

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**МІДІАНА**  
**(MIDIANA)**

**Склад:**

*діючі речовини:* дроспіренон, етинілестрадіол;

1 таблетка містить 3 мг дроспіренону, 0,03 мг етинілестрадіолу;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, повідон К-25, магнію стеарат;

*оболонка:* Опадрі ІІ білий (спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол, тальк, лецитин (соєвий)).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Гормональні контрацептиви для системного застосування. Код АТС G03A A12.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Пероральна контрацепція з додатковими перевагами, особливо для жінок з такими гормонозалежними симптомами затримки рідини, як набряклість або збільшення маси тіла, а також для жінок з акне і себореєю.

**Протипоказання.**

Комбіновані пероральні контрацептиви (КПК) не повинні застосовуватися за наявності одного з нижчезазначених станів або захворювань. У разі, якщо будь-який із цих станів або захворювань виникає вперше під час застосування КПК, прийом препарату слід негайно припинити.

- наявність або вказівка в анамнезі на венозні тромбоемболічні захворювання (наприклад, тромбоз глибоких вен, легенева емболія);
- наявність або вказівка в анамнезі на артеріальні тромбоемболічні захворювання (інфаркт міокарда) або продромальний симптом тромбозу (наприклад, транзиторне порушення мозкового кровообігу, стенокардія);
- наявність або вказівка в анамнезі на цереброваскулярні захворювання;
- наявність тяжких або множинних факторів ризику щодо венозного або артеріального тромбозу: цукровий діабет з ураженням судин, виражена артеріальна гіпертензія, виражена дисліпопротеїнемія;
- спадкова або набута схильність до венозних або артеріальних тромбозів, така як резистентність до аргоноплазмової коагуляції (АПК), недостатність антитромбіну-III, недостатність протеїну С, недостатність протеїну S, гіпергомоцистеїнемія і антифосфоліпідні антитіла (антитіла до кардіоліпіну, вовчаковий антикоагулянт);
- панкреатит, у тому числі в анамнезі, якщо відзначалася виражена гіпертригліцеридемія;
- наявність або вказівка в анамнезі тяжких захворювань печінки, доки показники функції печінки не повернуться до нормальних значень;
- ниркова недостатність тяжкого ступеня або гостра ниркова недостатність;
- наявність або вказівка в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних);
- відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), які є залежними від статевих гормонів;
- вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології;
- відома вагітність або підозра на вагітність;
- мігрень з локальними неврологічними симптомами в анамнезі;
- підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.

**Спосіб застосування та дози.**

Таблетки необхідно приймати щодня приблизно в один і той же час, за необхідності запиваючи невеликою кількістю рідини, в послідовності, зазначеній на блістерній упаковці. Необхідно приймати по 1 таблетці на добу протягом 21 дня поспіль. Кожна наступна упаковка повинна починатися після 7-денної перерви в прийомі таблеток, протягом якого зазвичай настає менструальноподібна кровотеча. Вона

зазвичай починається через 2-3 дні після прийому останньої таблетки і може не закінчитися до початку приймання наступної упаковки.

*Якщо гормональні контрацептиви в попередній період (минулий місяць) не застосовувалися* Прийом таблеток слід починати в перший день природного циклу жінки (тобто в перший день менструальної кровотечі).

*Перехід з іншого комбінованого гормонального контрацептиву (таблетки, вагінальне кільце або трансдермальний пластир).* Бажано, щоб жінка почала прийом таблеток *Мідіана* на наступний день після прийому останньої активної таблетки попереднього КПК; у таких випадках прийом *Мідіани* не повинен починатися пізніше наступного дня після звичної перерви у прийомі таблеток або прийому неактивних таблеток попереднього протизаплідного засобу. При переході з вагінального кільця або трансдермального пластиру прийом *Мідіани* бажано починати в день видалення попереднього засобу; у таких випадках прийом *Мідіани* повинен розпочинатися не пізніше запланованої процедури переходу.

*Перехід з методу, який базується на застосуванні лише прогестогену ("міні-пілі", ін'єкції, імпланти) або внутрішньоматкової системи з прогестагеном.* Жінка може розпочати приймати препарат *Мідіана* в будь-який день після припинення прийому "міні-пілі" (у разі імпланту або внутрішньоматкової системи - в день їх видалення, у випадку ін'єкції - замість наступної ін'єкції). Однак у всіх випадках рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому препарату.

