ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДЕНОВЕЛЬ® 30

Склад:
діючі речовини: етинілестрадіол, дісногест;
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить етинілестрадіолу 0,03 мг та дісногесту 2 мг;
допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, мальтодекстрин, магнію стеарат, оболонка біла суміш для плівкового покриття (гіпромелоза, лактози моногідрат, титану діоксид (Е 171), макрогол 4000, натрію цитрат).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору без дефектів покриття.

Фармакотерапевтична група.
Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестогени та естрогени в комбінації. Код АТХ G03A A16.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Усі гормональні методи контрацепції характеризуються дуже низьким показником контрацептивних невдач при застосуванні згідно з інструкцією. Показник контрацептивних невдач може бути вищим, якщо контрацептиви не застосовувати відповідно до інструкції (наприклад, пропуск прийому таблетки).
У процесі клінічних досліджень, було розраховано такий індекс Перля:
- нескоригований індекс Перля: 0,454 (верхній 95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,701);
- скоригований індекс Перля: 0,182 (верхній 95 % ДІ: 0,358).

Деновель® 30 – це комбінований пероральний контрацептив (КПК) з антиандрогенною дією, який складається з етинілестрадіолу та прогестогену дісногесту.
Контрацептивна дія препарату Деновель® 30 базується на взаємодії різних факторів, найважливішими з яких є супресія овуляції і зміна цервікальної секреції.
Дісногест – похідна нортестостерону з афінністю *in vitro* до прогестеронових рецепторів, у 10–30 разів меншою, ніж в інших синтетичних прогестогенів. Дані *in vivo* у тварин свідчать про сильну прогестагенну активність та антиандрогенну активність. Дісногест не проявляє значну андрогенну, мінералокортикоїдну або глюкокортикоїдну активність *in vivo*.
Доза дісногесту, що призводить до пригнічення овуляції, становить 1 мг/добу.
При застосуванні високодозованих КПК (50 мкг етинілестрадіолу) знижується ризик раку ендометрія та яєчників. Чи стосується це низькодозованих КПК, залишається не з'ясованим.

Фармакокінетика.
Етинілестрадіол
Адсорбція. При пероральному прийомі етинілестрадіол швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація у сироватці крові (C_{max}) становить приблизно 67 пкг/мл і досягається упродовж 1,5–4 годин. Протягом всмоктування та першого проходження через печінку етинілестрадіол метаболізується екстенсивно, що призводить до середньої оральної біодоступності приблизно 44 %.
Розподіл. Етинілестрадіол міцно, проте не специфічно зв'язується із сироватковим альбуміном (приблизно 98 %) та індукує збільшення сироваткових концентрацій глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС). Уявний об'єм розподілу етинілестрадіолу становить приблизно 2,8–8,6 л/кг.
Метаболізм. Етинілестрадіол піддається пресистемній кон'югації у слизовій тонкого кишечнику та у печінці. Етинілестрадіол метаболізується головним чином шляхом ароматичного гідроксилювання, проте додатково утворюється велика кількість гідроксильованих і метильованих метаболітів, серед яких існують як вільні метаболіти, так і кон'югати з глюкуронідами і сульфатами. Кліренс становить 2,3–7 мл/хв/кг.
Виведення з організму. Рівень етинілестрадіолу в сироватці крові знижується двофазно з періодами напіввиведення приблизно 1 години і 10–20 годин відповідно. Етинілестрадіол не виводиться з організму у незміненому вигляді, його метаболіти виводяться зі сечею і жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення метаболітів становить приблизно один день.
Стан рівноваги. Стан рівноваги досягається протягом другої половини циклу застосування, коли концентрація етинілестрадіолу в сироватці крові приблизно вдвічі вища порівняно з такою після застосування одноразової дози.
Дісногест.
Всмоктування. Після перорального застосування дісногест швидко і повністю всмоктується. C_{max} досягається упродовж 2,5 години після одноразового перорального прийому препарату і становить 51 нг/мл. Абсолютна біодоступність дісногесту в комбінації з етинілестрадіолом становить приблизно 96 %.
Розподіл. Дісногест зв'язується зі сироватковим альбуміном та не зв'язується з ГЗСС, або глобуліном, що зв'язує кортикоїди (ГЗК). Лише 10 % дісногесту у сироватці крові знаходяться у вигляді вільного стероїду, а 90 % неспецифічно зв'язані з альбуміном. Індуковане етинілестрадіолом підвищення рівня ГЗСС не впливає на зв'язування дісногесту з білками сироватки крові. Уявний об'єм розподілу дісногесту знаходиться у межах від 37 до 45 л.
Метаболізм. Дісногест метаболізується переважно шляхом гідроксилювання та кон'югації з утворенням в основному редукованих неактивних метаболітів. Ці метаболіти дуже швидко виводяться з плазми крові таким чином, що у плазмі крові не спостерігається жодного активного метаболіту, а лише дісногест у незміненому вигляді. Загальний кліренс становить приблизно 3,6 л/годину після одноразового застосування.
Виведення з організму. Рівень дісногесту в сироватці крові знижується з періодом напіввиведення, що становить приблизно 9 годин. Лише незначна кількість дісногесту екскретується нирками у незміненому вигляді. Після застосування пероральної дози 0,1 мг/кг маси тіла співвідношення ниркової екскреції з фекальною становить 3:2. Приблизно 86 % застосованої дози виводиться протягом 6 днів, більша частина, 42 %, виводиться із сечею у перші 24 години.
Стан рівноваги. Фармакокінетика дісногесту не залежить від рівня ГЗСС. При щоденному застосуванні концентрація речовини у сироватці крові зростає у 1,5 раза, досягаючи рівноважного стану через 4 дні застосування.
Дані доклінічних досліджень з безпеки
Доклінічні дослідження етинілестрадіолу та дісногесту виявили очікувані естрогенні та прогестагенні ефекти.
Результати стандартних доклінічних досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні, генотоксичності, канцерогенності та репродуктивної токсичності не вказують на існування будь-якого специфічного ризику для людського організму. Проте слід зауважити, що статеві стероїди можуть спричинити ріст попередньо існуючих певних гормонозалежних тканин та пухлин.

