возрастает у женщин с факторами риска (см. таблицу). Препарат Виолетта противопоказан женщинам с одним серьезным фактором риска или множественными факторами риска развития АТЭ, т.к. данные пациентки относятся к группе высокого риска развития артериального тромбоза. 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.

**Таблица: Факторы риска развития АТЭ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Фактор риска** | **Примечание** |
| Возраст | Особенно после 35 лет |
| Курение | Женщинам, принимающим КГК, рекомендуют отказаться от курения. Женщинам старше 35 лет, не отказавшимся от курения, показаны другие методы контрацепции. |
| Артериальная гипертензия |  |
| Ожирение (ИМТ превышает 30 кг/м2) | С повышением ИМТ риск существенно возрастает. Особенно важно для женщин, имеющих дополнительные факторы риска. |
| Отягощенный семейный анамнез (случаи артериальной тромбоэмболии у ближайших родственников – братьев, сестер, родителей, особенно в относительно молодом возрасте, т.е. до 50 лет). | При подозрении на наследственную предрасположенность женщина должна быть направлена на консультацию к специалисту до принятия решения о назначении любого КГК. |
| Мигрень | Повышение частоты или степени тяжести мигрени при применении КГК (что может быть предвестником нарушения мозгового кровообращения) может являться основанием для немедленной отмены препарата. |
| Другие состояния, ассоциированные с нежелательными сосудистыми событиями. | Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, порок сердца, фибрилляция предсердий, дислипопротеинемия и системная красная волчанка. |

**Симптомы АТЭ**

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

Симптомы нарушения мозгового кровообращения могут включать:

* внезапную слабость или онемение лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела;
* внезапные затруднения при ходьбе, головокружение, потерю равновесия или координации;
* внезапно возникшие спутанность сознания, нарушения речи или понимания речи;
* внезапное нарушение зрения в одном или обоих глазах;
* внезапную, выраженную или длительную головную боль без определенной причины;
* потерю сознания или обморок с судорогами или без.

Временный характер симптомов позволяет заподозрить ТИА.

Симптомы инфаркта миокарда (ИМ) могут включать:

* боль, чувство дискомфорта, давление, тяжесть, ощущение стеснения или переполнения в груди, в руке или за грудиной;
* чувство дискомфорта 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 некоторых эпидемиологических исследованиях указывается на увеличение риска развития рака шейки матки у женщин, длительно принимающих КОК (более 5 лет). Однако сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти находки связаны с особенностями полового поведения и другими факторами, например, инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ).

У женщин, принимающих КОК, несколько повышенный относительный риск (ОР=1,24) развития рака молочной железы. Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема КОК. Поскольку рак молочной железы редко встречается у женщин моложе 40 лет, дополнительное число диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КОК в настоящий момент или принимавших эти препараты ранее, невелико по отношению к общему показателю риска развития рака молочной железы. Эти исследования не выявили причинно-следственной связи. Наблюдаемая картина увеличения риска может быть следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, принимающих КОК, биологического действия КОК или сочетания обоих факторов. Рак молочной железы у пациенток, когда-либо принимавших КОК, как правило, диагностируется на более ранней стадии, чем у женщин, никогда их не принимавших.

Прием высокодозированных КОК (0,05 мг этинилэстрадиола) ассоциируется со снижением риска развития рака эндометрия и рака яичников. Применимость данного наблюдения к низкодозированным КОК требует подтверждения.

*Новообразования печени*

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.

*Головные боли*

Возникновение или обострение мигрени, появление необычной, повторяющейся, длительной или сильной головной боли требует немедленного прекращения приема препарата и выяснения причины.

*Другие состояния*

Депрессивное состояние и депрессия являются общеизвестными нежелательными реакциями при применении гормональных контрацептивов. Депрессия может быть серьезной и является широко известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Женщинам следует обратиться к своему врачу в случае возникновения перепадов настроения и появления депрессивных симптомов, в том числе вскоре после начала лечения.

