

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

Відора (Vidora)

Склад: 1 блістер містить 28 таблеток (21 активну таблетку жовтого кольору та 7 таблеток плацебо білого кольору).

діюча речовина: drospirenone ethinylestradiol

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, жовтого кольору містить дроспіренону 3,0 мг та етинілестріадіолу 0,03 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, кросповідон Plasdone XL-10, кросповідон Plasdone XL, повідон К-30, полісорбат 80, магнію стеарат, Opadry® жовтий (поліетиленгліколь, спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид жовтий (Е 172)).

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, білого кольору (плацебо) містить:

допоміжні речовини: лактоза безводна, повідон К-30, магнію стеарат, Opadry® II білий (спирт полівініловий (гідролізована частина), титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк (Е 553b)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Дроспіренон та естроген. Код АТС G03A A12.

Клінічні характеристики.

Показання.

Запобігання вагітності з додатковими ефектами, особливо у разі наявності гормонозалежної затримки рідини, що проявляється набряклістю та підвищенням маси тіла, а також при акне (вугровому висипанні) та надмірній жирності шкіри і волосся (себореї).

Противоказання.

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) не слід застосовувати за наявності будь-яких захворювань, перелічених нижче. У разі, якщо будь-яке із нижче зазначених захворювань з'являється вперше під час прийому КОК, прийом препарату слід негайно припинити.

- Венозний тромбоз (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії) нині або в анамнезі;
- артеріальний тромбоз (наприклад інфаркт міокарда) нині або в анамнезі або наявність продромальних явищ (наприклад стенокардії та транзиторної ішемічної атаки);
- інсульт нині або в анамнезі;
- наявність тяжких або множинних факторів ризику артеріального тромбозу:
 - цукровий діабет із симптомами з боку судин;
 - тяжка артеріальна гіпертензія;
 - тяжка дисліпопротеїнемія
- спадкова або набута схильність до венозного або артеріального тромбозу, включаючи резистентність до активованого протеїну С (АРС), недостатність антитромбіну III, недостатність протеїну С, недостатність протеїну S, гіпергомоцистеїнемія та антифосфоліпідні антитіла (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт);
- панкреатит нині або в анамнезі, якщо він пов'язаний із тяжкою гіпертригліцеридемією;
- наявність нині або в анамнезі тяжких захворювань печінки, поки показники функції печінки не повернуться до нормальних значень;
- тяжка ниркова недостатність або гостра ниркова недостатність;
- наявність нині або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних);
- відомі або підозрювані пухлини, що є залежними від статевих гормонів (наприклад пухлини статевих органів або молочних залоз);

- вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології;
- мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;
- підвищена чутливість до будь-якої діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Відома чи підозрювана вагітність.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб введення: пероральне застосування.

При правильному застосуванні комбінованих оральних контрацептивів (КОК) ступінь неефективності становить приблизно 1 % на рік. При пропуску прийому таблеток або їх неправильному застосуванні ступінь неефективності може зростати.

Як приймати препарат Відора

Таблетки необхідно приймати щодня в один і той же час, при необхідності з невеликою кількістю рідини, згідно з порядком, зазначеним на блістерній упаковці.

Таблетки приймають безперервно. Одну таблетку приймають щодня протягом 28 днів підряд. Прийом таблеток з кожної наступної упаковки розпочинається на наступний день після прийому останньої таблетки з попередньої упаковки. Кровотеча відміни зазвичай починається на 2-3 день після початку прийому таблеток плацебо (останній рядок) і може не закінчитися до початку прийому таблеток з наступної упаковки.

Як починати приймати препарат Відора

● *Гормональна контрацепція в попередній період (в минулий місяць) не використовувалась*

Прийом таблеток слід розпочинати у перший день природного циклу жінки (тобто в перший день менструальної кровотечі).

● *Перехід з комбінованого гормонального контрацептиву (КОК), вагінального кільця або трансдермального пластиру*

Бажано, щоб жінка почала приймати дроспіренон/етинілестрадіол на наступний день після прийому останньої активної таблетки (останньої таблетки, що містить діючі речовини) її попереднього КОК, але не пізніше як наступного дня після звичайної перерви у прийомі таблеток її попереднього КОК. У випадку застосування вагінального кільця або трансдермального пластиру бажано, щоб жінка почала приймати дроспіренон/етинілестрадіол в день видалення засобу, але не пізніше дня, коли необхідне наступне застосування цих засобів.

● *Перехід з методу, що базується на застосуванні лише прогестагену («міні-пілі», ін'єкції, імплантати) або внутрішньоматкової системи з прогестагеном*

Жінка, яка приймає «міні-пілі», що містять лише прогестаген, може перейти на прийом препарату у будь-який день (у випадку застосування імплантату або внутрішньоматкової системи – в день їх видалення, у випадку застосування ін'єкції – замість наступної ін'єкції). Проте в усіх випадках рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів приймання препарату.