Клінічні характеристики.
Показання.
Оральна контрацепція.
Рішення про призначення Деновель®30 повинно враховувати поточні індивідуальні фактори ризику у жінки, особливо ті, що стосуються венозної тромбоемболії (ВТЕ), і який ризик виникнення ВТЕ при застосуванні Деновель®30 порівняно з іншими комбінованими гормональними контрацептивами (КГК) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Протипоказання.
КПК не слід застосовувати при наявності одного з нижчезазначених станів. Якщо будь-який із цих станів або захворювань виникає вперше під час застосування КПК, прийом препарату слід негайно припинити.
• Наявність факторів ризику виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ):
- венозна тромбоемболія – наявність ВТЕ на даний час (при застосуванні антикоагулянтів) або в анамнезі (наприклад, тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА);
- відома спадкова або набута схильність до ВТЕ, така як резистентність до активованого протеїну С (включаючи мутацію фактора V Ляйдена), дефіцит антитромбіну III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S;
- великі оперативні втручання з тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»);
- високий ризик виникнення ВТЕ через наявність багатьох факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

• Наявність факторів ризику виникнення артеріальної тромбоемболії (АТЕ):
- артеріальна тромбоемболія – наявність АТЕ на даний час, наявність АТЕ в анамнезі (наприклад, інфаркт міокарда) або продромальний стан (наприклад, стенокардія);
- цереброваскулярне захворювання – інсульт на даний час, інсульт в анамнезі або продромальний стан (наприклад, транзиторна ішемічна атака (ТІА);
- відома спадкова або набута схильність до АТЕ, така як гіпергомоцистеїнемія та наявність антитіл до фосфоліпідів (антитіла до кардіоліпінів, вовчаковий антикоагулянт);
- наявність в анамнезі мігрені з вогнищевою неврологічною симптоматикою;
- високий ризик виникнення АТЕ через наявність багатьох факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») або наявність одного з факторів ризику, такого як:
  - цукровий діабет зі судинними симптомами;
  - тяжка гіпертензія;
  - тяжка дисліпопротеїнемія.

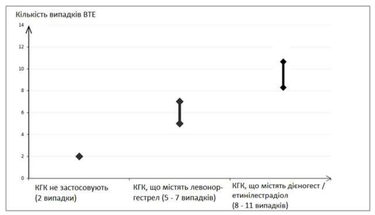
• Панкреатит, у тому числі в анамнезі, якщо він пов'язаний із тяжкою гіпертригліцеридемією.
• Наявність на даний час або в анамнезі тяжкого захворювання печінки, доки показники функції печінки не повернуться до норми.
• Наявність на даний час або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних).
• Відомі або підозрювані злоякісні новоутворення (наприклад, статевих органів або молочних залоз), на які впливають статеві стероїдні гормони.
• Встановлена або підозрювана вагітність.
• Недіагностована вагінальна кровотеча.
• Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять омбітасвір / паритапревір / ритонавір та дазабувір, або з лікарськими засобами, що містять глекапревір / пібрентасвір (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).
• Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Примітка: з метою виявлення можливих видів взаємодії слід ознайомитися з інструкціями для медичного застосування тих лікарських засобів, які приймають одночасно з цим лікарським засобом.
Вплив інших лікарських засобів на лікарський засіб Деновель® 30
Може виникати взаємодія з лікарськими засобами, які індукують активність мікросомальних ферментів, що може спричинити підсилення кліренсу статевих гормонів і призвести до виникнення міжменструальної кровотечі та/або втрати ефективності контрацептиву.
Тактика лікування
Індукцію ферментів можна спостерігати вже через декілька днів лікування. Зазвичай максимальну індукцію ферментів можна спостерігати протягом декількох тижнів. Після припинення медикаментозної терапії індукція ферментів може зберігатися протягом приблизно 4 тижнів.
Короткострокове лікування
Жінки, які приймають лікарські засоби, що індукують ферменти, мають тимчасово використовувати бар'єрний метод або інший метод контрацепції додатково до КПК. Бар'єрний метод слід використовувати протягом усього терміну лікування відповідним лікарським засобом і ще протягом 28 днів після припинення його застосування. Якщо терапія розпочинається у період застосування останніх таблеток КПК з упаковки, то прийом таблеток з наступної упаковки КПК слід почати одразу після завершення прийому з попередньої упаковки без звичної перерви у прийомі таблеток.
Довгострокове лікування
Жінкам, які проходять довгострокове лікування діючими речовинами, що індукують активність ферментів печінки, рекомендується застосовувати інший надійний негормональний метод контрацепції.
Речовина, які підсилюють кліренс КПК (знижують ефективність КПК шляхом індукції ферментів), наприклад:
барбітурати, карбамазепін, фенітоїн, примідон, рифампіцин, а також, можливо, окскарбазепін, топірамат, фелбамат, гризеофульвін і препарати, які містять лікарський засіб рослинного походження звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*).
Речовина з меншим впливом на кліренс КПК
При одночасному введенні з КПК багато комбінацій інгібіторів протеази та ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, призначених для лікування ВІЛ/вірусного гепатиту С, можуть підвищувати або знижувати концентрацію естрогену або прогестину в плазмі крові. У деяких випадках сумарний ефект цих змін може бути клінічно значущим.
Тому для виявлення можливих видів взаємодії та надання будь-яких відповідних рекомендацій слід ознайомитися з інструкцією із застосування супутніх лікарських засобів для лікування ВІЛ/вірусного гепатиту С. При виникненні будь-якого сумніву жінкам, які лікуються інгібітором протеази або ненуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази, слід використовувати додатковий бар'єрний метод контрацепції.
Речовини, які знижують кліренс КПК (інгібітори ферментів)
Клінічна значущість потенційних взаємодій з інгібіторами ферментів залишається невідомою. При одночасному застосуванні сильнодіючих інгібіторів CYP3A4 у плазмі крові може підвищуватися концентрація естрогену або прогестину, або того й іншого. Встановлено, що еторикоксиб у дозах 60-120 мг/добу підвищує концентрацію етинілестрадіолу в плазмі крові в 1,4-1,6 раза, відповідно, при його прийомі одночасно з КГК, який містить 35 мкг етинілестрадіолу.
Вплив лікарського засобу Деновель® 30 на інші лікарські засоби
КПК можуть впливати на метаболізм інших діючих речовин. Відповідно, концентрація у плазмі крові й тканинах може підвищуватися (наприклад, циклоспорин) або знижуватися (наприклад, ламотриґін).
Але на основі даних, одержаних *in vitro*, пригнічення активності ферментів CYP дісногестом є малоймовірним, якщо він застосовується у терапевтичній дозі.
Клінічні дані вказують на те, що етинілестрадіол пригнічує кліренс субстратів CYP1A2, спричиняючи слабке (наприклад, теофілін) або помірне (наприклад, тизанідин) підвищення їх концентрації в плазмі крові.
Інші види взаємодії
Лабораторні аналізи
Застосування протизаплідних стероїдів може впливати на результати деяких лабораторних аналізів, включаючи біохімічні параметри функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, рівень білків (-переносників) у плазмі крові, наприклад, кортикостероїд-зв'язуючого глобуліну та фракцій ліпідів/ліпопротеїнів, параметри обміну вуглеводів і параметри коагуляції та фібринолізу. Зазвичай зміни залишаються у діапазоні нормальних лабораторних значень.
Фармакодинамічні взаємодії
Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять омбітасвір / паритапревір/ ритонавір та дазабувір, з або без рибавірину, або глекапревір / пібрентасвір, може збільшити ризик підвищення рівня аланінаміnotрансферази (АЛТ) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким чином, пацієнти, які приймають Деновель® 30, повинні перейти на альтернативний спосіб контрацепції (наприклад, прогестаген - тільки контрацепція або негормональні методи контрацепції), перш ніж розпочати лікування цією схемою комбінованих лікарських засобів. Застосування Деновель® 30 можна відновити через 2 тижні після закінчення лікування цією схемою комбінованих лікарських засобів.

