

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом Председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «29» марта 2018 г.  
№ N014226

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

**Евра®**

### **Торговое название**

Евра®

### **Международное непатентованное название**

Нет

### **Лекарственная форма**

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС)

### **Состав**

Один пластырь содержит

*активные вещества* – норэргестромин 6.0 мг и этинилэстрадиол 0.60 мг  
(каждая ТТС в течение 24 ч выделяет 203 мкг НГ и 33,9 мкг ЭЭ),

*вспомогательные вещества*: полиизобутилен/полибутен клей,  
лауриллактат кросповидон, нетканый материал полиэстер,  
поддерживающая пленка, удаляемая защитная пленка.

### **Описание**

Трансдермальная терапевтическая система квадратной формы, с бежевой матовой подложкой, закругленными углами, бесцветным клеевым слоем и прозрачной защитной пленкой.

### **Фармакотерапевтическая группа**

Гормональные контрацептивы для системного использования.  
Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания). Норелгестромин и эстрогены.

Код АТХ G03AA13

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакокинетика**

### *Всасывание*

Равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ) норэргестромина и этинилэстрадиола в сыворотке крови достигается через 48 часов после аппликации пластыря (ТТС) Евра<sup>®</sup>. Стабильный уровень концентрации норэргестромина и этинилэстрадиола в течение 1 недели применения пластыря составляет почти 0.8 нг/мл и 50 нг/мл соответственно. В исследованиях многократных доз концентрации в сыворотке и АUC норэргестромина и этинилэстрадиола были незначительно увеличены по сравнению с 1-й неделей 1 цикла.

Всасывание норэргестромина и этинилэстрадиола после аппликации препарата Евра<sup>®</sup>, были изучены в условиях, встречающихся в спортивно-оздоровительных центрах (сауна, джакузи, беговая дорожка и другие аэробные упражнения) и с холодной водой. Результаты не выявили существенных терапевтических изменений показателей  $C_{ss}$  или АUC норэргестромина по сравнению с нормальными условиями. Небольшое увеличение параметров этинилэстрадиола наблюдалось во время занятия на беговой дорожке и других упражнениях по аэробике; однако, значение  $C_{ss}$  этинилэстрадиола после этих процедур были в пределах нормы. Не было выявлено существенных изменений параметров при воздействии холодной воды. Результаты исследования препарата Евра<sup>®</sup> в отношении длительного использования одного контрацептивного трансдермального пластыря в течение 7 дней и 10 дней показывают, что целевые значения  $C_{ss}$  норэргестромина и этинилэстрадиола сохранялись в течение 3 дней длительного использования Евра<sup>®</sup> (10 дней). Эти данные позволяют предположить, что клиническая эффективность будет поддерживаться, даже если запланированная замена не произойдет в течение 2 полных дней.

### *Распределение*

Норэргестромин и норгестрел (сывороточный метаболит норэргестромина) обладают высокой степенью (>97%) связывания с белками сыворотки крови. Норэргестромин связывается с альбумином, а не с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), в то время как норгестрел связывается преимущественно с глобулинами, связывающими половые гормоны, что ограничивает его биологическую активность. Этинилэстрадиол обладает высокой степенью связывания с сывороточным альбумином.

### *Биотрансформация*

Норэргестромин метаболизируется в печени, с образованием метаболита норгестрела, гидроксированных и конъюгированных метаболитов. Этинилэстрадиол метаболизируется до различных гидроксированных соединений и их глюкуронидных и сульфатных конъюгатов.

### *Выведение*

После удаления пластыря, средний период полувыведения норэргестромина и этинилэстрадиола составляет около 28 и 17 ч соответственно. Метаболиты норэргестромина и этинилэстрадиола выводятся почками и через желудочно-кишечный тракт.

### *Трансдермальные контрацептивы в сравнении с пероральными контрацептивными средствами*

Фармакокинетические профили трансдермальных и пероральных комбинированных гормональных контрацептивов отличаются, и следует соблюдать осторожность при методе прямого сопоставления фармакокинетических параметров.

В сравнительном исследовании Евра® и перорального контрацептива, содержащего норгестимат (предшественник норэргестромина) 250 мкг/этинилэстрадиола 35 мкг значения  $C_{max}$  были в 2 раза выше для норэргестромина и этинилэстрадиола у пациентов, получавших пероральный контрацептив, по сравнению с Евра®, в то время как общая экспозиция ( $AUC$  и  $C_{ss}$ ) была сопоставима у пациентов, использовавших Евра®. Вариабельность между пациентами (% CV) для фармакокинетических параметров доставки норэргестромина и этинилэстрадиола от пластыря (ТТС) Евра® была выше относительно вариабельности, установленной для пероральных контрацептивов.

#### *Влияние возраста, массы тела и площади поверхности тела*

Влияние возраста, массы тела и площади поверхности тела на фармакокинетику норэргестромина и этинилэстрадиола было оценено у 230 здоровых женщин в девяти фармакокинетических исследованиях однократного недельного применения Евра®. Значения  $C_{ss}$  и  $AUC$  норэргестромина и этинилэстрадиола незначительно снижаются с увеличением возраста, массы тела или площади поверхности тела. Однако лишь небольшая часть (10 - 20%) от общей изменчивости фармакокинетики норэргестромина и ЭЭ после применения Евра® может быть связана с любым из перечисленных выше демографических показателей.

#### **Фармакодинамика**

Евра® - контрацептив, предотвращает оплодотворение благодаря механизму подавления гонадотропинов путем эстрогенного и прогестагенного действия этинилэстрадиола и норэргестромина. Основным механизмом действия является подавление овуляции, но изменения цервикальной слизи и эндометрия также могут усиливать эффективность препарата.

Индекс Перла – 0.90.

Частота наступления беременности увеличивается у женщин с массой тела более 90 кг.