*Після абортів в першому триместрі вагітності.* Приймання препарату слід розпочати негайно в той же день після операції. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

*Після пологів або абортів у другому триместрі вагітності.* У випадку годування груддю див. розділ «Застосування в період вагітності або годування груддю».

Жінкам необхідно рекомендувати розпочинати прийом препарату *Мідіана* з 21-28-го дня після пологів або абортів у другому триместрі вагітності. Якщо жінка пізніше починає прийом таблеток, слід рекомендувати додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому таблеток.

Однак, якщо статевий акт уже відбувся, то перед початком застосування КПК слід виключити можливу вагітність або жінці слід дочекатися першої менструації.

*Пропуск прийому таблетки.*

Якщо запізнення в прийманні таблетки **не перевищує 12 годин**, протизаплідна дія препарату не знижується. Пропущену таблетку треба прийняти одразу, як тільки це з'ясувалося. Наступну таблетку з цієї упаковки слід приймати у звичний час. Якщо запізнення з прийомом забутої таблетки **перевищує 12 годин**, контрацептивний захист може знизитися. В такому випадку необхідно керуватися двома основними правилами:

1. Перерва у прийманні 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 в повсякденному житті слід керуватися наступними рекомендаціями:

*1-й тиждень*

Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичайний 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 прийманні препарату, тим вище ризик вагітності.

*2-й тиждень*

Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичайний час. За умови, що жінка правильно приймала таблетки протягом 7 днів перед пропуском, немає необхідності застосовувати додаткові протизаплідні засоби. В іншому разі або при пропуску більше однієї таблетки рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом 7 днів.

*3-й тиждень*

Вірогідність зниження контрацептивного ефекту значна через майбутню перерву прийому таблеток у 7 днів. Однак при дотриманні схеми прийому таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися одного з наступних варіантів, то не виникне необхідності застосовувати додаткові контрацептивні засоби за умови правильного приймання таблеток протягом 7 днів до пропуску.

В іншому випадку рекомендується дотримуватися першого з наступних варіантів і використовувати додаткові методи протягом наступних 7 днів.

1. Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичайний час. Таблетки з нової упаковки слід почати приймати відразу ж після закінчення попередньої, тобто не повинно бути перерви між прийомом таблеток з обох упаковок. Малоімовірно, що у жінки розпочнеться менструальноподібна кровотеча до закінчення прийому таблеток з другої упаковки, хоча при прийомі таблеток можуть спостерігатися мажучі кров'яністі виділення або проривна кровотеча.

2. Жінці можна також порадижити припинити прийом таблеток з поточної упаковки. У другому випадку перерва в прийомі препарату повинна становити 7 днів, включаючи дні пропуску таблеток; прийом таблеток слід почати з наступної упаковки.

Якщо жінка пропустила приймання таблеток і у неї відсутня менструальноподібна кровотеча під час першої звичайної перерви у прийманні препарату, слід розглянути ймовірність вагітності.

*Рекомендації у випадку порушень з боку шлунково-кишкового тракту*

У разі тяжких порушень з боку шлунково-кишкового тракту (блювання, діарея) можливе неповне всмоктування препарату; у такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції.

Якщо протягом 3-4 годин після прийому таблетки сталося блювання, необхідно якомога швидше прийняти нову таблетку, що заміняє попередню. Нову таблетку необхідно прийняти впродовж 12 годин після звичайного часу прийому. Якщо пройшло більше 12 годин, необхідно дотримуватися правил прийому препарату, зазначених у розділі «Пропуск прийому таблетки». Якщо жінка не хоче змінювати свою звичайну схему прийому препарату, їй необхідно прийняти додаткову таблетку(и) з іншої упаковки.

*Як змінити час виникнення кровотечі «відміни».* Щоб затримати день початку менструації, жінці слід продовжувати приймати таблетки *Мідіана* з нової упаковки і не робити перерви в прийомі препарату. При бажанні термін прийому можна продовжити аж до закінчення другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або мажучі кров'яністі виділення. Звичайний прийом препарату *Мідіана* відновлюється після 7-денної перерви у прийомі таблеток.