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

Хотя у многих женщин на фоне приема КОК отмечалось небольшое повышение артериального давления (АД), клинически значимые случаи артериальной гипертензии редки. Только в таких редких случаях немедленное прекращение приема КОК оправдано. Если КОК применяются на фоне артериальной гипертензии и наблюдается стойкое или значительное повышение АД, не поддающееся гипотензивной терапии, прием КОК должен быть отменен. Применение КОК может быть продолжено, если на фоне гипотензивной терапии будут достигнуты нормальные значения АД.

Такие состояния, как желтуха и/или зуд, связанный с холестазом, формирование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама, герпес беременных, потеря слуха, связанная с отосклерозом, могут развиваться или ухудшаться как при беременности, так и на фоне приема КОК, но их связь с приемом КОК не доказана.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или усиливать 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 и/или зуд на фоне холестаза, которые впервые возникли во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требуют прекращения приема КОК.

Хотя КОК могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, необходимость изменения режима лечения у пациенток с сахарным диабетом, использующих низкодозированные КОК (<0,05 мг этинилэстрадиола), как правило, отсутствует. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны находиться под тщательным наблюдением в период применения КОК.

Сообщалось об ухудшении течения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

Известны случаи развития хлоазмы, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщинам, со склонностью к развитию хлоазмы, следует избегать длительного пребывания на солнце или воздействия ультрафиолетового излучения в период применения КОК.

*Медицинские осмотры*

Перед началом или возобновлением приема препарата Виолетта следует провести тщательный сбор анамнеза (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Следует измерить АД, провести физикальное обследование, руководствуясь информацией о противопоказаниях и особых указаниях и мерах предосторожности. Важно обратить внимание женщины на риск развития венозного и артериального тромбоза, включая риск при применении препарата Виолетта по сравнению с другими КОК, на симптомы ВТЭ и АТЭ, а также на известные факторы риска и необходимые действия при подозрении на развитие тромбоза.

Необходимо, чтобы женщина внимательно прочла инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата и следовала изложенным в ней рекомендациям. Частота и характер обследований должны основываться на практических рекомендациях, с учетом индивидуальных особенностей каждой женщины.

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

*Снижение эффективности*

Эффективность КОК может быть снижена в случае пропуска таблеток (см. раздел «Рекомендации по применению»), желудочно-кишечных расстройств или при сопутствующем применении других лекарственных препаратов.

*Недостаточный контроль менструального цикла*

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

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует исключить негормональные причины и провести тщательное диагностическое обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности. Может потребоваться диагностическое выскабливание.

У некоторых женщин кровотечение «отмены» может не наступить во время приема таблеток плацебо. Если КОК принимался согласно указаниям, описанным в разделе «Рекомендации по применению», то маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если до первого отсутствия кровотечения «отмены» КОК принимался не в соответствии с инструкцией, или если отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», до продолжения приема КОК следует исключить беременность.

*Повышение активности АЛТ*

В ходе клинических исследований с участием пациентов, получающих терапию вирусного гепатита С (ВГС) лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир, паритапревир, ритонавир и дасабувир в сочетании с рибавирином или без него, повышение активности трансаминаз (АЛТ) более чем в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) достоверно чаще наблюдалось у женщин, принимающих лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол, например, КГК.

*Вспомогательные вещества*

Каждая таблетки препарата содержит 40,118 мг лактозы моногидрата, каждая таблетка плацебо – 37,26 мг лактозы безводной. Пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

Таблетки плацебо содержат желтый «солнечный закат» (Е 110), который может вызывать аллергические реакции.

*Применение в педиатрии*

Безопасность и эффективность комбинированных пероральных контрацептивов были изучены у женщин репродуктивного возраста. Применение таких препаратов до наступления менархе не показано.

*Во время беременности или лактации*

Беременность

Применение препарата Виолетта во время беременности не показано.

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований позволили исключить риск возникновения пороков развития при приеме эстрогенов в качестве монотерапии или в комбинациях на ранних сроках беременности, в отличие от диэтилстильбэстрола.

Кроме того, риски для половой дифференцировки плода (особенно женского пола), описанные для более старых, высоко андрогенных прогестагенов, не относятся к современным прогестагенам (как в данном препарате), которые обладают гораздо меньшими андрогенными свойствами, либо не обладают совсем.