Особливості застосування.
Попередження
При наявності будь-яких станів або факторів ризику, зазначених нижче, слід обговорити з жінкою доцільність застосування препарату Деновель® 30.
У разі загострення або при перших проявах будь-яких із цих станів або факторів ризику жінкам рекомендується звернутися до лікаря та визначити необхідність припинення застосування Деновель® 30.
У разі підозрюваної або підтвердженої ВТЕ або АТЕ слід припинити застосування КПК. Якщо розпочата антикоагулянтна терапія, слід забезпечити альтернативну адекватну контрацепцію у зв'язку з тератогенним впливом антикоагулянтів (кумарини).
• *Порушення кровообігу*
Ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ)
Застосування будь-яких КПК підвищує ризик розвитку ВТЕ у жінок, які їх застосовують, порівняно з тими, які їх не застосовують. **Препарати, що містять левоноргестрел, норгестимат або норетистерон, асоціюються з найнижчим ризиком розвитку ВТЕ. Застосування інших лікарських засобів, таких як лікарський засіб Деновель® 30, може призводити до підвищення ризику ВТЕ у 1,6 раза. Рішення про застосування препарату, окрім тих, що мають найнижчий ризик розвитку ВТЕ, слід приймати лише після обговорення з жінкою. Слід переконатися, що вона усвідомлює:**
- **ризик розвитку ВТЕ, асоційований із застосуванням Деновель® 30;**
- **ступінь впливу наявних у неї факторів ризику;**
- **що ризик ВТЕ є найвищим протягом першого року застосування КПК. За деякими даними, ризик ВТЕ може зростати при відновленні застосування КПК після перерви у 4 тижні або довше.**

Приблизно у 2 жінок з 10000, які не застосовують КГК і не є вагітними, ВТЕ виникає протягом одного року. Однак для кожної окремої жінки ризик може бути значно вищим, залежно від наявних у неї факторів ризику (див. нижче).
За даними епідеміологічних досліджень у жінок, які застосовують низькодозові (< 50 мкг етинілестрадіолу) КПК, показано, що з 10 000 жінок у 6–12 жінок розвивається ВТЕ протягом 1 року.
Згідно з оцінками, з 10000 жінок, які приймали КГК, що містять левоноргестрел, приблизно у 6[1] жінок ВТЕ виникала протягом одного року.
Оцінюється, що з 10000 жінок, які застосовують КГК із вмістом дісногесту та етинілестрадіолу, ВТЕ виникає приблизно у 8-11[2] упродовж 1 року.
Вказана кількість випадків ВТЕ за рік була меншою, ніж очікують протягом вагітності або у післяпологовий період.
ВТЕ може мати летальні наслідки у 1–2 % випадків.