● *Застосування препарату після абортів в першому триместрі вагітності*

Жінка може починати застосовувати препарат негайно. У такому разі неї немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

● *Застосування препарату після пологів або після абортів в другому триместрі вагітності*

Жінкам слід розпочинати прийом препарату з 21-28-го дня після пологів або абортів в другому триместрі вагітності. Якщо прийом препарату починається пізніше, жінці слід додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому препарату. Проте, якщо статевий акт уже відбувся, то перед початком застосування КОК слід виключити можливу вагітність або дочекатися першої менструації. У випадку годування груддю див. розділ «Вагітність та годування груддю».

Поради у разі пропуску прийому таблеток

Пропущені таблетки з останнього рядка блістерної упаковки – це таблетки плацебо, тому їхнім прийомом можна знехтувати. Проте їх слід вилючити з упаковки, щоб уникнути ненавмисного подовження фази застосування таблеток плацебо.

Нижче зазначені вказівки стосуються тільки пропущених активних таблеток (1–3 рядка блістерної упаковки).

Якщо запізнення в прийомі будь-якої активної таблетки **ніж 12 годин**, протизаплідна дія препарату не знижується. Жінці необхідно прийняти таблетку якомога швидше, як тільки вона про це згадає, і надалі таблетки слід приймати у звичний час.

Якщо запізнення в прийомі будь-якої активної таблетки **перевищує 12 годин**, контрацептивний захист може знизитися. У такому разі слід керуватися наступними двома основними правилами

1. Прийом таблеток ніколи не слід переривати **більше ніж на 7 днів**.

2. Для адекватного пригнічення системи гіпоталамус–гіпофіз–яєчники таблетки необхідно приймати протягом 7 днів без перерви.

Відповідно до цього у повсякденному житті слід керуватися **нижче зазначеними рекомендаціями**

● 1-й тиждень

Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, як тільки вона про це згадає, навіть якщо це означає, що їй доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичний час. Крім цього, 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 ближчий період застосування таблеток плацебо, тим більший ризик настання вагітності.

● 2-й тиждень

Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, як тільки вона про це згадає, навіть якщо це означає, що їй доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичний час. За умови, що жінка правильно приймала таблетки протягом 7 днів перед пропуском першої таблетки, немає необхідності використовувати додаткові протизаплідні засоби. Проте, якщо жінка пропустила прийом більше ніж однієї таблетки, рекомендується використовувати додаткові запобіжні заходи протягом наступних 7 днів.

● 3-й тиждень

Ризик зниження надійності зростає з наближенням 7-денного періоду застосування таблеток плацебо. Однак при дотриманні схеми прийому таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися однієї з двох нижченаведених рекомендацій, то не виникне необхідності використовувати додаткові контрацептивні засоби за умови правильного прийому всіх таблеток протягом 7 днів, що передують першій пропущеній таблетці. Якщо це не так, рекомендується дотримуватися першої з цих двох рекомендацій, а також використовувати додаткові запобіжні методи протягом наступних 7 днів.

1. Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, як тільки вона про це згадає, навіть якщо це означає, що їй доведеться прийняти дві таблетки одночасно.

Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичний час до закінчення застосування активних таблеток. 7 таблетками з останнього рядку (таблетки плацебо) необхідно знехтувати. Таблетки з наступної упаковки слід почати приймати одразу ж після закінчення застосування останньої активної таблетки з попередньої упаковки.

Малоймовірно, що у жінки почнеться менструальноподібна кровотеча до закінчення прийому всіх активних таблеток з другої упаковки, хоча під час прийому таблеток можуть спостерігатися кровомазання або проривна кровотеча.

2. Жінці можна також припинити прийом активних таблеток з поточної блистерної упаковки. В такому разі жінка повинна приймати таблетки з останнього рядка (таблетки плацебо) протягом 7 днів, включаючи дні пропуску прийому таблеток, а потім переходити на прийом таблеток з наступної блистерної упаковки.

Якщо жінка пропустила прийом таблеток і у неї відсутня менструальноподібна кровотеча під час застосування таблеток плацебо, слід розглянути ймовірність настання вагітності.

Рекомендації у випадку розладів з боку травного тракту

У випадку тяжких розладів з боку травного тракту (наприклад, блювання або діарея) можливе неповне всмоктування препарату; у такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції. Якщо протягом 3-4 годин після прийому активної таблетки виникло блювання, нову таблетку (таблетка заміни) слід прийняти якомога швидше. Нову таблетку, якщо це можливо, слід прийняти протягом 12 годин звичайного часу прийому таблеток.

Якщо пройшло більше 12 годин, слід діяти, як це зазначено у розділі «Ради у разі пропуску прийому таблеток». Якщо жінка не хоче змінювати свою звичайну схему прийому препарату, їй необхідно прийняти додаткову таблетку(и) з іншої блистерної упаковки.