Щоб змістити час настання менструації на інший день тижня, рекомендується скоротити перерву в прийомі таблеток на стільки днів, на скільки бажано. Слід зазначити, що чим коротшою буде перерва, тим частіше спостерігається відсутність менструальноподібної кровотечі та проривної кровотечі або мажучих кров'янистих виділень протягом прийому таблеток з другої упаковки (як у випадку затримки настання менструації).

### **Побічні реакції.**

Найсерйозніші побічні ефекти, пов'язані із застосуванням КПК, описані в розділі «Особливості застосування».

Під час одночасного застосування дроспіренону і етинілестрадіолу повідомлялося про наступні побічні реакції:

<b>Система органів</b>	<b>Частота появи</b>		
	<i>Поширені</i> ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )	<i>Непоширені</i> ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )	<i>Рідко поширені</i> ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ )
<b>З боку нервової системи</b>	Головний біль, депресивний стан	Зміна лібідо	
<b>З боку органа слуху</b>			Зниження слуху
<b>З боку шлунково-кишкового тракту</b>	Нудота, абдомінальний біль	Блювання, діарея	

<b>З боку шкіри та підшкірної клітковини</b>		Акне, екзема, свербіж	Вузликоса еритема, ексудативна мультиформна еритема
<b>З боку ендокринної системи</b>	Порушення менструального циклу, міжменструальні кровотечі, біль у грудях		Виділення з молочних залоз
<b>Судинні розлади</b>	Мігрень	Артеріальна гіпертензія, гіпотензія	Тромбоемболія
<b>Загальні розлади</b>		Затримка рідини в організмі, зміна маси тіла	
<b>З боку імунної системи</b>			Астма
<b>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</b>	Зміни вагінальної секреції, кандидоз піхви	Вагініт	
<b>З боку органа зору</b>			Непереносимість контактних лінз

Наступні серйозні побічні реакції були зареєстровані у жінок, які приймають протизаплідні засоби, описані в розділі «*Особливості застосування*»:

- венозні й артеріальні тромбоемболічні розлади;
- артеріальна гіпертензія;
- пухлини печінки;
- поява або погіршення станів, зв'язок яких з прийомом пероральних контрацептивів не доведений: хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, епілепсія, мігрень, ендометріоз, міома матки, порфірія, системний червоний вовчак, герпес вагітних, хорея Сиденгама, гемолітичний уремичний синдром, холестатична жовтяниця;
- хлоазми;
- гострі або хронічні порушення функції печінки можуть потребувати скасування пероральних контрацептивів до нормалізації лабораторних маркерів функції печінки;
- у жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть викликати або посилити симптоми ангіоневротичного набряку.

Частота діагностики раку молочної залози серед жінок, які приймають пероральні контрацептиви, незначно підвищена. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, підвищення є невеликим порівняно із загальним ризиком розвитку раку молочної залози. Причинно-наслідковий зв'язок з прийомом пероральних контрацептивів не доведений. Докладну інформацію див. у розділах «*Протипоказання*» і «*Особливості застосування*».

### ***Передозування.***

Дотепер немає жодних даних про комбіноване передозування дроспіренону й етинілестрадіолу. На підставі загальних даних про застосування КПК виділяють такі симптоми, які можуть спостерігатися при передозуванні: нудота, блювання, а в молодих дівчат - незначна кровотеча з піхви. Ніяких антидотів не існує, лікування повинно бути симптоматичним.

### ***Застосування в період вагітності або годування груддю.***

Препарат протипоказаний для застосування під час вагітності. У разі настання вагітності під час прийому *Мідіани* прийом препарату необхідно припинити. Однак результати епідеміологічних досліджень не вказують на підвищення ризику появи вроджених вад у дітей, народжених від жінок, що приймали пероральні контрацептиви до вагітності, так само як і на існування тератогенної дії при ненавмисному прийомі пероральних контрацептивів на ранніх термінах вагітності. Такі дослідження з препаратом *Мідіана*

не проводилися.

Гормональні протизаплідні засоби можуть знижувати вироблення молока та його склад, а також у невеликій кількості проникають у материнське молоко, тому прийом цих препаратів під час годування груддю протипоказаний.