#### **Показания к применению**

- контрацепция у женщин

Препарат Евра® предназначен для женщин детородного возраста. Безопасность и эффективность ТТС Евра® установлены только для женщин от 18 до 45 лет.

При назначении препарата Евра® следует учитывать индивидуальные факторы риска для каждой женщины, в частности, риск венозной

тромбоэмболии (ВТЭ) при применении препарата Евра® сопоставим с таковым при приеме других комбинированных гормональных контрацептивов (КГК).

### **Способ применения и дозы**

Для достижения максимального контрацептивного эффекта женщины должны использовать ТТС Евра® в строгом соответствии с указаниями. Инструкции, касающиеся начала применения ТТС Евра®, приведены ниже в разделе "Как начать применение ТТС Евра®".

Одновременно можно использовать только одну ТТС Евра®.

Каждую использованную ТТС Евра® удаляют и сразу же заменяют новой в один и тот же день недели ("день замены") на 8-й и 15-й дни менструального цикла (2-я и 3-я неделя). ТТС Евра® можно менять в любое время дня замены.

В течение 4-й недели, с 22-го по 28-й день цикла, ТТС Евра® не используют.

Новый контрацептивный цикл начинается на следующий день после окончания 4-й недели; следующую ТТС Евра® следует наклеить, даже если менструации не было или она не закончилась.

Ни при каких обстоятельствах перерыв в ношении ТТС Евра® не должен быть больше 7 дней, в противном случае повышается риск наступления беременности. В таких ситуациях на протяжении 7 дней необходимо одновременно использовать барьерный метод контрацепции, так как риск овуляции возрастает с каждым днем превышения рекомендуемой продолжительности периода, свободного от применения ТТС Евра®. В случае полового контакта во время такого увеличенного периода вероятность зачатия весьма высока.

#### *Особые группы пациентов*

##### *Масса тела 90 кг или более*

У женщин с массой тела 90 кг или более эффективность контрацепции может быть снижена.

##### *Применение при нарушениях функции почек*

Препарат не был изучен у пациентов с нарушением функции почек.

Коррекции дозы не требуется, однако, литературные данные указывают на более высокий уровень фракции несвязанного этинилилэстрадиола, поэтому препарат Евра® у этой категории пациентов должен применяться под контролем.

##### *Применение при нарушениях функции печени*

Препарат не был изучен у пациентов с нарушением функции печени.

Препарат противопоказан женщинам с нарушениями функции печени.

##### *Женщины в постменопаузе*

Препарат Евра® не применяется у женщин в постменопаузе и не предназначен для использования в качестве заместительной гормональной терапии.

##### *Применение у детей*

Безопасность и эффективность препарата у детей и подростков до 18 лет не установлена. Нет данных по применению препарата у детей и пременоархиальных подростков.

#### *Способ применения*

ТТС Евра® следует наклеивать на чистую, сухую, интактную и здоровую кожу ягодиц, живота, наружной поверхности верхней части плеча или верхней части туловища с минимальным оволосением, на участках, где она не будет соприкасаться с плотно прилегающей одеждой.

Во избежание возможного раздражения каждую следующую ТТС Евра® необходимо наклеивать на другой участок кожи, это можно делать в пределах одной и той же анатомической области.

Недопустимо применение на область молочных желез, а также на гиперемированные, раздраженные или поврежденные участки кожи.

ТТС Евра® необходимо плотно прижать, чтобы ее края хорошо соприкасались с кожей. Для предотвращения снижения адгезивных свойств, нельзя наносить макияж, кремы, лосьоны, пудры и другие местные средства, на те участки кожи, где ТТС Евра® приклеена или будет приклеена.

Рекомендуется ежедневно осматривать ТТС Евра® для того, чтобы быть уверенной в ее прочном прикреплении.

Не следует отрезать, повреждать или изменять размеры пластыря ТТС Евра®. Нарушение целостности пластыря ТТС Евра® может снижать противозачаточную эффективность.

Использованные ТТС необходимо аккуратно утилизировать в соответствии с инструкциями.

#### **Как начать применение ТТС Евра®**

*Если во время предыдущего менструального цикла женщина не использовала гормональный контрацептив*

Контрацепцию с помощью ТТС Евра® начинают в первый день менструации. Приклеивают к коже одну ТТС Евра® и используют ее всю неделю (7 дней). День приклеивания первой ТТС Евра® (1-й день/день начала) определяет последующие дни замены. День замены будет приходиться на этот же день каждой недели (8-й и 15-й дни цикла). На 22-й день цикла ТТС снимается, и с 22-го по 28-й день цикла женщина не использует ТТС Евра®.

Если женщина начинает применение ТТС Евра® не с первого дня менструации, то следует одновременно использовать барьерные методы контрацепции в течение 7 первых дней первого контрацептивного цикла.

*Если женщина переходит с использования комбинированного перорального контрацептива на использование ТТС Евра®*

ТТС Евра® следует наклеить на кожу в первый день менструации. Если менструация не начинается в течение 5 дней после приема контрацептивной таблетки, то необходимо исключить беременность, прежде чем начинать использование ТТС Евра®.

Если применение Евра® начинается позже первого дня менструации, то в течение 7 дней необходимо одновременно использовать барьерные методы контрацепции.

Если после приема последней контрацептивной таблетки прошло больше 7 дней, то у женщины может возникнуть овуляция, и поэтому она должна проконсультироваться с врачом, прежде чем начинать использовать ТТС Евра®. Половой контакт во время этого увеличенного периода, свободного от приема контрацептивных таблеток может привести к наступлению беременности.

*Если женщина переходит от использования препаратов, содержащих только прогестоген, к использованию ТТС Евра®*

Женщина может в любой день перейти от использования препарата, содержащего только прогестоген (в день удаления имплантанта, в день, когда должна быть сделана очередная инъекция), но в течение первых 7 дней применения ТТС Евра® следует использовать барьерный метод для усиления контрацептивного эффекта.