Кількість випадків ВТЕ на 10000 жінок за один рік



Дуже рідко повідомлялося про виникнення тромбозу в інших кровоносних судинах, наприклад артеріях і венах печінки, нирок, мезентеріальних судинах або судинах сітківки, у жінок, які застосовували КПК.
Фактори ризику виникнення ВТЕ
Ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень у жінок, які застосовують КПК, може бути значно вищим при наявності додаткових факторів ризику, особливо множинних (див. таблицю 1).
Застосування Деновель® 30 протипоказане жінкам із множинними факторами ризику, що може підвищити ризик розвитку венозного тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик розвитку ВТЕ. Якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим, не слід призначати КПК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 1

Фактори ризику виникнення ВТЕ

Фактор ризику	Примітка
Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м²)	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо потребує уваги у разі наявності інших факторів ризику.
Тривала іммобілізація, велике оперативне втручання, будь-яке хірургічне втручання на нижніх кінцівках або органах таза, нейрохірургічні втручання або обширна травма. Примітка: тимчасова іммобілізація, включаючи авіапереліт тривалістю >4 годин, також може бути фактором ризику виникнення ВТЕ, особливо у жінок з наявністю інших факторів ризику.	У таких ситуаціях рекомендується припинити застосування препарату Слід розглянути доцільність антитромботичної терапії, якщо застосуван
Сімейний анамнез (ВТЕ будь-кому кого-небудь із рідних братів чи сестер, або в одного з батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад, до 50 років).	У разі підозри щодо наявності спадкової схильності перед застосуванн
Інші стани, пов'язані з ВТЕ	Рак, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хрон
Збільшення віку	Особливо у пацієнтів віком від 35 років.

Немає єдиної думки щодо можливого впливу варикозу вен та поверхневого тромбофлебіту на настання або розвиток венозного тромбозу.

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

Симптоми ВТЕ (ТГВ і ТЕЛА)
Жінкам слід порадити у разі появи нижчевказаних симптомів негайно звернутися до лікаря та повідомити про те, що вони застосовують КПК.
Симптоми тромбозу глибоких вен (ТГВ) можуть включати:
- однобічний набряк стегна, гомілки та/або стопи або ділянки уздовж вени на нозі;
- біль або підвищену чутливість у нозі, що може відчуватися тільки при стоянні або ходьбі;
- відчуття жару в ураженій нозі; почервоніння або зміну кольору шкіри на нозі.

Симптоми тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) можуть включати:
- раптову задишку нез'ясованої етіології або прискорене дихання;
- раптовий кашель, можливо з кров'ю;
- раптовий біль у грудній клітці;
- сильне запаморочення або порушення рівноваги;
- швидке або нерегулярне серцебиття.

Деякі з цих симптомів (наприклад, задишка, кашель) є неспецифічними або можуть бути неправильно інтерпретовані як більш поширені або менш тяжкі явища (наприклад, інфекції дихальних шляхів).
Інші прояви васкулярної оклюзії можуть включати раптовий біль, набряк та незначне посиніння кінцівки.
При оклюзії судин ока початковою симптоматикою може бути нечіткість зору, яка не супроводжується больовими відчуттями і може прогресувати до втрати зору. Інколи втрата зору розвивається майже миттєво.
Ризик виникнення артеріальної тромбоемболії (АТЕ)
За даними епідеміологічних досліджень застосування будь-яких КПК асоціюється з підвищеним ризиком АТЕ (інфаркт міокарда) або цереброваскулярних подій (наприклад, транзиторна ішемічна атака (ТІА), інсульт). Артеріальні тромбоемболічні явища можуть мати летальні наслідки.
Фактори ризику виникнення АТЕ
При застосуванні КПК ризик розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень або цереброваскулярних подій зростає у жінок із факторами ризику (див. таблицю 2). Застосування препарату Деновель® 30 протипоказане, якщо жінки мають один серйозний або множинні фактори ризику розвитку АТЕ, що можуть підвищити ризик розвитку артеріального тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик. Якщо співвідношення користь/ризик с несприятливим, не слід призначати КПК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 2

Фактори ризику виникнення АТЕ

Фактор ризику	Примітка
Збільшення віку	Особливо у пацієнтів віком від 35 років
Куріння	Жінкам, які застосовують КПК, рекомендується утримуватися від куріння. Жінкам віком від 35 років, які продовжують палити, настійно рекомендується використовувати інший метод контрацепції.
Артеріальна гіпертензія	
Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м²)	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо потребує уваги при наявності у жінок інших факторів ризику.
Сімейний анамнез (АТЕ у кого-небудь із рідних братів чи сестер, або в одного з батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад, до 50 років)	У разі підозри щодо наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КПК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.
Мігрень	Зростання частоти виникнення або тяжкості перебігу мігрені під час застосування КПК (можливі продромальні стани перед розвитком цереброваскулярних подій) може стати причиною негайного припинення застосування КПК.
Інші стани, пов'язані із небажаними реакціями з боку судин.	Цукровий діабет, гіпергомоцистеїнемія, вади клапанів серця, фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія та системний червоний вовчак.

Симптоми АТЕ
Жінкам слід порадити у разі появи таких симптомів негайно звернутися до лікаря та повідомити про те, що вони застосовують КПК.
Симптоми цереброваскулярного розладу можуть включати:
- раптове оніміння або слабкість обличчя, верхньої або нижньої кінцівки, особливо однобічне;
- раптове порушення ходьби, запаморочення, втрату рівноваги або координації;
- раптову сплутаність свідомості, порушення мовлення або розуміння;
- раптове погіршання зору одного або обох очей;
- раптовий, сильний або тривалий головний біль без визначеної причини;
- втрату свідомості або зомління із судомами або без них.

Транзиторний характер симптомів може свідчити про транзиторну ішемічну атаку (ТІА).
Симптоми інфаркту міокарда можуть включати:
- біль, дискомфорт, відчуття важкості, тяжкість, відчуття стиснення або переповнення у грудній клітці, руці або нижче грудини;
- дискомфортне відчуття, що віддає у спину, щелепу, горло, руку, шлунок;
- відчуття переповненого шлунка, порушення травлення або ядуху;
- посилене потовиділення, нудоту, блювання або запаморочення;
- надзвичайну слабкість, тривожний стан або задишку;
- швидке або нерегулярне серцебиття.