**Діти.** Препарат не призначений для прийому дітьми.

**Особливості застосування.** За наявності будь-якого із зазначених нижче станів/факторів ризику слід ретельно зважувати потенційний ризик та очікувану користь від застосування КПК в кожному індивідуальному випадку і обговорити його з жінкою до того, як вона вирішить почати прийом препарату. При загостренні, посиленні або першому виникненні будь-якого із зазначених нижче станів або факторів ризику жінці рекомендується звернутися до лікаря, який може прийняти рішення про необхідність відміни препарату.

*Порушення системи кровообігу.*

Частота венозних та артеріальних тромботичних і тромбоемболічних захворювань у жінок без факторів ризику, які приймали КПК з низькою дозою естрогенів (менше 50 мкг етинілестрадіолу), такі як *Мідіана*, становить приблизно від 20 випадків на 100 000 жінок на рік до 40 випадків на 100 000 жінок на рік. Це порівнянно з цифрами від 5 до 10 випадків на 100 000 жінок, що не застосовують контрацептиви, і 60 випадків на 100 000 вагітностей.

Застосування будь-яких КПК пов'язано зі збільшеним ризиком венозної тромбоемболії. Додатковий ризик виникнення венозної тромбоемболії максимальний протягом першого року застосування комбінованого протизаплідного засобу. Венозна тромбоемболія призводить до летального результату в 1-2 % випадків. Був виявлений зв'язок між застосуванням КПК і збільшенням ризику тромбоемболії артерій.

Описані надзвичайно рідкісні випадки тромбозу інших кровоносних судин, наприклад, артерій і вен печінки, нирок, мезентеріальних судин, судин головного мозку або сітківки у жінок, які застосовують комбіновані протизаплідні засоби. Зв'язок із застосуванням КПК не доведений.

Симптомами венозних або артеріальних тромботичних/тромбоемболічних або цереброваскулярних явищ можуть бути:

- односторонній біль у нижніх кінцівках або їх набряк;
- раптовий сильний біль у грудях з або без іррадіації в ліву руку;
- раптова задишка;
- кашель, що раптово почався;
- будь-який незвичний, сильний, тривалий головний біль;
- раптова часткова або повна втрата зору;
- диплопія;
- порушення мовлення або афазія;
- запаморочення;
- втрата свідомості з парціальним епілептичним нападом або без нього;
- слабкість або дуже виражене раптове оніміння одного боку або однієї частини тіла;
- порушення моторики;
- «гострий» живіт.

Фактори, що підвищують ризик виникнення венозних або артеріальних тромботичних/тромбоемболічних явищ:

- вік;
- сімейний анамнез (венозна або артеріальна тромбоемболія близьких родичів у відносно ранньому віці). Якщо передбачається спадкова схильність, жінці потрібна консультація фахівця перед призначенням КПК;
- тривала іммобілізація, радикальні хірургічні втручання, будь-які хірургічні операції на нижніх кінцівках, значні травми. У цих випадках рекомендується припинити застосування препарату (при планових операціях не менше ніж за чотири тижні до її проведення) і не відновлювати його прийом раніше 2 тижнів після закінчення ремобілізації.

Додатково можливе призначення антитромботичної терапії, якщо прийом таблеток не був припинений у рекомендований термін;

- ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м<sup>2</sup>);

- немає єдиної думки щодо можливої ролі варикозних вен і поверхневого тромбофлебиту у розвитку венозної тромбоемболії;
- куріння (у поєднанні з інтенсивним курінням і підвищенням віку ризик зростає, особливо у жінок старше 35 років);
- дисліпопротеїнемія;
- артеріальна гіпертензія;
- мігрень;
- захворювання клапанів серця;
- фібриляція передсердь.

Наявність одного із серйозних факторів ризику або множинних факторів ризику захворювання артерій або вен може бути протипоказанням. Жінки, які застосовують КПК, повинні негайно звертатися до лікаря при виникненні симптомів можливого тромбозу. У випадках підозри на тромбоз або при підтвердженому тромбозі прийом КПК необхідно припинити. Необхідно підібрати адекватний метод контрацепції внаслідок тератогенності антикоагулянтної терапії (кумарини).

Необхідно враховувати підвищення ризику розвитку тромбоемболії у післяпологовому періоді.

До інших захворювань, які можуть бути пов'язані з серйозними циркуляторними розладами, належать: цукровий діабет, системний червоний вовчак; гемолітичний уремичний синдром, хронічне запальне захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.

Збільшення частоти і тяжкості мігрені або її загострення під час застосування КПК (що може бути продромальним симптомом порушення мозкового кровообігу) може потребувати термінового припинення застосування КПК.