*После аборта или выкидыша*

После аборта или выкидыша до 20-й недели беременности можно сразу же начинать использование ТТС Евра®, и тогда использовать дополнительный метод контрацепции не требуется. Женщина должна знать, что овуляция может произойти в течение 10 дней после аборта или выкидыша.

После аборта или выкидыша на 20-й неделе беременности или позднее, использование ТТС Евра® можно начинать на 21-й день после аборта или выкидыша, или в первый день первой наступившей менструации (в зависимости от того, что наступит раньше). Частота овуляции на 21-й день после аборта (на 20-й неделе беременности) неизвестна.

*После родов*

Женщины, не кормящие ребенка грудью, должны начинать использование ТТС Евра® не раньше чем через 4 недели после родов. Если женщина начинает применять ТТС Евра® позднее, то в течение первых 7 дней она должна дополнительно использовать барьерный метод контрацепции. Если имело место половое сношение, то необходимо исключить беременность, прежде чем начинать применение ТТС Евра®; или женщина должна дождаться первой менструации.

*При полном или частичном отклеивании ТТС Евра®*

Если ТТС Евра® полностью или частично отклеилась, то в кровь поступает недостаточное количество ее активных ингредиентов.

Даже при частичном отклеивании ТТС Евра®

- менее чем в течение суток (до 24 ч): следует заново приклеить ТТС Евра® на то же место или сразу же заменить ее новой ТТС Евра®. Дополнительные контрацептивы не требуются. Следующую ТТС Евра® необходимо приклеить в обычный "день замены".

- более чем в течение суток (24 ч и дольше), а также если женщина не знает точно, когда ТТС Евра® частично или полностью отклеилась: возможно наступление беременности. Женщина должна сразу же начать новый

цикл, приклеив новую ТТС Евра® и считать этот день первым днем контрацептивного цикла. Барьерные методы контрацепции следует одновременно применять только в первые 7 дней нового цикла.

Не следует пытаться заново приклеить ТТС Евра®, если она потеряла свои адгезивные свойства. Вместо этого необходимо сразу же приклеить новую ТТС Евра®.

Нельзя применять дополнительные липкие ленты или повязки для удержания на месте ТТС Евра®.

*Если пропущены очередные дни замены ТТС Евра®*

В начале любого контрацептивного цикла (1-я неделя/1-й день):

При повышенном риске возникновения беременности женщина должна приклеить первую ТТС Евра® нового цикла сразу же, как только вспомнит об этом. Этот день считается новым "первым днем" и отсчитывается новый "день замены". Барьерную контрацепцию следует одновременно применять в течение первых 7 дней нового цикла. В случае полового контакта во время такого удлиненного периода без использования ТТС Евра® может привести к наступлению беременности.

*В середине цикла (2-я неделя/8-й день или 3-я неделя/15 день):*

- со дня замены прошли одни или двое суток (до 48 ч): женщина должна сразу же приклеить новую ТТС Евра®. Следующую ТТС Евра® необходимо приклеить в обычный "день замены". Если в течение 7 дней, предшествовавших первому пропущенному дню прикрепления ТТС Евра®, женщина правильно использовала ТТС Евра®, то дополнительная контрацепция не требуется;

- со дня замены прошло более двух суток (48 ч и более): существует повышенный риск возникновения беременности. Женщина должна прекратить текущий контрацептивный цикл и сразу же начать новый 4-недельный цикл, приклеив новую ТТС Евра®. Этот день считается новым «первым днем» и отсчитывается новый «день замены». Барьерную контрацепцию следует одновременно применять в течение 7 первых дней нового цикла;

- в конце цикла (4-я неделя/22-й день): если ТТС Евра® не удалена в начале 4-й недели (22-й день), то ее нужно удалить как можно быстрее. Очередной цикл контрацепции должен начаться в обычный "день замены", который является следующим днем после 28-го дня. Дополнительная контрацепция не требуется.

*Изменение дня замены*

Для того, чтобы отложить менструальный период на один цикл, женщина должна применить другой трансдермальный пластырь в начале 4 недели (день 22), таким образом, пропуская период свободный от применения трансдермального пластыря. Возможны прорывные кровотечения или мажущиеся выделения. После 6 последовательных недель применения ТТС должен быть 7-дневный интервал, свободный от применения ТТС. После окончания этого интервала возобновляют регулярное применение препарата.

Если женщина хочет перенести день замены, она должна завершить текущий цикл. Удаление третьей ТТС Евра® должно произойти в обычный день замены. Во время недели, свободной от применения, женщина может выбрать новый день замены, приклеив первую ТТС Евра® следующего цикла в выбранный день. Период, свободный от использования ТТС Евра®, ни в коем случае не должен быть больше 7 дней. Чем короче этот период, тем выше вероятность того, что у женщины не будет очередной менструации, а во время следующего контрацептивного цикла могут возникнуть межменструальное кровотечение или мажущие выделения.

*В случае незначительного раздражения кожи*

Если аппликация ТТС Евра® вызывает раздражение кожи, то можно приклеить новую ТТС на другой участок кожи до следующего дня замены. Одновременно можно использовать только одну ТТС Евра®.

## **Побочные действия**

*Краткое описание профиля безопасности*

Наиболее частыми побочными эффектами, наблюдаемыми в клинических испытаниях, были головная боль (21%), тошнота (16.6%), болезненность молочных желез (15.9%). На фоне применения препарата иногда могут отмечаться нерегулярные кровотечения, болезненность молочных желез, тошнота, особенно в начале терапии, которые обычно уменьшаются после первых трех циклов применения препарата.

*Описание отдельных побочных реакций*

Сообщалось о повышенном риске развития артериальных и венозных тромботических и тромбоэмболических нарушениях, включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные ишемические атаки, венозный тромбоз и тромбоэмболию легочной артерии у женщин, использующих комбинированные гормональные контрацептивы, о которых более детально написано в разделе «Особые указания».