Поэтому, беременность, выявленная во время приема препарата, содержащего эстроген и прогестаген, не требует прерывания.

Повышенный риск ВТЭ в послеродовом периоде должен учитываться при возобновлении применения препарата Виолетта.

Кормление грудью

КОК могут оказывать влияние на лактацию, уменьшая количество и изменяя состав грудного молока. Применение данного препарата не рекомендуется во время грудного вскармливания, поскольку эстроген и прогестаген могут проникать в грудное молоко и оказывать влияние на организм новорожденного.

При необходимости продолжать грудное вскармливание следует применять другие методы контрацепции.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Препарат Виолетта не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

**Рекомендации по применению**

***Режим дозирования***

Таблетки принимают в порядке, указанном на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в день в течение 28 дней подряд (по 1 желтой таблетке препарата в день в течение 24 дней, затем по 1 зеленой таблетке плацебо в день следующие 4 дня) без перерыва между упаковками. Кровотечение «отмены» (менструальноподобное кровотечение) обычно начинается через 2-3 дня после приема последней таблетки, содержащей действующие вещества, и может продолжаться до начала приема таблеток из следующей упаковки.

Как начинать прием препарата Виолетта

*При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивов в предыдущем месяце.*

Прием таблеток следует начинать в первый день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения).

*При переходе с другого гормонального контрацептива (комбинированного перорального контрацептива (КОК), вагинального кольца или трансдермального пластыря)*

Прием препарата Виолетта следует начинать на следующий день после приема последней активной таблетки предыдущего КОК (последней таблетки, содержащей действующие вещества); прием препарата Виолетта не должен начинаться позднее следующего дня после обычного перерыва в приеме таблеток или приема таблеток плацебо предыдущего КОК. При переходе с вагинального кольца или трансдермального пластыря прием препарата Виолетта желательно начинать в день удаления предыдущего средства, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

*При переходе с других препаратов, содержащих только прогестаген («мини-пили», инъекции, имплантаты), или внутриматочной системы (ВМС), высвобождающей прогестаген*

Переход с «мини-пили» возможен в любое время. При использовании имплантата или ВМС – в день их удаления. При применении инъекционных форм – в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. В этих случаях рекомендуется в первые 7 дней приема препарата Виолетта использовать дополнительный барьерный метод контрацепции.

*После аборта (в том числе самопроизвольного) в первом триместре беременности*

Можно начать прием препарата Виолетта немедленно. В этом случае применение дополнительных методов контрацепции не требуется.

*После родов или прерывания беременности (в том числе самопроизвольного аборта) во втором триместре беременности*

Прием препарата Виолетта следует начать на 21 - 28 день после родов или после прерывания беременности во втором триместре. При начале приема в более поздние сроки необходимо применять дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата. При наличии полового контакта до начала приема препарата необходимо исключить беременность перед началом применения КОК или дождаться первой менструации.

О применении в период грудного вскармливания см. раздел «Во время беременности или лактации*».*

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

Если у женщины была рвота или диарея, всасывание может быть неполным, поэтому следует использовать дополнительные методы контрацепции. Если рвота возникла в течение 3-4 часов после приема препарата, необходимо принять дополнительную таблетку как можно раньше, но не позднее чем через 12 часов от обычного времени приема. Если прошло более 12 часов, следует руководствоваться рекомендациями при пропуске таблетки. Если женщина не хочет менять обычный график приема препарата, она должна принять дополнительную таблетку из следующей упаковки.

Если женщина хочет отсрочить день начала менструальноподобного кровотечения, ей следует начать прием препарата Виолеттаиз следующей упаковки, пропустив прием таблеток плацебо. Продолжать прием препарата из новой упаковки возможно так долго, как пожелает женщина (вплоть до окончания активных таблеток во второй упаковке). В этот период могут возникать «прорывные» кровотечения или «мажущие» кровянистые выделения. После приема таблеток плацебо женщина должна возобновить регулярный прием препарата Виолетта.