Як змінити час настання менструації або як затримати менструацію

Щоб затримати час виникнення менструальної кровотечі, жінці слід продовжувати приймати активні таблетки дроспіренон/етинілестрадіол з іншої блістерної упаковки і не застосовувати таблетки плацебо з поточної упаковки. За бажанням термін прийому таблеток можна продовжити аж до закінчення прийому активних таблеток з другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або кровомазання. Звичайний прийом дроспіренону/етинілестрадіолу відновлюється після застосування таблеток плацебо.

Щоб змістити час настання менструації на інший день тижня, на відміну від того дня, на який припадає настання менструації згідно з поточною схемою прийому препарату, рекомендується скоротити період застосування таблеток плацебо на стільки днів, на скільки бажано. Чим коротший цей період, тим вищий ризик відсутності менструально подібної кровотечі та виникнення проривної кровотечі або кровомазання упродовж прийому таблеток з другої упаковки (як і у випадку затримки настання менструації).

Побічні реакції.

Інформація щодо серйозних небажаних ефектів, що виникають у жінок, які застосовують КОК, наведена у розділі «Особливості застосування».

Наступні небажані реакції на препарат були зареєстровані під час застосування дроспіренону/етинілестрадіолу.

У наведеній нижче таблиці повідомляється про небажані ефекти за класами системи органів за MedDRA. Частоту небажаних ефектів встановлено на основі даних клінічних досліджень.

Клас системи органів	Частота небажаних реакцій			
	Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Поодинокі випадки (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	Частота невідома
Розлади з боку імунної системи			Астма	
Розлади з боку ендокринної системи	Порушення менструального циклу, міжменструальна кровотеча		Виділення секрету з молочних залоз	
Розлади з боку нервової системи	Головний біль, депресивний настрій	Зміна лібідо		
Розлади з боку органів слуху та рівноваги			Гіпоакузія	
Розлади з боку судин	Мігрень	Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія	Тромбоемболія	
Розлади з боку травного тракту	Нудота	Блювання		
Розлади з боку шкіри і підшкірної клітковини		Акне, екзема, свербіж		Мультиформна еритема

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Лейкорейя, вагінальний кандидоз, болючість молочних залоз, нерегулярні маткові кровотечі	Вагініт		
Загальні порушення і реакції у місці введення препарату		Затримка рідини, зміни маси тіла		

Для опису певної реакції та її симптомів і пов'язаних з ними станів використовується найбільш відповідний термін MedDRA.

У жінок, які приймають комбіновані оральні контрацептиви, були зареєстровані наступні серйозні небажані ефекти, що обговорюються в розділі «Особливості застосування»:

- венозні тромбоемболічні розлади;
- артеріальні тромбоемболічні розлади;
- артеріальна гіпертензія;
- пухлини печінки;
- розвиток або посилення захворювань, для яких зв'язок з прийомом комбінованих оральних контрацептивів не є остаточним: хвороба Крона, виразковий коліт, епілепсія, мігрень, міома матки, порфірія системний червоний вовчак, герпес вагітних, хорея Сиденгама, гемолітичний уремичний синдром, холестатична жовтяниця;
- хлоазма;
- гострі або хронічні порушення функції печінки, які можуть вимагати припинення застосування КОК, поки показники функції печінки не повернуться до нормальних значень.
- Вузликоса еритема.
- Жінки з гіпертригліцеридемією (підвищений ризик розвитку панкреатиту при застосуванні КОК).
- Зміни переносимості глюкози або вплив на периферичну інсулінорезистентність

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

У жінок, які приймають оральні контрацептиви, незначно підвищується частота діагностики раку молочної залози. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, ризик раку молочної залози є невеликим у порівнянні із загальним ризиком розвитку раку молочної залози. Причинно-наслідковий зв'язок невідомий. Див. також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування».

Передозування.

До цього часу будь-який досвід щодо передозування дроспіренону/етинілестрадіолу відсутній. На підставі загального досвіду застосування комбінованих оральних контрацептивів виділяють симптоми, що можуть спостерігатись при передозуванні активних таблеток: нудота, блювання, а у молодих дівчат – незначна кровотеча з піхви. Жодних антидотів не існує і подальше лікування повинно бути симптоматичним.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дроспіренон/етинілестрадіол протипоказаний під час вагітності.

У разі настання вагітності під час застосування дроспіренону/етинілестрадіолу прийом препарату слід відмінити негайно. Не виявлено підвищеного ризику появи вроджених вад розвитку у дітей, народжених від жінок, які приймали комбіновані оральні контрацептиви до вагітності, так само як вродженого впливу на потомство при випадковому застосуванні комбінованих оральних контрацептивів під час вагітності.

Найявні дані щодо застосування дроспіренону/етинілестрадіолу під час вагітності дуже обмежені, щоб

зробити висновки про негативний вплив дроспіренону/етинілестрадіолу на перебіг вагітності, здоров'я плода або новонародженого. КОК можуть впливати на годування груддю, оскільки під їх впливом може зменшуватись кількість грудного молока, а також змінюватись його склад. Таким чином, застосування КОК, як правило, не рекомендується до того часу, поки жінка, яка годує груддю, повністю не відлучить свою дитину від грудей. Протизаплідні стероїди шовходять до складу препарату, та/або їх метаболіти невеликих кількостях можуть виділятися з грудним молоком під час застосування КОК. Ці кількості можуть впливати на дитину.