*Табличный перечень побочных действий*

Безопасность препарата оценивалась в трех клинических исследованиях III фазы по оценке эффективности контрацепции у 3 322 сексуально активных женщин. Пациентки получали 6 или 13 циклов контрацепции (Евра® или пероральный контрацептив для сравнения) и, по крайней мере, одну дозу исследуемого лекарственного средства, и предоставили данные по безопасности. В таблице 1 представлены побочные реакции, полученные из клинических исследований и пострегистрационного опыта. Перечисленные далее побочные реакции распределены по частоте возникновения и системно-органным классам (СОК). Категории частоты возникновения определялись по следующему принципу: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ) и частота неизвестна (оценка частоты по имеющимся данным невозможна).



Таблица 1: Частота побочных реакций

<b>Системно-органный класс</b>	<b>Побочная реакция</b>
<b>Частота</b>	
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Часто	(Вульво) вагинальные грибковые инфекции Вагинальный кандидоз
Редко	Гнойничковая сыпь* Пустулы в месте применения
<i>Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)</i>	
Редко	Новообразования печени*† Рак молочной железы *† Рак шейки матки *† Аденома печени*† Лейомиома матки Фиброаденома молочной железы
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Гиперчувствительность
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	
Нечасто	Гиперхолестеринемия Задержка жидкости Повышение аппетита
Редко	Гипергликемия * Инсулинорезистентность*
<i>Нарушения со стороны психики</i>	
Часто	Нарушение настроения, аффективные и тревожные расстройства
Нечасто	Бессонница Снижение либидо
Редко	Гнев* Фрустрация* Повышение либидо
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головная боль
Нечасто	Мигрень

Редко	<p>Головокружение</p> <p>Нарушения мозгового кровообращения**†</p> <p>Кровоизлияние в мозг*†</p> <p>Аномальные вкусовые ощущения*</p>
<i>Нарушения со стороны зрения</i>	
Редко	Непереносимость контактных линз *
<i>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</i>	
Редко	Артериальная тромбоэмболия, (Острый) инфаркт миокарда *†
<i>Сосудистые нарушения</i>	
Нечасто	Гипертония
Редко	<p>Гипертонический криз *</p> <p>Артериальный тромбоз **†</p> <p>Венозный тромбоз**†</p> <p>Тромбоз *†</p> <p>Венозная тромбоэмболия</p>
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Редко	<p>Тромбоз легочной артерии*†</p> <p>Легочная эмболия*</p>
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень часто	Тошнота
Часто	<p>Боль в животе</p> <p>Рвота</p> <p>Диарея</p> <p>Вздутие живота</p>
Редко	Колит*
<i>Гепатобилиарные нарушения</i>	
Редко	<p>Холецистит</p> <p>Желчекаменная болезнь †</p> <p>Поражения печени *</p> <p>Желтуха холестатического происхождения*†</p> <p>Холестаза **†</p>
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	<p>Акне</p> <p>Сыпь</p> <p>Зуд</p> <p>Кожная реакция</p> <p>Раздражение кожи</p>

Нечасто	Алопеция Аллергический дерматит Экзема Светочувствительность Контактный дерматит Крапивница Эритема
Редко	отёк Квинке* Эритема (мультиформная, узловатая)* Хлоазма† Эксфолиативная сыпь* Генерализованный зуд Сыпь (эритематозная, зудящая) Себорейный дерматит*
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Часто	Мышечные спазмы
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Очень часто	Болезненность молочных желез
Часто	Дисменорея Вагинальное кровотечение и нарушение менструального цикла **† Спазм матки Патология молочных желез Выделения из влагалища
Нечасто	Галакторея Предменструальный синдром Вульвовагинальная сухость
Редко	Дисплазия шейки матки* Подавление лактации* Выделения из половых органов
<i>Системные нарушения и осложнения в месте введения</i>	
Часто	Недомогание Усталость Реакции в месте применения (эритема, раздражение, зуд, сыпь)
Нечасто	Генерализованный отек Периферический отек Реакции в месте применения **

Редко	Отек лица* Пастозность* Отек Реакции в месте применения (например, абсцесс, эрозия) Локализованные отеки*
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Часто	Повышение массы тела
Нечасто	Повышение артериального давления Расстройство липидного обмена**
Редко	Снижение уровня глюкозы в крови*† Нарушения уровня глюкозы в крови*†

\* Постмаркетинговые отчеты

\*\* Включает побочные реакции, сообщаемые в клинических исследованиях и посмаркетинговых отчетах

† См. раздел «Особые указания»

### **Противопоказания**

При малейшем проявлении симптомов каких-либо из этих болезней, применение ТТС Евра® должно быть немедленно прекращено.

- наличие или риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ)
  - венозная тромбоэмболия в наличии (на антикоагулянты) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен или легочная эмболия)
  - наследственная или приобретенная предрасположенность к венозной тромбоэмболии (например, резистентность к активированному протеину С (включая фактор V Лейдена), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит пртеина S)
  - обширная операция с длительной иммобилизацией
  - повышенный риск развития венозной тромбоэмболии в результате наличия множественных факторов риска
- наличие или риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЭ)
  - артериальная тромбоэмболия в наличии, в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или продромальная стадия тромбоза (например, стенокардия)
  - цереброваскулярные нарушения - острые нарушения мозгового кровообращения, инсульт в анамнезе или продромальная стадия тромбоза (например, транзиторная ишемическая атака)
  - наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальной тромбоэмболии (например, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные-антитела (антикардиолипиновые-антитела, волчаночный антикоагулянт))
  - мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в анамнезе
  - повышенный риск артериальной тромбоэмболии в результате наличия множественных факторов риска или при наличии одного из перечисленных ниже серьезных факторов риска, таких как:

- сахарный диабет с поражением сосудов
- тяжелая артериальная гипертензия
- тяжелая дислипотеинемия
- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата
- подтвержденный или подозреваемый рак молочной железы
- рак эндометрия и подтвержденные или подозреваемые эстроген-зависимые опухоли
- нарушение функции печени в результате острой или хронической гепатоцеллюлярной болезни
- аденома или карцинома печени
- генитальное кровотечение невыясненной этиологии
- совместное применение с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир

### **Лекарственные взаимодействия**

Примечание: следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению сопутствующих лекарственных средств, для выявления потенциальных взаимодействий.