#### *Пухлини.*

Найважливішим фактором ризику розвитку раку шийки матки є інфікування вірусом папіломи людини.

Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на додаткове підвищення ризику розвитку раку шийки матки при тривалому застосуванні КПК, проте це твердження все ще суперечливе, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховують супутні фактори ризику, наприклад, взяття мазка з шийки матки та статеву поведінку, включаючи використання бар'єрних методів контрацепції. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, що застосовують у даний час або нещодавно застосовували КПК, є незначним щодо загального ризику раку молочної залози. Результати досліджень не підтверджують доведений причинно-наслідковий зв'язок. Підвищення ризику може бути обумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, що застосовують КПК, так і біологічною дією КПК або поєднанням обох факторів. Відзначено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які коли-небудь приймали КПК, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не приймав КПК.

У рідкісних випадках у жінок, які застосовують КПК, спостерігалися доброякісні, а ще рідше - злоякісні пухлини печінки. В окремих випадках ці пухлини викликали небезпечну для життя внутрішньочеревну кровотечу. У разі виникнення скарг на сильний біль в епігастральній ділянці, збільшення печінки або ознаки внутрішньочеревної кровотечі при диференціальній діагностиці слід враховувати можливість наявності пухлини печінки у жінок, які приймають КПК.

#### *Інші стани.*

У пацієток з нирковою недостатністю може знижуватися здатність до виведення калію. Було виявлено, що прийом дроспіренону не впливає на концентрацію калію в сироватці у пацієток з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості. Ризик розвитку гіперкаліємії теоретично можливий тільки в тій групі пацієток з нирковою недостатністю, у яких концентрація калію в сироватці до лікування знаходилася у верхніх межах контрольного діапазону і які додатково приймають калійзберігаючі препарати. Жінки з гіпертригліцеридемією, які мають це порушення всієї анамнезі, належать до групи ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КПК.

Хоча незначне підвищення артеріального тиску було описано у багатьох жінок, які приймають КПК, клінічно значуще підвищення артеріального тиску є поодиноким явищем. Лише в рідкісних випадках необхідно негайне припинення приймання КПК. Якщо під час застосування КПК у випадках існуючої раніше артеріальної гіпертензії значення артеріального тиску крові постійно підвищені або значне підвищення артеріального тиску адекватно не відповідає на гіпотензивну терапію, прийом КПК слід припинити. За необхідності приймання КПК може бути продовжено, якщо за допомогою гіпотензивної

терапії досягнуті нормальні значення артеріального тиску.

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 з холестаазом; утворення каменів у жовчному міхурі; порфірія; системний червоний вовчак; гемолітико-уремічний синдром; хорея Сиденгама; герпес вагітних; втрата слуху пов'язана з отосклерозом.

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть викликати або посилити симптоми ангіоневротичного набряку.

При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може знадобитися необхідність припинити застосування КПК доти, доки показники функції печінки не повернуться до норми. При рецидиві холестатичної жовтяниці, яка вперше виникла під час вагітності або попереднього застосування статевих гормонів, приймання КПК слід припинити.

Хоча КПК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність і толерантність до глюкози, немає даних щодо потреби змінювати терапевтичний режим у жінок з діабетом, які приймають низькодозовані КПК (що містять  $\leq 0,05$  мг етинілестрадіолу). Проте жінки, які страждають на цукровий діабет, повинні бути під ретельним наглядом протягом приймання КПК.

Хвороба Крона та виразковий коліт можуть бути пов'язані із застосуванням КПК.

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 приймання КПК.

Цей лікарський препарат містить 48,17 мг лактози в одній таблетці. Пацієнти зі спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю Лаппа або порушеннями всмоктування глюкози-галактози, що перебувають на безлактазній дієті, повинні це врахувати.

#### *Медичне обстеження.*

Перед початком застосування КПК необхідно ретельно вивчити анамнез пацієнтки, включаючи сімейний, і пройти медичне обстеження, беручи до уваги протипоказання (див. розділ «Протипоказання») і побічні реакції (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно, щоб пацієнтка уважно прочитала інструкцію для медичного застосування та дотримувалася зазначених у ній рекомендацій. Частота і характер оглядів повинні ґрунтуватися на існуючих нормах медичної практики з урахуванням індивідуальних особливостей кожної жінки.