Діти.

Препарат показаний для застосування тільки після настання першої менструації.

Особливості застосування.

Попередження

За наявності будь-якого із зазначених нижче станів/ факторів ризику необхідно зважити користь від застосування комбінованого орального контрацептиву можливий ризик з урахуванням індивідуальних особливостей кожної жінки та обговорити це з жінкою до того, як вона вирішить розпочати застосування КОК. Пацієнтку слід попередити, що у разі загострення, погіршення або першої появи будь-якого з цих станів або факторів ризику їй слід негайно звернутися до лікаря. Лікар повинен прийняти рішення щодо необхідності припинення застосування КОК.

• Циркуляторні порушення

Застосування будь-якого комбінованого орального контрацептиву є причиною підвищеного ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ). Додатковий ризик розвитку венозної тромбоемболії є найвищим протягом першого року застосування жінкою комбінованого орального контрацептиву.

Частота розвитку ВТЕ у жінок з невідомими факторами ризику розвитку ВТЕ, які застосовують низькі дози КОК незначна у порівнянні з частотою розвитку у жінок, які не застосовують КОК. ВТЕ є летальною в 1-2% випадків.

Частота ВТЕ у жінок з іншими факторами ризику розвитку ВТЕ або без них, які застосовують етинілестрадіол /дроспіренон 0,03 мг/3 мг, знаходиться в тому ж діапазоні, що і у жінок, які застосовують інші комбіновані оральні контрацептиви з низькою дозою естрогену, включаючи оральні контрацептиви, що містять левоноргестрел (так звані оральні контрацептиви «другого» покоління).

Відомо про зв'язок між застосуванням комбінованих оральних контрацептивів і підвищеним ризиком розвитку артеріальної тромбоемболії (інфаркт міокарда, транзиторні ішемічні атаки).

У жінок, які застосовують оральні контрацептиви, дуже рідко спостерігалися випадки тромбозу, що трапляється в інших кровоносних судинах, наприклад, в печінкових, брижових, ниркових, церебральних або ретинальних венах і артеріях. Не існує консенсусу щодо того, чи ці випадки пов'язані із застосуванням гормональних контрацептивів.

Симптоми венозних або артеріальних тромботичних/тромбоемболічних явищ або інсульту можуть включати:

- незвичний односторонній біль у нижній кінцівці/або набряк;
- раптова сильна біль у грудях, що може віддавати 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
- вертиго;
- колапс з фокальним епілептичним нападом або без нього;
- слабкість або дуже виражене раптове оніміння одного боку або однієї частини тіла
- порушення моторики;
- «гострий» живіт.

Ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладень у жінок, які приймають КОК, підвищується при наявності наступних факторів:

- немолодий вік;
- відповідний сімейний анамнез (розвиток венозної тромбоемболії у братів чи сестер або батьків у відносно ранньому віці). Якщо підозрюється спадкова схильність, перш ніж приймати рішення про застосування будь-якого комбінованого орального контрацептиву, жінку слід направити на консультацію до відповідного фахівця;
- тривала іммобілізація, значні хірургічні втручання, будь-які хірургічні операції на нижніх кінцівках або значні травми. В цих випадках рекомендується припинити використання комбінованого орального контрацептиву (у разі планової операції – принаймні за чотири тижні до її проведення) і не відновлювати його прийом раніше 2 тижнів після повної ремобілізації. Якщо в потрібний час не було можливості зупинити застосування комбінованого орального контрацептиву, необхідно розглянути питання щодо антитромботичного лікування;
- ожиріння (індекс маси тіла вище 30 кг/м²);
- немає єдиної думки щодо можливої ролі варикозного розширення вен і поверхневого тромбофлебиту в початку або прогресуванні венозного тромбозу.

Ризик розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладень або інсульту у жінок, які приймають КОК, підвищується при наявності наступних факторів:

- немолодий вік;
- паління (жінкам після 35 років необхідно наполегливо рекомендувати не палити, якщо вони бажають застосовувати КОК);
- дисліпопротеїнемія
- артеріальна гіпертензія;
- мігрень;
- ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м²);
- відповідний сімейний анамнез (артеріальна тромбоемболія у братів чи сестер або батьків у відносно ранньому віці). Якщо підозрюється спадкова схильність, перш ніж приймати рішення про застосування будь-якого комбінованого орального контрацептиву, жінку слід направити на консультацію до відповідного фахівця;
- захворювання клапанів серця;
- фібриляція передсердь.