Пухлини
Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на додаткове підвищення ризику розвитку раку шийки матки при довготривалому застосуванні КПК, проте це твердження залишається суперечливим, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховують супутні фактори ризику, наприклад статеву поведінку чи наявність папіломавірусної інфекції людини.
Метааналіз на підставі 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику (ВР = 1,24) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КПК. Цей підвищений ризик поступово повертається до рівня базового ризику, пов'язаного з віком жінки, протягом 10 років після закінчення застосування КПК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, які застосовують у даний час або нещодавно застосовували КПК, є незначним щодо загального ризику раку молочної залози.
У поодиноких випадках у жінок, які застосовували КПК, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки, що в окремих випадках призводили до небезпечної для життя внутрішньочеревної кровотечі. У разі виникнення скарг на сильний біль в епігастральній ділянці, збільшення печінки або появи ознак внутрішньочеревної кровотечі при диференційній діагностиці слід враховувати можливість наявності пухлини печінки при застосуванні КПК.
Новоутворення можуть становити загрозу життю або призводити до летального наслідку.
Інші стани
Жінки з гіпертригліцеридемією або з цим порушенням у сімейному анамнезі становлять групу ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КПК.
Хоча повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які приймали КПК, клінічно значуще підвищення артеріального тиску є рідкісним явищем. Проте якщо тривала клінічно виражена артеріальна гіпертензія виникає під час застосування КПК, то слід припинити застосування КПК та лікувати артеріальну гіпертензію. Якщо це доцільно, застосування КПК може бути відновлено після досягнення нормалізації артеріального тиску за допомогою антигіпертензивної терапії. Слід припинити застосування КПК, якщо протягом їх застосування при артеріальній гіпертензії, що була діагностована до прийому КПК, зберігаються стабільно високі цифри артеріального тиску, незважаючи на адекватну антигіпертензивну терапію.
Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань під час вагітності та при застосуванні КПК, але їх взаємозв'язок із застосуванням КПК не є остаточно з'ясованим: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний із холестазом; утворення жовчних конкрементів; порфірія; системний червоний вовчак; гемолітико-уремічний синдром; хорея Сиденгама; герпес вагітних; втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.
У жінок зі спадковою схильністю до ангіоневротичного набряку екзогенні естрогени можуть спричиняти або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.
При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може виникнути необхідність припинення застосування КПК, поки показники функції печінки не повернуться до норми. При рецидиві холестатичної жовтяниці та/або свербежу, пов'язаного з холестазом, що вперше виник під час вагітності або попереднього прийому статевих гормонів, застосування КПК слід припинити.
Хоча КПК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність та толерантність до глюкози, немає даних щодо потреби змінювати терапевтичний режим жінкам із діабетом, які приймають низькодозовані КПК (< 0,05 мг етинілестрадіолу). Проте жінкам, які страждають на цукровий діабет, необхідне ретельне обстеження протягом застосування КПК, особливо на початку їх застосування.
Випадки загострення екдогенної депресії, епілепсії, хвороби Крона та виразкового коліту також спостерігалися під час застосування КПК.
Погіршення настрою та депресія – добре відомі побічні реакції під час застосування гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може бути серйозною, і це – відомий фактор ризику суїцидальної поведінки та суїциду. Жінки повинні звернутися до лікаря у випадку зміни настрою і депресивних симптомів, у тому числі невдовзі після початку лікування.
Іноді може виникати хлоазма, особливо у жінок з хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінки, схильні до виникнення хлоазми, повинні уникати дії прямих сонячних променів або ультрафіолетового опромінювання під час застосування КПК.
Підвищення АЛТ
Під час клінічних випробувань у пацієнтів, які лікувалися від інфекцій гепатиту С (ВГС) за допомогою лікарських засобів, що містять омбітасвір / паритапревір / ритонавір та дазабувір з або без рибавірину, значно підвищився рівень трансаміназ (АЛТ), що перевищував верхню межу норми (ВМН) у 5 разів частіше у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як комбіновані гормональні контрацептиви (КПК). Підвищення рівня АЛТ також спостерігалося при застосуванні противірусних лікарських засобів, що містять глекапревір/пібрентасвір та софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Деновель® 30 містить лактозу та натрій.
Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, загальною недостатністю лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати цей лікарський засіб.
Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.
Медичне обстеження/консультація
Перед початком або відновленням застосування Деновель® 30 рекомендується збір повного медичного анамнезу (включаючи сімейний анамнез) та виключення вагітності. Необхідно виміряти артеріальний тиск та провести медичне обстеження, враховуючи протипоказання (див. розділ «Протипоказання») та застереження (див. розділ «Особливості застосування»). Слід звернути увагу жінки на інформацію щодо венозного та артеріального тромбозу, у тому числі на ризик, пов'язаний із застосуванням препарату Деновель® 30, порівняно з таким при застосуванні інших КПК, а також щодо симптомів ВТЕ та АТЕ, відомих факторів ризику та дій, які необхідно здійснити при підозрі на тромбоз.
Жінкам рекомендується уважно прочитати інструкцію для медичного застосування лікарського засобу та дотримуватися рекомендацій, які містяться в ній. Частота і характер оглядів мають залежати від встановлених протоколів лікування і бути адаптованими до кожної окремої жінки.
Жінок необхідно попередити, що гормональні контрацептиви не захищають від зараження ВІЛ-інфекцією (СНІДом) та будь-якими іншими захворюваннями, що передаються статевим шляхом.
Зниження ефективності
Ефективність КПК може знижуватися у разі пропуску прийому таблеток (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), розладів шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або супутнього застосування інших лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Порушення циклу
При застосуванні всіх КПК можливі нерегулярні кровотечі (кровомазання або проривні кровотечі), особливо протягом перших кількох місяців. Зважаючи на це, оцінку будь-яких нерегулярних кровотеч можна проводити лише після періоду адаптації організму до препарату (зазвичай після 3 циклів прийому таблеток).
Якщо нерегулярні кровотечі зберігаються після періоду адаптації або з'являються після періоду регулярних кровотеч, слід розглянути негормональні причини кровотеч та провести відповідні діагностичні заходи, включаючи обстеження, з метою виключити наявності пухлин або вагітності. До діагностичних заходів можна включити кюретаж.
У деяких жінок може не настати кровотеча відміни під час перерви у застосуванні препарату. У разі застосування КПК відповідно до рекомендацій, вказаних у розділі «Спосіб застосування та дози», вагітність малоймовірна. Проте якщо застосування КПК відбувалося нерегулярно перед першою відсутньою кровотечею відміни або якщо дві кровотечі відміни відсутні, перед продовженням застосування КПК необхідно виключити вагітність.