Слід попередити, що пероральні контрацептиви не захищають від ВІЛ-інфекції (СНІДу) та інших захворювань, що передаються статевим шляхом.

#### *Зниження ефективності.*

Ефективність КПК може знижуватися у випадку пропуску таблеток, розладів з боку шлунково-кишкового тракту або одночасного прийому інших лікарських засобів.

#### *Контроль циклу.*

При прийомі КПК можуть спостерігатися міжменструальні кровотечі (мажучі кров'яністі виділення або проривні кровотечі), особливо протягом перших місяців застосування препарату. Враховуючи це, обстеження при появі будь-яких нерегулярних кровотеч слід проводити тільки після періоду адаптації організму до препарату, що становить приблизно три цикли.

Якщо нерегулярні кровотечі продовжуються або трапляються після декількох нормальних циклів, необхідно розглянути питання про негормональні причини і провести відповідні діагностичні заходи для виключення злоякісних новоутворень або вагітності. Вони можуть включати кюретаж.

У деяких жінок може не настати менструальна кровотеча під час перерви в прийомі КПК. Якщо КПК приймали згідно з вказівками, описаним у розділі «Спосіб застосування та дози», то вагітність мало ймовірна. Проте, якщо застосування контрацептиву здійснювалося нерегулярно або якщо менструальна кровотеча відсутня протягом двох циклів перед продовженням застосування КПК, необхідно виключити вагітність.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.*** Вплив препарату на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами з підвищеним ризиком травматизму не вивчався.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Взаємодія пероральних контрацептивів та інших лікарських засобів може призводити до проривних кровотеч і/або втрати ефективності контрацептиву.

**Печінковий метаболізм:** може спостерігатися взаємодія з лікарськими препаратами, що індукують мікросомальні ферменти (наприклад, фенітоїн, барбітурати, примідон, карбамазепін, рифампіцин і, можливо, також оксикарбазепін, топірамат, фельбамат, ритонавір, гризеофульвін та лікарські засоби, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*)), що може викликати зростання кліренсу статевих гормонів.

**Ентерогепатична циркуляція:** можливо, що ентерогепатична циркуляція естрогенів може знижуватися при прийомі певних антибіотиків, які можуть знижувати концентрацію етинілестрадіолу (наприклад, антибіотики пеніцилінового і тетрациклінового ряду).

При лікуванні будь-яким із наведених вище препаратів жінка повинна тимчасово використовувати бар'єрний метод додатково до прийому КПК або обрати інший метод контрацепції. При лікуванні препаратами, які індукують мікросомальні ферменти, бар'єрний метод слід використовувати протягом всього періоду лікування відповідним препаратом і ще протягом 28 днів після припинення його прийому. При лікуванні антибіотиком (за винятком рифампіцину і гризеофульвіну) бар'єрний метод слід використовувати ще протягом 7 днів після його скасування. У разі, якщо бар'єрний метод все ще використовується, а таблетки в упаковці КПК уже закінчилися, прийом таблеток з наступної упаковки слід починати без звичайної перерви.

Основні метаболіти дроспіренону у плазмі утворюються без участі системи цитохрому P450. Таким чином, малоімовірно, що інгібітори цієї ензимної системи впливають на метаболізм дроспіренону.

**Вплив Мідіани на інші лікарські засоби.** Пероральні контрацептиви можуть впливати на метаболізм інших препаратів. З огляду на це, можуть змінювати концентрації діючих речовин у плазмі та тканинах - як підвищувати (наприклад, циклоспорин), так і знижувати (наприклад, ламотриджин).

На основі інгібування *in vitro* і взаємодії *in vivo* у жінок-добровольців, які приймають омепразол, симвастатин і мідазолам як індикатори-субстратів, вплив дроспіренону в дозі 3 мг на метаболізм інших лікарських засобів малоімовірний.

**Інші взаємодії.** У пацієнтів з нирковою недостатністю одночасне призначення дроспіренону та інгібіторів АПФ або нестероїдних протизапальних засобів не чинить істотного впливу на рівень калію в сироватці крові. Однак одночасне застосування Мідіани і антагоністів альдостерону чи калійзберігаючих діуретиків не вивчалось. У цьому випадку необхідно дослідження рівня калію в сироватці протягом першого циклу прийому препарату. Див. також розділ «Особливості застосування».