Для переноса дня начала менструальноподобного кровотечения на другой день недели следует сократить период приема таблеток плацебо на столько дней, на сколько женщина хочет. Чем короче этот интервал, тем выше риск отсутствия кровотечения «отмены» и появления «прорывных» кровотечений и «мажущих» кровянистых выделений во время приема таблеток из второй упаковки (также, как и в случае, когда женщина хотела бы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения).

***Метод и путь введения***

Для приема внутрь.

***Частота применения с указанием времени приема***

Принимают по 1 таблетке в день в течение 28 дней подряд (по 1 желтой таблетке препарата в день в течение 24 дней, затем по 1 зеленой таблетке плацебо в день следующие 4 дня) без перерыва между упаковками.

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

Серьезных нежелательных эффектов в результате приема больших доз КОК не наблюдалось. На основании суммарного опыта применения КОК симптомы, которые могут отмечаться при передозировке активными таблетками: тошнота, рвота и, у молодых девушек, незначительные вагинальные кровотечения.

Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

***Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата***

Эффективность контрацепции может быть снижена, если был пропущен прием таблетки желтого цвета, особенно в начале приема новой упаковки.

Если опоздание в приеме таблетки составляет **менее 12 часов**, контрацептивная защита не снижается. Пропущенную таблетку следует принять сразу, как только женщина вспомнит об этом, и следующую таблетку следует принять в обычное время.

Если опоздание в приеме желтой таблетки составляет **более 12 часов**, контрацептивная защита может быть снижена. При пропуске очередного приема препарата следует руководствоваться следующими двумя основными правилами:

1. Прием таблеток не должен прерываться более чем на 4 дня.

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

В соответствии с указанными выше правилами, рекомендуется следующее:

*Дни 1-7 приема препарата*

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно в течение последующих 7 дней необходимо применять барьерный метод контрацепции (например, презерватив). Если половой контакт произошел в течение предыдущих 7 дней перед пропуском таблетки, необходимо учитывать возможность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе этот пропуск к приему таблеток плацебо, тем выше риск наступления беременности.

*Дни 8-14 приема препарата*

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу же, как только она вспомнит об этом, даже если это означает прием одновременно двух таблеток. Следующую таблетку следует принять в обычное время. При условии, что женщина правильно принимала таблетки в течение 7 дней, предшествующих пропуску первой таблетки, нет необходимости использовать дополнительные методы контрацепции. Если женщина пропустила более чем 1 таблетку, в течение последующих 7 дней необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.

*Дни 15-24 приема препарата*

Риск снижения контрацептивной эффективности возрастает при приближении периода приема таблеток плацебо. Однако при соблюдении схемы приема можно избежать снижения контрацептивной защиты. Если придерживаться одного из следующих вариантов, то нет необходимости использовать дополнительные методы контрацепции при условии правильного приема таблеток на протяжении 7 дней до пропуска первой таблетки. Если это не так, рекомендуется придерживаться первого из следующих вариантов и использовать дополнительные методы контрацепции в течение последующих 7 дней.

1. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие таблетки принимают в обычное время, пока активные таблетки не закончатся. Все 4 таблетки плацебо последнего ряда не принимаются. Прием таблеток из следующей упаковки следует начинать сразу же без перерыва, как только закончатся активные таблетки из текущей упаковки. Вероятно, что у женщины не будет кровотечения «отмены» пока не закончатся таблетки из второй упаковки, но могут наблюдаться «мажущие» кровянистые выделения или «прорывное» кровотечение в дни приема препарата.
2. Можно также прекратить прием таблеток из текущей упаковки. В этом случае необходимо принимать по 1 таблетке плацебо последнего ряда в течение 4 дней, включая дни пропуска таблеток, затем начать прием таблеток из новой упаковки.