Застосування у період вагітності або годування грудю.
Препарат протипоказаний у період вагітності.
У разі настання вагітності застосування препарату необхідно негайно припинити.
Результати епідеміологічних досліджень не вказують на підвищення ризику вроджених вад у дітей, матері яких приймали пероральні контрацептиви до вагітності, як і на можливість тератогенної дії при ненавмисному прийомі пероральних контрацептивів на ранніх термінах вагітності.
У дослідженнях на тваринах було виявлено побічні реакції під час вагітності та у період годування грудю. З огляду на ці дані, одержані у дослідженнях на тваринах, не можна виключати побічних реакцій, спричинених дією активних сполук. Але загальний досвід застосування КПК під час вагітності не надав доказів фактичної побічної дії у людини.
Підвищений ризик виникнення ВТЕ у післяпологовий період слід брати до уваги при відновленні прийому препарату Деновель® 30 (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).
КПК можуть впливати на лактацію, оскільки вони можуть зменшувати кількість та змінювати склад грудного молока. Під час застосування КПК невеликі кількості протизаплідних стероїдів та/або їх метаболітів можуть виділятися у молоко. Ці кількості можуть впливати на дитину. Тому препарат Деновель® 30 не рекомендується застосовувати до повного закінчення періоду годування грудю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Дослідження впливу препарату на здатність концентруватися при управлінні транспортними засобами та експлуатації машин і механізмів не проводилися. У осіб, які приймають КПК, впливу КПК на здатність концентруватися при управлінні транспортними засобами та експлуатації машин і механізмів не помічено.

Спосіб застосування та дози.
Для перорального застосування.
Дорування
Як приймати препарат Деновель® 30
Приймати 1 таблетку на добу протягом 21 дня поспіль приблизно в один і той же час, запиваючи при необхідності невеликою кількістю рідини, у порядку, вказаному на блістері. Прийом таблеток з кожної наступної упаковки слід розпочинати після закінчення семиденної перерви у прийомі препарату, протягом якої має відбуватися кровотеча відміни. Зазвичай кровотеча відміни розпочинається на 2–3-й день після застосування останньої таблетки і може не закінчитися до початку застосування таблеток з наступної упаковки.
Як розпочинати прийом Деновель® 30
- *Якщо гормональні контрацептиви у попередній період (минулий місяць) не застосовували*

Прийом таблеток слід розпочинати у перший день природного циклу (тобто у перший день менструальної кровотечі).
- *Перехід з іншого КПК*

Бажано розпочати прийом таблеток препарату Деновель® 30 наступного дня після прийому останньої гормонвмісної таблетки попереднього КПК або після прийому таблеток плацебо попереднього КПК.
- *Перехід з вагінального кільця або трансдермального пластиру*

Слід по можливості розпочинати прийом препарату Деновель® 30 у день видалення вагінального кільця або трансдермального пластиру, але не пізніше дня, коли необхідне наступне застосування цих засобів.
- *Перехід з методу, що базується на застосуванні лише прогестогену («міні-піл», ін'єкції, імпланти) або внутрішньоматкової системи з прогестогеном*

Можна розпочати прийом препарату Деновель® 30 у будь-який день після припинення прийому «міні-піл» (у разі використання імпланта або внутрішньоматкової системи – у день їх видалення, у разі ін'єкції – замість наступної ін'єкції). Однак у всіх випадках рекомендується додатково використовувати негормональний (бар'єрний) метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому препарату.
- *Після аборту в I триместрі вагітності*

Можна починати прийом препарату одразу ж. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.
- *Після пологів або аборту в II триместрі*