**Примітка:** для встановлення потенційної можливості взаємодії з лікарськими засобами, які одночасно призначаються з КПК, рекомендується ознайомитися з інструкціями для медичного застосування цих препаратів.

**Лабораторні дослідження.** Приймання контрацептивів може впливати на результати окремих лабораторних тестів, включаючи біохімічні показники функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, а також рівні транспортних білків плазми, таких як кортикостероїдзв'язуючий глобулін і фракції ліпідів/ліпопротеїнів, показники вуглеводного обміну і фібринолізу. Зміни зазвичай відбуваються у межах лабораторних норм.

Внаслідок своєї невеликої антимінералокортикоїдної активності дроспіренон підвищує активність реніну та альдостерону плазми крові.

### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Контрацептивний ефект таблеток Мідіана ґрунтується на взаємодії різних факторів, найважливішими з яких є гальмування овуляції і зміна ендометрія.

Мідіана, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, - це комбінований оральний контрацептив, що містить етинілестрадіол і прогестоген дроспіренон. У терапевтичній дозі дроспіренон також володіє антиандрогенними і слабкими антимінералокортикоїдними властивостями. Він позбавлений будь-якої естрогенної, глюкокортикоїдної та антиглюкокортикоїдної активності. Це забезпечує дроспіренону фармакологічний профіль, вкрай схожий на натуральний гормон прогестерон.

Слабкі антимінералокортикоїдні властивості таблеток Мідіана призводять до слабого антимінералокортикоїдного ефекту.

Застосування високодозованих КПК (50 мкг етинілестрадіолу) знижує ризик раку ендометрія і яєчників. Це підтверджується і для низькодозованих КПК.

#### *Фармакокінетика.*

##### Дроспіренон (3 мг)

*Всмоктування.* При пероральному прийомі дроспіренон швидко і майже повністю абсорбується.

Максимальна концентрація активної речовини в сироватці, що дорівнює 37 нг/мл, досягається через 1-2 години після одноразового прийому. Під час одного циклу прийому максимальна рівноважна концентрація дроспіренону в сироватці становить приблизно 60 нг/мл і досягається через 7-14 годин. Біодоступність коливається від 76 до 85 %. Прийом їжі не впливає на біодоступність дроспіренону.

*Розподіл.* Після перорального прийому спостерігається двофазове зниження рівня препарату в сироватці, яке характеризується періодом напіввиведення  $1,6 \pm 0,7$  години і  $27,0 \pm 7,5$  години, відповідно. Дроспіренон зв'язується із сироватковим альбуміном та не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСС), або кортикостероїд-глобуліном (КСГ). Тільки 3-5 % від загальної сироваткової концентрації активної речовини являє собою вільний гормон. Індуковане етинілестрадіолом підвищення ГЗСС не впливає на зв'язування дроспіренону білками сироватки. Середній уявний об'єм розподілу становить  $3,7 \pm 1,2$  л/кг.

*Метаболізм.* Після перорального прийому дроспіренон екстенсивно метаболізується. Більшість метаболітів у плазмі представлені кислотними формами дроспіренону, отриманими при відкритті лактонового кільця, та 4,5-дигідро-дроспіренон-3-сульфатом, які утворюються без залучення системи P450. За даними досліджень, *in vitro* дроспіренон метаболізується при малій участі цитохрому P450 3A4.

*Виведення.* Швидкість метаболічного кліренсу дроспіренону в сироватці становить  $1,5 \pm 0,2$  мл/хв/кг. Дроспіренон виділяється лише у слідових кількостях у незміненому стані. Метаболіти дроспіренону екскретуються з фекаліями і сечею у співвідношенні приблизно 1,2:1,4. Період напіввиведення для виведення метаболітів із сечею та калом становить приблизно 40 годин.

*Рівноважна концентрація.* Під час одного циклу лікування максимальна рівноважна концентрація дроспіренону в сироватці (приблизно 60 нг/мл) досягається через 7-14 годин. Це приблизно 2-3 разове збільшення рівня дроспіренону в плазмі. Подальше збільшення сироваткової концентрації дроспіренону відзначається через 1 - 6 циклів прийому, після чого збільшення концентрації не спостерігається.