#### *Фармакодинамические взаимодействия*

Совместное применение с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир с или без рибавирина, может увеличить риск повышение активности АЛТ.

Поэтому женщины, применяющие Евра<sup>®</sup>, должны переключиться на альтернативный метод контрацепции (например, только прогестаген-содержащую контрацепцию или барьерные методы контрацепции) до начала терапии с использованием этих препаратов.

Применение Евра<sup>®</sup> можно возобновить через 2 недели после завершения лечения этим препаратами.

#### *Влияние других лекарственных средств на препарат Евра<sup>®</sup>*

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

Следующие типы взаимодействия были описаны в литературных источниках.

*Вещества, увеличивающие клиренс КГК (ослабляющие эффективность КГК путем индукции ферментов), например:*

Барбитураты, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин, модафинил и препараты для лечения ВИЧ — ритонавир, невирапин, эфавиренз и, возможно, также фелбамат, гризеофульвин, окскарбазепин, топирамат и препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

*Тактика лечения*

Индукция ферментов, как правило, отмечается через несколько дней после начала терапии, максимальная индукция отмечается в течение 10 дней и затем может сохраняться около 4 недель после прекращения терапии.

*Если препараты-индукторы микросомальных ферментов применяются коротким курсом*

Женщинам, которые получают краткосрочное лечение любыми из указанных классов лекарственных средств или отдельных активных веществ, которые индуцируют печеночные ферменты, в дополнение к препарату Евра<sup>®</sup>, рекомендуется временно использовать барьерный метод контрацепции в течение всего периода приема сопутствующих препаратов и еще в течение 28 дней после их отмены.

Если период использования барьерного метода предохранения заканчивается позже, чем 3-х недельный период ношения пластыря, нужно переходить к следующей упаковке без обычного перерыва в ношении ТТС Евра<sup>®</sup>.

*Если препараты-индукторы микросомальных ферментов применяются длительно*

Женщинам, которые получают длительное лечение препаратами-индукторами микросомальных ферментов, рекомендуется рассмотреть использование негормональных методов для обеспечения более надежного контрацептивного эффекта.

*Вещества с различным влиянием на клиренс КГК*

При совместном применении с КГК многие ингибиторы протеаз ВИЧ и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, включая комбинации с ингибиторами вируса гепатита С могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогенов или прогестинов в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо. Поэтому перед применением данных ЛС, следует предварительно изучить характер их возможного взаимодействия с препаратом, и в случае каких-либо сомнений рекомендовать женщине дополнительно использовать барьерные средства контрацепции.

*Ингибирование метаболизма этинилэстрадиола*

Наблюдалось повышение уровня этинилэстрадиола в плазме крови (на 50-60%) при одновременном приеме эторикоксиба с пероральными трехфазными гормональными контрацептивами. Считается, что эторикоксиб повышает уровни этинилэстрадиола за счет подавления активности сульфотрансферазы, таким образом, подавляя метаболизм этинилэстрадиола.

*Влияние препарата Евра<sup>®</sup> на другие лекарственные средства*

Гормональные контрацептивы могут оказывать влияние на метаболизм других лекарственных средств, поэтому их концентрации в плазме крови и тканях могут повышаться (например, циклоспорин). Может возникнуть необходимость в регулировании дозы сопутствующего лекарственного средства.

Ламотриджин: комбинированные гормональные контрацептивы значительно снижают концентрации ламотриджина в плазме крови при одновременном применении, за счет индукции глюкуронизации ламотриджина. Это может снизить терапевтический эффект ламотриджина; может потребоваться коррекция дозы ламотриджина.

#### *Лабораторные анализы*

Применение гормональных контрацептивов может повлиять на результаты некоторых лабораторных анализов, включая биохимические показатели печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, уровня белка в плазме крови, например, кортикостероидсвязывающего глобулина и фракции жиров/липопротеидов, параметры метаболизма углеводов и параметры коагуляции и фибринолиза. Изменения, в общем, остаются в пределах лабораторных норм.

#### **Особые указания**

С осторожностью:

Если у пациентки имеются какие-либо из состояний/факторов риска, указанных ниже, то следует обсудить эти риски с женщиной до назначения препарата. В случае усиления или первого проявления любого из этих состояний или факторов риска женщине следует проконсультироваться с лечащим врачом для принятия решения о дальнейшем применении препарата.

Нет никаких клинических доказательств того, что трансдермальный пластырь в любом аспекте безопаснее, чем комбинированные оральные контрацептивы.

Евра<sup>®</sup> не применяется при беременности.