Наявність одного серйозного фактора ризику або декількох факторів ризику, що призводять до розвитку венозних або артеріальних розладів відповідно може також слугувати протипоказанням до застосування КОК. Рекомендується також розглянути питання про застосування антикоагулянтної терапії. Жінок, які застосовують комбіновані оральні контрацептиви, слід попередити, що у випадку появи симптомів тромбозу необхідно негайно звернутися до свого лікаря. У разі підозри на тромбоз або якщо тромбоз діагностований, прийом КОК необхідно припинити. Через тератогенний ефект антикоагулянтів (похідні кумарину) слід розпочати застосування альтернативних методів контрацепції.

Необхідно брати до уваги підвищення ризику тромбоемболії після пологового періоду (див. розділ «Вагітність та годування груддю»).

До інших захворювань, які були асоційовані з несприятливими циркуляторними розладами, належать: цукровий діабет; системний червоний вовчак; гемолітичний уремічний синдром; хронічні запальні захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серповидноклітинна анемія.

Підвищення частоти виникнення мігрені або її посилення під час застосування комбінованого орального контрацептиву (що може бути передвісником цереброваскулярного явища) може бути підставою для негайного припинення застосування комбінованого орального контрацептиву.

● Пухлини

Повідомлялось про підвищений ризик розвитку раку шийки матки при тривалому застосуванні комбінованих оральних контрацептивів (> 5 років), проте, як і раніше, твердження щодо того, в якій мірі цей результат пов'язаний із змішаним впливом статевих поведінки та інших факторів, таких як вірус папіломи людини (HPV), залишається суперечливим.

Відомо про незначне підвищення відносного ризику розвитку раку молочної залози діагностованого у жінок, які на даний час застосовують комбіновані оральні контрацептиви. Ризик поступово знижується

протягом 10 років після закінчення прийому комбінованого орального контрацептиву. Оскільки рак молочної залози у жінок до 40 років зустрічається рідко, збільшення частоти діагностики раку молочної залози у жінок, що використовують у даний час або нещодавно використовували КОК, є незначним щодо загального ризику раку молочної залози. Рак молочної залози, виявлений у жінок, які коли-небудь приймали КОК, як правило, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не застосовував КОК. У рідких випадках у жінок, які застосовують КОК, спостерігаються доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки, які в окремих випадках призводять до небезпечної для життя внутрішньочеревної кровотечі. Можливу наявність пухлини печінки слід враховувати у жінок, які приймають КОК, при диференційній діагностиці у випадку виникнення скарг на біль епігастральній ділянці, збільшення печінки або ознак внутрішньочеревної кровотечі.

При застосуванні високодозованих КОК (50 мкг етинілестрадіолу) ризик раку ендометрія і раку яєчників знижується. Поки що підтверджено, що цю властивість мають також низькодозовані КОК.

• Інші стани

Прогестин, що входить до складу дроспіренону/етинілестрадіолу є антагоністом альдостерону із калійзберігаючими властивостями. Відомо, що у деяких пацієнок з нирковою недостатністю легкого або помірного ступеня тяжкості та при супутньому застосуванні калійзберігаючих лікарських засобів рівні калію в сироватці крові трохи, але не значно, збільшуються під час застосування дроспіренону. У зв'язку з цим рекомендується перевіряти рівень калію в сироватці крові під час першого циклу лікування у пацієнок з нирковою недостатністю та з рівнями калію в сироватці крові, що до лікування знаходилися у верхніх межах контрольного діапазону, і особливо під час одночасного застосування калійзберігаючих препаратів. Див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Жінки з гіпертригліцеридемією або з цим порушенням у сімейному анамнезі можуть мати підвищений ризик розвитку панкреатиту при застосуванні КОК.

Поява клінічно значущої артеріальної гіпертензії є рідкісним явищем. Тільки в цих рідкісних випадках негайна відміна застосування КОК є виправданою. Якщо під час застосування КОК у жінок з артеріальною гіпертензією артеріальний тиск постійно підвищується або значно підвищений артеріальний тиск не реагує відповідним чином на лікування гіпотензивними засобами, застосування КОК необхідно відмінити. Якщо це доцільно, прийом КОК може бути відновлений після досягнення нормотонії за допомогою гіпотензивної терапії.

Зазначені нижче захворювання можуть виникати або загострюватися під час вагітності та при застосуванні комбінованих оральних контрацептивів, але їх зв'язок з використанням КОК остаточно не доведений: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестазом, утворення жовчних каменів, порфірія системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хорея Сиденгама, герпес вагітних, втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.

У жінок зі спадковою формою ангіоневротичного набряку екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може виникнути необхідність припинити приймання КОК, доки показники функції печінки не повернуться до нормальних значень. При рецидиві холестатичної жовтяниці та/або свербіжу, пов'язаного з холестазом, що вперше виникли під час вагітності або під час попереднього застосування статевих гормонів, приймання КОК слід припинити.

Хоча КОК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність та толерантність до глюкози, немає доказів щодо потреби змінювати терапевтичний режим у жінок з цукровим діабетом, які приймають низькодозовані КОК (що містять < 0,05 мкг етинілестрадіолу). Проте жінки, які страждають на цукровий діабет, повинні перебувати під пильним наглядом, особливо на ранній стадії застосування КОК.