Если женщина пропустила прием таблеток и в периоде приема таблеток плацебо у нее отсутствует кровотечение «отмены», необходимо исключить беременность.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)**

*Часто (могут встречаться у 1 из 10 женщин)*

- вагинит, в том числе вагинальный кандидоз,

- перепады настроения, в том числе депрессия,

- нарушение либидо,

- беспокойство,

- вертиго,

- головная боль,

- тошнота,

- рвота,

- боль в животе,

- акне,

- боль в молочных железах,

- болезненность молочных желез,

- выделения из молочных желез,

- дисменорея,

- выделения из влагалища,

- нарушения менструального цикла,

- эктропион,

- задержка жидкости/отеки,

- увеличение/уменьшение массы тела.

*Нечасто (могут встречаться у 1 из 100 женщин)*

- снижение или повышение аппетита,

- дислипидемия (в том числе гипертриглицеридемия),

- артериальная гипертензия,

- мигрень,

- колики в животе,

- вздутие живота,

- сыпь,

- хлоазма (мелазма) с риском персистенции,

- гирсутизм,

- алопеция.

*Редко (могут встречаться у 1 из 1 000 женщин)*

- анафилактические/анафилактоидные реакции, в очень редких случаях крапивница, ангионевротический отек, недостаточность кровообращения, дыхательная недостаточность,

- нарушение толерантности к глюкозе,

- непереносимость контактных линз,

- венозная тромбоэмболия,

- артериальная тромбоэмболия,

- холестатическая желтуха,

- узловатая эритема.

*Очень редко (могут встречаться у 1 из 10 000 женщин)*

- аденома печени,

- гепатоцеллюлярная карцинома,

- ухудшение течения системной красной волчанки,

- ухудшение течения порфирии,

- ухудшение течения хореи,

- неврит зрительного нерва,

- тромбоз сосудов сетчатки,

- панкреатит,

- желчнокаменная болезнь, холестаз,

- многоформная эритема,

- гемолитико-уремический синдром.

Описание отдельных нежелательных реакций

Высокий риск артериальных/венозных тромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные ишемические атаки, венозный тромбоз, тромбоэмболию легочной артерии, был отмечен у женщин, применяющих КОК. Более подробную информацию см. в разделе «Специальные предупреждения».

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов:**

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит:

*активные вещества*: гестодена (микронизированного) 0,060 мг, этинилэстрадиола (микронизированного) 0,015 мг,

*вспомогательные вещества:*

лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (тип 112), полакрилин калия, магния стеарат

*состав пленочной оболочки*

Опадрай II желтый 31K32378:лактозы моногидрат, гипромеллоза (тип 2910), титана диоксид (Е 171), триацетин, хинолиновый желтый (Е 104)

Состав на одну таблетку плацебо:

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, крахмал кукурузный прежелатинизированный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный

*состав пленочной оболочки:*

Опадрай II зеленый 85F21389: спирт поливиниловый, титана диоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, индигокармин (Е 132), хинолиновый желтый (Е 104), железа оксид черный (Е 172), желтый «солнечный закат» (Е 110)

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

*Таблетки препарата*

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, с гравировкой «G43» на одной стороне, гладкие с другой стороны.

*Таблетки плацебо*

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой зеленого цвета, круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, с диаметром около 6 мм.

**Форма выпуска и упаковка**

По 24 таблетки препарата и 4 таблетки плацебо помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и алюминиевой фольги.

Каждую контурную упаковку помещают в саше из ламинированной алюминиевой фольги.

По 1 или 3 контурных ячейковых упаковок в саше вместе с плоским картонным футляром, наклейкой с указанием дней недели и инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

**Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности!

**Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Teл: +361-431-4000, +361-431-4782, +361-431-4985

Факс: +361-431-5944

E-mail: [RA.CISRichter@richter.hu](mailto:RA.CISRichter@richter.hu)

**Держатель регистрационного удостоверения**

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Teл: +361-431-4000, +361-431-4782, +361-431-4985

Факс: +361-431-5944

E-mail: [RA.CISRichter@richter.hu](mailto:RA.CISRichter@richter.hu)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК, г. Алматы, ул. Толе Би 187

E-mail: [info@richter.kz](mailto:info@richter.kz); [pv@richter.kz](mailto:pv@richter.kz) (фармаконадзор)

Телефон: 8-(7272)-58-26-22, 8-(7272)-58-26-23, 8-701-787-47-01