#### *Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ)*

Применение любых комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) увеличивает риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) по сравнению с женщинами, не применяющими данные препараты. **Лекарственные препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, имеют низкий риск развития венозной тромбоэмболии. Риск развития ВТЭ, ассоциированный с применением других КГК, таких как препарат Евра<sup>®</sup> в 2 раза выше. Решение о назначении любого из КГК, кроме тех, которые имеют низкий риск развития ВТЭ, следует принимать после обсуждения с женщиной. Следует убедиться, что она осознает риск развития ВТЭ, ассоциированный с применением препарата Евра<sup>®</sup>, степень влияния имеющихся у нее факторов риска и тот факт, что риск ВТЭ является самым высоким в течение первого года применения. По некоторым данным риск ВТЭ может возрасти при восстановлении приема КГК после перерыва в 4 недели или дольше.**

Среди женщин, которые не принимают КГК и не беременны, ВТЭ возникает примерно у 2 из 10 000 в течение года. Однако у некоторых

женщин риск может быть значительно выше в зависимости от основных имеющихся у них факторов риска (см. ниже). По оценкам специалистов, в течение года ВТЭ возникает у 6<sup>1</sup> из 10000 женщин, принимающих низкодозированные КГК, содержащие левоноргестрел. Исследования показали, что частота развития ВТЭ у женщин применяющих Евра<sup>®</sup> до 2-х раз выше, чем у женщин, принимающих низкодозированные КГК, содержащие левоноргестрел. Это соответствует примерно 6-12 случаев в год из 10000 женщин, применяющих препарат Евра<sup>®</sup>.

В обоих случаях число ВТЭ в год меньше, чем число ожидаемых ВТЭ во время беременности или в послеродовом периоде.

ВТЭ может привести к летальному исходу (в 1-2% случаев).

У женщин, принимающих комбинированные гормональные контрацептивы, описаны крайне редкие случаи, тромбоза других кровеносных сосудов, например, печеночных, мезентериальных, почечных артерий и вен, центральной вены сетчатки и её ветвей.

<sup>1</sup>В среднем 5-7 случаев на 10000 женщина-лет на основе расчета относительного риска применения КГК, содержащие левоноргестрел, по сравнению с таковым у женщин, которые не получают КГК (около 2.3 – 3.6 случая).

### *Факторы риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ)*

Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений у женщин, принимающих КГК, может значительно увеличиваться при наличии дополнительных факторов риска, особенно если факторы риска множественные (см. таблицу 2). Препарат Евра<sup>®</sup> противопоказан, если у женщины имеются множественные факторы риска ВТЭ. Если у женщины имеется более одного фактора риска, возможно, что степень риска развития тромбоэмболических осложнений будет больше, чем простая сумма индивидуальных факторов, то следует принимать во внимание общий риск развития ВТЭ. Если соотношение пользы и риска окажется отрицательным, назначать п КГК не следует.

**Таблица 2. Факторы риска ВТЭ**

<b>Фактор риска</b>	<b>Комментарий</b>
Ожирение (индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м <sup>2</sup> )	Риск существенно увеличивается при увеличении ИМТ. Этот фактор риска особенно важен у женщин с дополнительными факторами риска.
Длительная иммобилизация, обширное хирургическое вмешательство, любое хирургическое вмешательство на нижних конечностях или в области таза, нейрохирургическая операция или обширная травма	В таких ситуациях рекомендуется прекратить применение пластырей (в случае плановой операции, по крайней мере за 4 недели до ее проведения) и не возобновлять в течение 2 недель после полной ремобилизации. Чтобы избежать нежелательную беременность, следует



Примечание: временная иммобилизация, включая авиаперелет длительностью более 4 ч, также может быть фактором ВТЭ, особенно у женщин с другими факторами риска	использовать другой метод контрацепции. Следует рассмотреть необходимость назначения антитромботической терапии, если применение препарата Евра® не было прекращено заблаговременно.
Отягощенный семейный анамнез (ВТЭ у родных братьев и сестер или родителей, особенно относительно в молодом возрасте)	Если предполагается наследственная предрасположенность, женщину следует направить на консультацию к специалисту, прежде чем принять решение о применении любого КГК.
Другие медицинские состояния, связанные с развитием ВТЭ	Онкологическое заболевание, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хронические заболевания кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.
Возраст	Особенно старше 35 лет

Единого мнения о возможной роли варикозного расширения вен и тромбофлебита поверхностных вен в развитии или прогрессировании венозного тромбоза нет.

Следует учитывать повышенный риск тромбоэмболии в течение первых 6 недель послеродового периода.

*Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА))*

При наличии симптомов ВТЭ женщине следует незамедлительно обратиться за неотложной медицинской помощью и проинформировать врача о том, что она принимает КГК.

Симптомы ТГВ могут включать:

- односторонний отек нижней конечности и/или стопы или вдоль вены на нижней конечности
- боль в нижних конечностях или болезненность при прикосновении, которые могут ощущаться только при стоянии или ходьбе
- повышенную температуру кожи пораженной нижней конечности; покраснение или бледность кожи нижней конечности.

Симптомы ТЭЛА могут включать:

- внезапно возникшую необъяснимую одышку или учащенное дыхание
- внезапный кашель, который может сопровождаться кровохарканьем
- острую боль в груди
- тяжелое предобморочное состояние или тяжелое головокружение
- частое или нерегулярное сердцебиение.

Некоторые из этих симптомов (например, одышка или кашель) являются неспецифичными и могут быть неправильно расценены как проявления более частых и менее тяжелых состояний (например, инфекции дыхательных путей).

Другие признаки окклюзии сосуда могут включать: внезапную боль, отек и легкий цианоз конечности.

При окклюзии сосудов глаз, симптомы могут варьировать от безболезненной нечеткости зрения, которая может прогрессировать, до потери зрения. Иногда потеря зрения может носить острый характер.

#### *Риск артериальной тромбоэмболии (АТЭ)*

Эпидемиологические исследования связывают применение КГК с повышенным риском АТЭ (инфаркт миокарда) или цереброваскулярных нарушений (например, транзиторной ишемической атаки (ТИА), инсульта). Артериальные тромбоэмболические события могут иметь летальный исход.