Повідомлялось про загострення ендогенної депресії, епілепсії, хвороби Крона і виразкового коліту під час застосування КОК.

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 цього препарату.

Дроспіренон/етинілестрадіол

Кожна жовта таблетка цього лікарського засобу містить 62 мг лактози, а біла – 89,5 мг.

Пацієнтки з рідкісною спадковою проблемою непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або з мальабсорбцією глюкози-галактози, які знаходяться на безлактозній дієті, повинні враховувати цю кількість.

Медичне обстеження/консультація

Перед початком або відновленням прийому Дроспіренону/Етинілестрадіолу необхідно зібрати повний анамнез пацієнтки, включаючи сімейний. Необхідно виключити вагітність. Слід провести вимірювання артеріального тиску, а характер медичного обстеження повинен визначатися з урахуванням протипоказань (див. розділ «Протипоказання») і попереджень (див. розділ «Особливості застосування»). Жінкам треба уважно прочитати інформаційний листок пацієнта та дотримуватись рекомендацій, що надаються. Частота і характер обстежень повинні ґрунтуватися на відповідних керівних принципах і повинні бути адаптовані до індивідуальних особливостей кожної жінки.

Необхідно попередити жінку, що прийом оральних контрацептивів не захищає її від ВІЛ-інфекції (СНІДу) та інших захворювань, що передаються статевим шляхом.

Зниження ефективності

Ефективність комбінованих оральних контрацептивів може знижуватись у випадках, наприклад, пропущеного прийому активних таблеток (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), шлунково-кишкових розладів (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або у разі прийому супутніх лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Зниження контрольованості циклу

Прийом комбінованих оральних контрацептивів може стати причиною нерегулярних кровотеч (кров'янисті виділення або проривні кровотечі), особливо протягом перших кількох місяців застосування препарату. Тому оцінку будь-яких нерегулярних кровотеч слід проводити тільки після періоду адаптації організму до препарату, що становить приблизно три цикли.

Якщо нерегулярні кровотечі зберігаються або поновлюються після регулярних циклів, слід розглянути негормональні причини кровотеч; щоб виключити наявність злоякісної пухлини або вагітність, показані відповідні діагностичні заходи, до яких можна включити юретаж.

У деяких жінок кровотеча відміни може не настати упродовж періоду застосування таблеток плацебо. Якщо КОК приймали відповідно до вказівок, вказаних в розділі «Спосіб застосування та дози», настання вагітності мало ймовірно. Проте якщо КОК не був прийнятий відповідно до цих вказівок в період до першої відсутньої кровотечі відміни або якщо кровотечі відміни відсутні протягом двох циклів, то перед продовженням прийому КОК необхідно виключити вагітність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Дослідження впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводились. У жінок, які застосовують КОК, не спостерігалось жодного впливу на здатність керувати транспортними засобами і працювати з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Примітка: для встановлення можливої взаємодії з лікарськими засобами, що призначаються одночасно з КОК, рекомендується ознайомитися з інструкцією для медичного застосування цього препарату

• Вплив інших лікарських засобів на дроспіренон/етинілестрадіол

Взаємодія пероральних контрацептивів та інших лікарських засобів може призводити до проривної кровотечі та/або втрати ефективності контрацептиву. В літературі повідомляється про нижчезазначені взаємодії.

Печінковий метаболізм

Може спостерігатися взаємодія з лікарськими засобами, що індукують печінкові ферменти, збільшуючи кліренс статевих гормонів (наприклад, фенітоїн, барбітурати, примідон, карбамазепін, рифампіцин, бозентан та лікарські засоби, що впливають на ВІЛ (наприклад, ритонавір, невірапін), а також окскарбазепін, топірамат, фельбамат, гризеофульвінта лікарські засоби, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*)).

Максимальна індукція ферментів, як правило, спостерігалась приблизно протягом 10 днів, але може бути стійкою принаймні впродовж 4 тижнів після припинення терапії.

Взаємодія з ентерогепатичною циркуляцією

Також повідомлялось, що деякі антибіотики, такі як еніциліни та тетрацикліни, знижують ефективність контрацептивів. Механізм цього впливу на сьогодні поки що не з'ясований.

Лікування

Жінкам, які отримують впродовж нетривалого часу курс лікування будь-яким з наведених вище лікарським засобом або окремими активними речовинами (лікарські засоби, що індукують печінкові ферменти), крім рифампіцину, слід тимчасово використовувати бар'єрний метод контрацепції на додаток до застосування КОК, а саме під час одночасного застосування лікарського засобу і ще протягом 7 днів після його відміни. Для жінок, які отримують рифампіцин, слід використовувати бар'єрний метод контрацепції на додаток до застосування КОК протягом всього терміну застосування рифампіцину і ще протягом 28 днів після його відміни.

Жінкам, які отримують впродовж тривалого часу курс лікування активними речовинами, що індукують печінкові ферменти, рекомендується інший надійний негормональний метод контрацепції.