Рекомендується розпочинати приймання препарату з 21–28-го дня після пологів або аборту в II триместрі вагітності. При пізнішому початку прийому таблеток рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів застосування таблеток. Проте якщо статевий акт уже відбувся, то перед початком застосування КПК слід виключити вагітність або дочекатися настання першої менструації.
Для жінок, які годують грудю, див. розділ «Застосування у період вагітності або годування грудю».
Що робити у разі пропуску прийому таблетки
Якщо запізнення в прийомі таблетки **не перевищує 12 годин**, протизаплідна дія препарату не знижується. Пропущену таблетку треба прийняти негайно. Наступну таблетку з цієї упаковки необхідно приймати у звичний час.
Якщо запізнення з прийомом таблетки **перевищує 12 годин**, контрацептивна дія може зменшитися. У такому разі можна керуватися двома основними правилами.
1. Перерва у прийомі таблеток ніколи не може становити більше 7 днів.
2. Адекватне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається безперервним прийомом таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього у повсякденному житті слід керуватися нижчеказначеними рекомендаціями:
§1-й тиждень
Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати таблетки у звичний час. Крім того, протягом наступних 7 днів слід використовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив. У разі якщо у попередні 7 днів відбувся статевий акт, слід враховувати можливість настання вагітності. Чим більше таблеток пропущено і чим ближче перерва у прийомі препарату, тим більший ризик вагітності.
§2-й тиждень
Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати таблетки у звичний час. За умови правильного прийому таблеток протягом 7 днів перед пропуском немає необхідності застосування додаткових протизаплідних засобів. Однак при пропуску більше ніж однієї таблетки рекомендується додатково використовувати інші методи контрацепції протягом 7 днів.
§3-й тиждень
Ризик зниження надійності зростає при наближенні семиденного інтервалу у прийомі таблеток. Однак при дотриманні схеми прийому таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися одного з двох нижчеведених варіантів, то не виникне необхідності у використанні додаткових контрацептивних засобів за умови правильного прийому таблеток протягом 7 днів до пропуску. В іншому випадку рекомендується дотримуватися першого з нижчеведених варіантів і використовувати додаткові застережні методи протягом наступних 7 днів.
1. Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти 2 таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати таблетки у звичний час. Таблетки з наступної упаковки слід почати приймати одразу ж після закінчення попередньої, тобто не повинно бути перерви між прийомом таблеток із двох упаковок. Малоймовірно, що у жінки почнеться кровотеча відміни до закінчення прийому таблеток з другої упаковки, хоча під час прийому таблеток можливе кровомазання або проривна кровотеча.
2. Можна також припинити прийом таблеток з поточної упаковки. У такому разі перерва у прийомі препарату повинна становити до 7 днів, включаючи дні пропуску таблеток; прийом таблеток слід почати з наступної упаковки.

Якщо після пропуску у прийомі таблеток відсутня очікувана кровотеча відміни протягом першої звичної перерви у прийомі препарату, то ймовірна вагітність.
Рекомендації у разі розладів з боку шлунково-кишкового тракту
У разі тяжких розладів з боку шлунково-кишкового тракту можливе неповне всмоктування препарату, у такому разі слід використовувати додаткові засоби контрацепції. Якщо блювання почалось упродовж 3–4 годин після прийому препарату, як найшвидше необхідно прийняти нову таблетку. Якщо минуло більше 12 годин, прийнятною є рекомендація, наведена вище у розділі «Спосіб застосування та дози», підпункт «Що робити у разі пропуску прийому таблетки». Якщо жінка не хоче змінювати свій графік застосування таблеток, їй необхідно прийняти додаткову(і) таблетку(и) з наступної упаковки.
Як відтермінувати настання кровотечі відміни
Щоб затримати кровотечу відміни, слід продовжувати приймати таблетки препарату з нової упаковки і не робити перерви у застосуванні препарату. Якщо є бажання, термін прийому можна продовжити аж до закінчення таблеток із другої упаковки. При цьому може статися проривна кровотеча або кровомазання. Регулярне застосування препарату Деновель® 30 відновлюють після звичної семиденної перерви у прийомі таблеток.
Щоб змістити час настання кровотечі відміни на інший день тижня, рекомендується скоротити перерву у прийомі таблеток на стільки днів, на скільки бажано. Чим коротшою буде перерва, тим частіше спостерігається відсутність кровотечі відміни та більший ризик проривної кровотечі або кровомазання протягом прийому таблеток з другої упаковки (як і у разі затримки настання кровотечі відміни).
Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнтів
Пацієнти літнього віку
Не застосовувати. Препарат Деновель® 30 не показаний після настання менопаузи.
Пацієнти з печінковою недостатністю
Препарат Деновель® 30 протипоказаний жінкам із захворюваннями печінки тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»).
Пацієнти з нирковою недостатністю
Препарат Деновель® 30 спеціально не вивчали за участю пацієнток із порушеннями функції нирок. Наявні дані не свідчать про необхідність зміни способу застосування для цієї групи пацієнток.

Діти.
Препарат показаний для застосування тільки після настання менструацій.

Передозування.
Гостра токсичність при комбінованому передозуванні дісногесту та етинілестрадіолу дуже низька. Імовірність виникнення симптомів інтоксикації низька навіть у дітей, які випадково прийняли декілька таблеток. Симптомами, які можуть виникнути в такому випадку, є нудота, блювання та абстинентна кровотеча. Кровотеча відміни може наступити навіть у дівчат до їх менархе, якщо вони випадково приймуть лікарський засіб.
Лікування. Зазвичай специфічне лікування не потрібне. За необхідності слід проводити підтримуючу терапію.

Побічні реакції.
Дані про частоту побічних реакцій на препарат, про виникнення яких повідомлялося у клінічних дослідженнях (N= 4,942) із застосуванням етинілестрадіолу/дісногесту як орального контрацептиву, в узагальненому вигляді наведено у таблиці 3. У межах кожної групи частотності небажані реакції представлено в порядку зменшення ступеня їх тяжкості. Частота визначається таким чином: часті (≥ 1/100 - < 1/10), нечасті (≥ 1/1 000 - < 1/100) і поодинокі (≥ 1/10 000 - < 1/1 000). Перелік додаткових побічних реакцій на препарат, які були виявлені тільки під час постмаркетингового спостереження і частота виникнення яких не піддавалася оцінці, наведено у графі «Частота невідома».