#### *Факторы риска АТЭ*

Риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или цереброваскулярных нарушений у женщин, принимающих КГК, может значительно увеличиваться при наличии дополнительных факторов риска, особенно если факторы риска множественные (см. таблицу 3). Препарат Евра® противопоказан, если у женщины имеются один серьезный или множественные факторы риска АТЭ. Если у женщины имеется более одного фактора риска, возможно, что степень риска развития тромбоэмболических осложнений будет больше, чем простая сумма индивидуальных факторов, то следует принимать во внимание общий риск развития АТЭ. Если соотношение пользы и риска окажется отрицательным, назначать п КГК не следует.

**Таблица 3. Факторы риска АТЭ**

<b>Фактор риска</b>	<b>Комментарий</b>
Возраст	Особенно старше 35 лет
Курение	Женщине следует рекомендовать не курить, если она хочет принимать КГК. Женщинам старше 35 лет, которые продолжают курить, следует настоятельно рекомендовать использовать другой метод контрацепции.
Артериальная гипертензия	
Ожирение (ИМТ более 30 кг/м <sup>2</sup> )	Риск существенно увеличивается при увеличении ИМТ. Этот фактор риска особенно важен у женщин с дополнительными факторами риска.
Отягощенный семейный анамнез (АТЭ у родных)	Если предполагается наследственная предрасположенность, женщину следует

братьев/сестер или родителей, особенно относительно молодом возрасте, например до 50 лет)	унаправить на консультацию к специалисту впрежде, чем принять решение о применении любого КГК.
Мигрень	Увеличение частоты или тяжести мигрени во время приема КГК (что может быть состоянием, предшествующим развитию цереброваскулярных нарушений) может быть основанием для немедленного прекращения применения препарата.
Другие медицинские состояния, связанные с неблагоприятными сосудистыми событиями	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, заболевания клапанов сердца и мерцательная аритмия, дислипотеинемия и системная красная волчанка.

### *Симптомы АТЭ*

При наличии симптомов АТЭ женщине следует незамедлительно обратиться за неотложной медицинской помощью и проинформировать врача о том, что она принимает КГК.

### Симптомы цереброваскулярных нарушений могут включать:

- внезапное онемение или слабость мышц лица, руки или ноги, особенно одной стороны тела
- внезапные трудности при передвижении, головокружение, потеря равновесия или координации
- внезапную спутанность сознания, проблемы с речью или пониманием
- внезапную одно- или двухстороннюю потерю зрения
- внезапную, тяжелую или длительную головную боль без определенной причины
- потерю сознания или обморок с судорогами или без

Временные симптомы указывают на то, что это транзиторная ишемическая атака (ТИА).

### Симптомы инфаркта миокарда (ИМ) могут включать:

- боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди, в верхней конечности или за грудиной,
- дискомфорт с иррадиацией в спину, шею, челюсть, верхнюю конечность, область эпигастрия
- чувство переполнения желудка, расстройство пищеварения или удушье
- потливость, тошноту, рвоту и головокружение
- чрезвычайную слабость, беспокойство или одышку
- частое или нерегулярное сердцебиение

Женщины, применяющие комбинированные гормональные контрацептивы, должны немедленно обращаться к врачу при возникновении симптомов возможного тромбоза. В случаях подозрения на

тромбоз или подтвержденного тромбоза прием КГК необходимо прекратить. Необходимо подобрать адекватный метод контрацепции вследствие тератогенности антикоагулянтной терапии (кумарины).

#### *Опухоли*

О повышенном риске развития рака шейки матки при длительном применении комбинированных гормональных контрацептивов было сообщено в некоторых эпидемиологических исследованиях, однако его связь с приемом КГК не доказана. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти находки относятся к особенностям полового поведения и другим факторам, типа вируса папилломы человека (HPV).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований продемонстрировал, что имеется несколько повышенный относительный риск (RR=1.24) развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, которые на момент исследования использовали комбинированные гормональные контрацептивы. Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КГК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Рак молочной железы у женщин, принимающих или принимавших в прошлом КГК, обычно выявляется на клинически менее выраженных стадиях, чем у женщин, никогда не принимавших данные препараты. Наблюдаемое повышение риска может быть обусловлено как более ранней диагностикой рака молочной железы у женщин, которые используют КГК, так и биологическим действием КГК или сочетанием обоих факторов.

В редких случаях на фоне применения КГК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких - злокачественных опухолей печени. В отдельных случаях, опухоли печени могут приводить к жизнеугрожающим интраабдоминальным кровотечениям. В случае появления сильных болей в верхней области живота, увеличения печени или признаков интраабдоминального кровотечения у женщин, применяющих Евра<sup>®</sup>, следует учитывать опухоль печени при проведении дифференциального диагноза.

#### *Повышение АЛТ*

Во время клинических исследований у пациентов с вирусным гепатитом С, получавшими лечение лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир с или без рибавирина, повышение активности АЛТ  $\geq 5$  раз от верхнего предела нормы отмечалось значительно чаще у женщин, использующих этинилэстрадиол содержащие препараты, такие как комбинированные гормональные контрацептивы (КГК).

#### *Другие состояния*

- У женщин с массой тела 90 кг или более эффективность контрацепции может быть снижена.
- У женщин с гипертриглицеридемией (или при наличии этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время применения КГК.
- Хотя незначительное повышение артериального давления (АД) было описано у многих женщин, принимающих КГК, клинически значимое повышение показателей АД отмечалось редко. Взаимосвязь между приемом КГК и клинически значимым повышением АД не установлена. Если во время применения КГК у пациенток с артериальной гипертензией, значения АД постоянно повышены или не снижаются при приеме гипотензивных препаратов, применение КГК необходимо прекратить. При необходимости применение КГК может быть продолжено, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.
- Следующие состояния, как было сообщено, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при применении КГК, но их связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестаазом; заболевания желчного пузыря, включая холецистит и желчекаменную болезнь; порфирия; системная красная волчанка; гемолитический уремический синдром; хорей Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом.
- Острые заболевания или обострение хронических заболеваний печени могут потребовать прекращения применения КГК до тех пор, пока показатели функции печени не вернуться в норму. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая отмечалась впервые во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КГК.
- Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения режима дозирования гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, принимающих КГК. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться врачом, особенно в начале применения Евра®.
- Также сообщалось об усилении эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита при применении КГК.
- При применении КГК возможно развитие хлоазмы, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время применения препарата Евра® должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения. Хлоазма бывает не полностью обратимой.