##### Етинілестрадіол (30 мкг)

*Всмоктування.* Етинілестрадіол після перорального прийому швидко і повністю абсорбується. Максимум сироваткової концентрації після одноразового прийому 30 мкг досягається через 1-2 години і становить приблизно 100 пг/мл. Етинілестрадіол піддається екстенсивному ефекту першого проходження через печінку з високою індивідуальною варіабельністю. Абсолютна біодоступність варіюється і становить приблизно 45 %.

*Розподіл.* Виражений об'єм розподілу становить приблизно 5 л/кг, зв'язок з білками плазми крові - приблизно 98 %. Етинілестрадіол індукує синтез ГЗСС і КСГ в печінці. При щоденному прийомі 30 мкг етинілестрадіолу плазмозна концентрація ГЗСС підвищується з 70 до приблизно 350 нмоль/л.

Етинілестрадіол у невеликих кількостях потрапляє в грудне молоко (приблизно 0,02 % від дози).

*Метаболізм.* Етинілестрадіол повністю метаболізується (кліренс становить 5 мл/хв/кг).

*Виведення.* Етинілестрадіол практично не виводиться у незміненому стані. Метаболіти етинілестрадіолу виводяться з сечею і жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення для метаболітів становить приблизно 1 добу. Елімінаційний період напіввиведення становить 20 годин.

*Рівноважна концентрація.* Стан рівноважної концентрації досягається протягом другої половини циклу лікування, причому сироватковий рівень етинілестрадіолу акумулюється з кратністю приблизно 1,4 - 2,1.

##### Окремі категорії населення.

*Вплив на функцію нирок.* Рівноважний рівень дроспіренону в сироватці у жінок зі слабким ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну 50 - 80 мл/хвилину) був порівнянний з таким у жінок з нормальною функцією нирок (> 80 мл/хвилину). Рівень дроспіренону у сироватці в середньому був на 37 % вище у жінок із середнім ступенем ниркової недостатності (CL<sub>Cr</sub> = 30-50 мл/хвилину) порівняно з таким у жінок з нормальною функцією нирок. Терапія дроспіренону добре переносилася жінками і з легким, і з середнім ступенем ниркової недостатності.

Лікування дроспіреноном не мало клінічно значущого впливу на концентрацію калію в сироватці.

*Вплив на функцію печінки.* У жінок з помірною печінковою недостатністю (клас В за системою Чайлд-Пью) крива середньої концентрації в плазмі не відповідала такій у жінок з нормальною функцією печінки.

Значення  $C_{\max}$  що спостерігаються у фазі абсорбції і розподілу, були однаковими. Під час закінчення фази розподілу зниження концентрації дроспіренону було приблизно в 1,8 разу вище у людей з помірною печінковою недостатністю порівняно з людьми з нормальною функцією печінки.

Кліренс однієї дози після перорального прийому у добровольців з помірною печінковою недостатністю був приблизно знижений на 50 % порівняно з людьми з нормальною функцією печінки.

Зазначене зменшення кліренсу дроспіренону у добровольців з помірною нирковою недостатністю не призводить до будь-яких значущих розходжень щодо концентрації калію в сироватці.

Навіть при діабеті і одночасному лікуванні спіронолактоном (два чинники, які можуть спровокувати гіперкаліємію у пацієнта) не відзначалося збільшення концентрації калію в сироватці вище верхньої межі норми.

Можна зробити висновок, що комбінація дроспіренон/етинілестрадіол добре переноситься пацієнтами з помірною печінковою недостатністю (клас В за системою Чайлд-Пью).

*Етнічні групи.* Проводилося вивчення фармакокінетики після прийому однієї дози та великої кількості доз дроспіренону й етинілестрадіолу на молодих здорових жінках європейської і азіатської рас. Клінічно значущих відмінностей відзначено не було.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### ***Основні фізико-хімічні властивості:***

білі або майже білі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «G63» з одного боку, інша сторона без гравіювання.

***Термін придатності.*** 2 роки.

***Умови зберігання.*** Зберігати при температурі не вище 25<sup>0</sup>С в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла. *Препарат зберігати в недоступному для дітей місці.*

***Упаковка.*** По 21 таблетці у блістері; по 1 або по 3 блістери разом із картонним футляром для зберігання блістера в пачці.

***Категорія відпуску.*** За рецептом.

***Виробник.*** ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

***Місцезнаходження.*** Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.