Жінкам, які отримують курс лікування антибіотиками (крім рифампіцину, див. вище) слід використовувати бар'єрний метод контрацепції до 7 днів після відміни антибіотика.

Якщо супутній прийом лікарського засобу продовжується після закінчення активних таблеток/булістерній упаковці КОК, то таблетки плацебо необхідно видалити і розпочати одразу прийом таблеток з наступної упаковки КОК.

Основні метаболіти дроспіренону в плазмі крові людини утворюються без участі системи цитохрому P450. Отже інгібітори цієї ферментної системи навряд чи впливають на метаболізм дроспіренону.

● *Вплив дроспіренону/етинілестрадіолу на інші лікарські засоби*

Оральні контрацептиви можуть впливати на метаболізм деяких інших активних речовин. Відповідно концентрації лікарських засобів в плазмі крові і тканинах можуть або збільшуватися (наприклад циклоспорин) або зменшуватися (наприклад ламотриджин).

За результатами досліджень інгібування в умовах *invitro* та досліджень взаємодії в умовах *invivo* з участю жінок-добровольців, що приймали омепразол, симвастатин та мідазолам як маркерні субстанції, вплив дроспіренону у дозі 3 мг на метаболізм інших лікарських засобів є мало ймовірним.

● *Інші взаємодії*

У пацієнтів з нормальною функцією нирок одночасний прийом дроспіренону та інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) або нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НСПЗЗ) не виявив істотного впливу на рівень калію в сироватці крові. Проте одночасне застосування дроспіренону/етинілестрадіолу з антагоністами альдостерону або з калійзберігаючими діуретиками не вивчалось. У цьому випадку необхідно перевіряти рівні калію в сироватці крові протягом першого циклу лікування. Див. також розділ «Особливості застосування».

● *Лабораторні аналізи*

Застосування стероїдів може впливати на результати певних лабораторних аналізів, включаючи біохімічні параметри функції печінки, щитоподібної залози наднирників та нирок, показники вмісту в плазмі крові білків (переносників), наприклад, глобулінів, що зв'язують кортикостероїди, та показники ліпідів/фракцій ліпопротеїнів, параметри вуглеводного обміну, а також параметри коагуляції і фібринолізу. В цілому ці зміни залишаються в межах нормальних значень. Дроспіренон викликає підвищення активності реніну в плазмі крові та рівнів альдостерону в плазмі крові шляхом незначної тимчасової активності.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

Протизаплідна дія дроспіренону/етинілестрадіолу базується на взаємодії різних факторів, найважливішими серед яких є пригнічення овуляції і зміни ендометрії.

Дроспіренон/етинілестрадіол представляє собою комбінований оральний контрацептив, що містить етинілестрадіол і прогестаген дроспіренон. В терапевтичних дозах дроспіренон також проявляє антиандрогенні і незначні антимінералокортикоїдні властивості. Антиандрогенна дія дроспіренону виявляється у позитивному впливі на шкіру, зменшенні вираженості акне та продукції шкірного сала. Антимінералокортикоїдна властивість дроспіренону запобігає підвищенню маси тіла та симптомам, пов'язаним із затримкою рідини. Дроспіренон протидіє затримці натрію, що обумовлена естрогенами, забезпечуючи дуже добру переносимість та позитивні ефекти при передменструальному синдромі (ПМС). У комбінації з етинілестрадіолом дроспіренон виявляє позитивний вплив на ліпідний профіль, підвищуючи вміст ліпопротеїнів високої щільності. Також дроспіренон не протидіє обумовленому етинілестрадіолом збільшенню рівня глобуліну, який зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), що є корисним для зв'язування та

інактивації ендогенних андрогенів. Він не має андрогенних, естрогенних, глюкокортикоїдних та антиглюкокортикоїдних властивостей. Тому фармакологічний профіль дроспіренону нагадує фармакологічний профіль натурального гормону прогестерону.

Незначні антимінералокортикоїдні властивості дроспіренону/етинілестрадіолу можуть призвести до незначного антимінералокортикоїдного ефекту.

Фармакокінетика.

Дроспіренон

Всмоктування

При пероральному застосуванні дроспіренон швидко і майже повністю всмоктується. Максимальна концентрація діючої речовини у сироватці крові, що становить близько 38 нг/мл, досягається приблизно через 1-2 години після одноразового перорального прийому. Біодоступність становить 76-85%.

Одночасне вживання їжі не впливає на біодоступність дроспіренону

Розподіл

Після перорального застосування рівень дроспіренону в сироватці крові знижується з кінцевим періодом напіввиведення 31 година.

Дроспіренон зв'язується з сироватковим альбуміном і не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСС) або з глобуліном, що зв'язує кортикоїди (ГЗК). Тільки 3-5% його загальної кількості в сироватці крові присутні у вільному стані. Спричинене етинілестрадіолом підвищення ГЗСС не впливає на зв'язування дроспіренону з протеїнами сироватки крові. Середній уявний об'єм розподілу дроспіренону становить $3,7 \pm 1,2$ л/кг.