#### *Медицинские осмотры*

Перед началом или возобновлением применения ТТС Евра® необходимо собрать подробный медицинский анамнез (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Следует измерить артериальное давление и

провести физикальное обследование с учетом противопоказаний и предупреждений.

Очень важно обратить внимание женщины на информацию о венозных и артериальных тромбозах, в том числе риск от применения Евра® в сравнении с другими КГК, симптомах ВТЭ и АТЭ, известных факторах риска, а также о том, что делать в случае подозрения на тромбоз.

Женщине нужно напомнить о необходимости внимательно прочитать инструкцию по применению и придерживаться указанных в ней рекомендаций.

Периодичность и содержание обследования должны основываться на существующих нормах медицинской практики с учетом индивидуальных особенностей каждой пациентки.

Женщин следует проинформировать о том, что гормональные контрацептивы не защищают от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других болезней, передаваемых половым путем.

#### *Влияние на менструальный цикл*

При использовании комбинированных гормональных контрацептивов может нарушаться менструальный цикл (мажущие выделения или межменструальные кровотечения), особенно в первые 3 месяца контрацепции. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться после периода адаптации, составляющего приблизительно 3 цикла.

Если межменструальные кровотечения продолжаются или случаются после нескольких нормальных регулярных циклов, в то время как препарат Евра® был использован в соответствии с рекомендуемой схемой, необходимо рассмотреть вопрос о негормональных причинах и провести соответствующие диагностические мероприятия (включая кюретаж) для исключения злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин в период, свободный от применения ТТС Евра® менструация может отсутствовать. Однако, если женщина нарушала указания по применению в период, предшествовавший первой несостоявшейся менструации, или если у нее не было двух менструаций после перерывов использования ТТС, то необходимо исключить беременность, прежде чем продолжить применение ТТС Евра®.

У некоторых женщин отмена гормональных контрацептивов может провоцировать возникновение аменореи или олигоменореи, особенно при их наличии до начала гормональной контрацепции.

#### *Рекомендации по применению и утилизации*

Пластырь должен применяться сразу же после извлечения из защитной упаковки. Для предотвращения нарушения адгезионных свойств трансдермального пластыря на кожу области, где применяется ТТС или где он будет применен в ближайшее время, не следует наносить макияж, кремы, лосьоны, пудры или другие продукты для местного применения.

После использования трансдермальный пластырь еще содержит значительные количества активных ингредиентов. Оставшиеся

гормональные активные ингредиенты трансдермальных пластырей могут иметь отрицательные последствия при попадании в водную среду. Таким образом, использованный трансдермальный пластырь следует утилизировать надлежащим образом. После снятия ТТС с кожи отделяют специальную липкую пленку с наружной стороны пакетика. Помещают ТТС в пакетик так, чтобы ее липкая сторона была обращена к окрашенной зоне на пакетике, и слегка прижимают для заклеивания. Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями. Использованные ТТС нельзя бросать в унитаз или в канализацию.

### *Беременность и период лактации*

#### Беременность

Евра® нельзя применять во время беременности.

По данным эпидемиологических исследований не выявлено увеличения вероятности пороков развития у детей, рожденных у женщин, принимавших гормональные противозачаточные средства до беременности. Большинство последних исследований не выявило тератогенного эффекта, когда комбинированные пероральные контрацептивы принимались по неосторожности в ранние сроки беременности. Ограниченные данные по применению препарата Евра® беременными женщинами, не дают возможности сделать вывод о его безопасности приема во время беременности. Общий опыт применения комбинированных пероральных контрацептивов в период беременности не показал никаких признаков побочных эффектов у человека.

Если беременность возникла во время применения пластыря Евра®, применение препарата следует немедленно прекратить.

Следует учитывать повышенный риск развития ВТЭ в послеродовом периоде при принятии решения о возобновлении применения пластыря Евра®.

#### Период лактации

Применение комбинированных гормональных контрацептивов в период лактации может негативно повлиять на количество и качество грудного молока. Именно поэтому кормящим женщинам, не следует применять пластырь (ТТС) Евра® до завершения периода кормления грудью.

#### *Фертильность*

После отмены препарата Евра® может наблюдаться задержка оплодотворения

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

Пластыри (ТТС) Евра® не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортным средством или другими механизмами.

### **Передозировка**

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось после случайного приема внутрь больших доз пероральных контрацептивов.

*Симптомы:* тошнота, рвота, влагалищные кровотечения.

*Лечение:* следует удалить ТТС и проводить симптоматическую терапию.

#### **Форма выпуска и упаковка**

По 1 ТТС помещают в пакетик из ламинированной бумаги, полиэтилена низкой плотности и алюминиевой фольги.

По 3 пакетика вкладывают в прозрачный пакетик из полимерной пленки.

По 3, 9 или 18 трансдермальных систем помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре от 25°C до 30°C.

Хранить в оригинальной упаковке.

Не хранить в холодильнике или морозильнике.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### **Срок хранения**

2 года

Не применять по окончании срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

#### **Производитель**

ЛТС Ломанн-терапевтические системы АГ,  
Д-56626, Андернах, Германия.

#### **Упаковщик**

Янссен Фармацевтика Н.В., Бирс, Бельгия

#### **Владелец Регистрационного удостоверения**

ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, Россия.

*Адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:*

филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: [DrugSafetyKZ@its.jnj.com](mailto:DrugSafetyKZ@its.jnj.com)