Таблиця 3

Класи систем органів (MedDRA)	Часті	Нечасті	Поодинокі	Частота невідома
Інфекційні процеси та інвазії		вагініт /вульво-вагініт, вагінальний кандидоз або інші грибкові вульвовагінальні інфекції	сальпінгоофорит, інфекції сечовивідних шляхів, цистит, мастит, цервіцит, грибкові інфекції, кандидоз, герпес ротової порожнини, грип, бронхіт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні захворювання	
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)			лейоміома матки, ліпома молочної залози	
З боку системи крові та лімфатичної системи			анемія	
З боку імунної системи			гіперчутливість	
З боку ендокринної системи			вірильний синдром	
Метаболічні порушення та порушення харчування		підвищення апетиту	анорексія	
Психічні розлади		пригнічений настрій	депресія, ментальні розлади, безсоння, розлади сну, агресія	зміна настрою, підвищення лібідо, зниження лібідо
З боку нервової системи	голов-ний біль	запаморочення, мігрень	ішемічний інсульт, порушення мозкового кровообігу, дистонія	
З боку органів зору			сухість слизової оболонки ока, подразнення очей, осцилопсія, порушення зору	не переноси-мість контактних лінз
З боку органів слуху			раптова втрата слуху, дзвін у вухах, вертиго, порушення слуху	
З боку серця			кардіоваскулярні порушення, тахікардія[1]	
З боку судин		гіпертензія, гіпотензія	ВТЕ, АТЕ, ТЕЛА, тромбофлебіт, діастолічна гіпертензія, циркуляторні ортостатичні порушення, припливи, варикозне розширення вен, порушення з боку вен, болючість по ходу вен	
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння			астма, гіпервентиляція	
З боку шлунково-кишкового тракту		біль у черевній порожнині[2], нудота, блювання, діарея	гастрит, ентерит, диспепсія	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		акне, алопеція, висипання[3], свербіж[4]	дерматит алергічний, дерматит атопічний/ нейродерміт, екзема, псоріаз, гіпергідроз, хлоазма, порушення пігментації/ гіперпігментація, себорея, лупа, гірсутизм, захворювання шкіри, шкірні реакції, целюліт, павукоподібний невус	кропив'янка, вузликова еритема, мультиформна еритема
З боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини			біль у спині, дискомфорт у м'язах та кістках, міалгія, біль у кінцівках	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	болю-чість молоч-них залоз[5]	аномальні кровотечі відміни[6], міжменструальні кровотечі[7], збільшення молочних залоз[8], набряк молочних залоз, дисменорея, генітальні/ вагінальні виділення, кіста яєчника, тазовий біль	дисплазія шийки матки, кісти придатків матки, біль у придатках матки, кіста молочної залози, фіброзно-кістозна мастопатія, диспареунія, галакторея, порушення менструального циклу	виділення з молочних залоз
Загальні розлади та порушення у місці введення		підвищена втомлюваність[9]	біль у грудній клітці, периферичні набряки, грипоподібний стан, запалення, пірексія, дратівливість	затримка рідини
Дані обстежень		збільшення маси тіла	підвищення рівня тригліцеридів у крові, гіперхолестеринемія, зниження маси тіла, зміни маси тіла	
Вроджені, сімейні та генетичні порушення			прояви безсимптомної полімастії	

[1] включаючи збільшення частоти серцевих скорочень;
[2] включаючи біль у верхній та нижній частині живота, дискомфорт у черевній порожнині/здуття;
[3] включаючи макулярні висипання;
[4] включаючи генералізований свербіж;
[5] включаючи відчуття дискомфорту та напруженості молочних залоз;
[6] включаючи меноргагію, гіпоменорею, олігоменорею та аменорею;
[7] в тому числі вагінальні кровотечі і метрорагії;
[8] включаючи нагрубання і набухання молочних залоз;
[9] включаючи слабкість і нездужання.
Найбільш підходящий термін MedDRA використано для опису кожної побічної реакції. Синоніми або пов'язані стани не наведені, але мають бути прийняті до уваги.

Опис окремих побічних реакцій
Перелічені нижче серйозні побічні реакції, у жінок, які приймали КПК що розглядаються у розділі «Особливості застосування»:
Пухлини
- Частота діагностування раку молочної залози дуже незначно підвищена серед жінок, які приймають КПК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років виникає рідко, то надлишкова кількість випадків є невеликою порівняно із загальним ризиком виникнення раку молочної залози. Про причинний зв'язок із прийомом КПК невідомо.
- Пухлини печінки.
- Рак шийки матки.

Інші захворювання/стани
- Жінки з гіпертригліцеридемією (підвищений ризик виникнення панкреатиту при прийомі КПК).
- Артеріальна гіпертензія.
- Виникнення або погіршення станів/захворювань, остаточного підтвердження зв'язку яких із прийомом КПК немає: жовтяниця та/або свербіж, пов'язані з холестазом; утворення жовчних каменів; порфірія; системний червоний вовчак; гемолітико-уремічний синдром; мала хорея; герпес вагітних; втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.
- У жінок зі спадковою схильністю до ангіоневротичного набряку екзогенні естрогени можуть спричинити виникнення або загострення симптомів ангіоневротичного набряку.
- Порушення функції печінки.
- Зміни в переносимості глюкози або вплив на периферичну інсулінорезистентність.
- Хвороба Крона, виразковий коліт.
- Хлоазма.

Види взаємодії
Проривні кровотечі та/або неефективність контрацепції може бути спричинена взаємодією інших препаратів (індукторів ферментів) з оральними контрацептивами (дивіться розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Повідомлення про підозрювані побічні реакції
Повідомлення про підозрювані побічні реакції є дуже важливими. Медичним працівникам та пацієнтам слід повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою системи національної звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.
Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка. По 21 таблетці у блістері; по 1 або по 3, або по 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. мібе ГмбХ Арцнаймиттель.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження його діяльності.
Мюнхенерштрассе 15, Брена, Саксонія-Анхальт, 06796, Німеччина.

---

[1] У середньому 5-7 випадків на 10000 жінок-років на основі розрахунку відносного ризику застосування КГК, що містить левоноргестрел, порівняно з таким у жінок, які не отримують КГК (приблизно 2,3-3,6 випадку).
[2] На основі даних мета-аналізу оцінюється, що ризик ВТЕ у жінок, які застосовують КГК із вмістом діногесту та етинілестрадіолу, тричі підвищується порівняно з жінками, які застосовують КГК із вмістом левоноргестрелу (коефіцієнт ризику 1,57 з ризиком від 1,07 до 2,30.