Метаболізм

Дроспіренон повністю метаболізується після перорального застосування. Головними метаболітами в плазмі крові є кислотні форми дроспіренону, що утворюються при відкритті лактонового кільця, та 4,5-дигідро-дроспіренон-3-сульфат; обидва метаболіта формуються без залучення системи P450. У незначній кількості дроспіренон метаболізується цитохромом P450 3A4 та продемонстрував здатність інгібувати цей фермент і цитохром P450 1A1, цитохром P450 2C9 і цитохром P450 2C19 в умовах *in vitro*.

Виведення з організму

Швидкість метаболічного кліренсу дроспіренону в сироватці крові становить $1,5 \pm 0,2$ мл/хв/кг. Дроспіренон виділяється у незмінній формі у дуже незначній кількості. Метаболіти дроспіренону виділяються з калом і сечею у співвідношенні приблизно від 1,2 до 1,4. Період напіввиведення метаболітів із сечею та калом становить приблизно 40 годин.

Стан рівноваги

Упродовж циклу застосування максимальна рівноважна концентрація дроспіренону в сироватці крові, що становить приблизно 70 нг/мл, досягається приблизно через 8 днів прийому препарату. В результаті співвідношення кінцевого періоду напіввиведення та інтервалу дозування рівень дроспіренону в сироватці крові збільшуються приблизно в 3 рази.

Окремі популяції пацієнтів

Порушення функції нирок

Рівноважна концентрація дроспіренону в сироватці крові у жінок з порушенням функції нирок легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) була порівнянною із цим показником у жінок із нормальною функцією нирок. Рівень дроспіренону в сироватці крові був у середньому на 37% вищим у жінок з порушенням функції нирок середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) у порівнянні з цим показником у жінок із нормальною функцією нирок. Застосування дроспіренону продемонструвало також добру переносимість у пацієнок з порушенням функції нирок легкого і середнього ступеня тяжкості. Прийом дроспіренону не виявив будь-якого клінічно значущого впливу на концентрацію калію у сироватці крові.

Порушення функції печінки

У жінок з порушенням функції печінки середнього ступеня тяжкості кліренс після перорального застосування препарату знижується приблизно на 50% у порівнянні із цим показником у жінок з нормальною функцією печінки, що не призводить до будь-якої очевидної різниці в концентраціях калію в сироватці крові. Навіть за наявності цукрового діабету та одночасного лікування піронолактоном (два фактори, що можуть зумовлювати схильність пацієнта до гіперкаліємії) зростання концентрації калію у

сироватці крові вище верхньої межі нормального діапазону не спостерігалось. Можна зробити висновок, що дроспіренон добре переноситься пацієнтками з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю).

Етнічні групи

Клінічно значуща різниця у фармакокінетиці дроспіренону або етинілестрадіолу у жінок з Японії та жінок європейської раси не спостерігалась.

Етинілестрадіол

Всмоктування

При пероральному застосуванні етинілестрадіол швидко і повністю всмоктується.

Після застосування 30 мкг максимальна концентрація в плазмі крові, що дорівнює 100 нг/мл, досягається протягом 1-2 годин після перорального прийому. Етинілестрадіол піддається пресистемному метаболізму при першому проходженні через печінку, при якому спостерігаються значні індивідуальні варіації. Абсолютна біодоступність становить приблизно 45%.

Розподіл

Уявний об'єм розподілу етинілестрадіолу становить 5 л/кг. Етинілестрадіол зв'язується з білками плазми крові приблизно на 98%. Етинілестрадіол індукує печінковий синтез глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСС), та глобуліну, що зв'язує кортикоїди (ГЗК). Під час застосування етинілестрадіолу в дозі 30 мкг плазмові концентрації ГЗСС підвищуються з 70 до близько 35 нмоль/л. Етинілестрадіол проникає в невеликих кількостях у грудне молоко (0,02% від дози).

Метаболізм

Етинілестрадіол метаболізується повністю (метаболічний кліренс в плазмі крові становить 5 мл/хв/кг).

Виведення

Етинілестрадіол практично не виводиться у незміненому вигляді. Метаболіти етинілестрадіолу виводяться з сечею та жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення метаболітів становить близько 1 доби. Період напіввиведення етинілестрадіолу становить 20 годин.

Стан рівноваги

Стан рівноваги досягається у другій половині циклу застосування, коли рівні етинілестрадіолу в сироватці крові збільшуються в 1,4-2,1 разу.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Активні таблетки: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору.

Таблетки плацебо: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 28 таблеток в блістері (21 таблетка жовтого кольору та 7 таблеток білого кольору), по 1 або 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Лабораторіос Леон Фарма, С.А.

Місцезнаходження.

С/Ла Валліна с/н, Полігоно Індустріал Навате джера Віллакіламбре 24008 Леон, Іспанія.