ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДАРІЛІЯ

(DARYLIA)

Склад:

діючі речовини: дроспіренон, етинілестрадіол;

1 активна таблетка містить 3 мг дроспіренону кристалічного 100 % та 0,02 мг етинілестрадіолу мікронізованого 100 %;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, макроголу та спирту полівінілового сополімер, магнію стеарат;

плівкова оболонка: спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол, тальк, лецитин (соєвий);

1 таблетка плацебо містить:

діючі речовини: відсутні;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактоза, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

плівкова оболонка: спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь (макрогол), тальк, індиготин (Е 132), хіноліновий жовтий (Е 104), заліза оксид чорний (Е 172), жовтий захід FCF (Е 110).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

активні таблетки: білі або майже білі круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром близько 6 мм; з одного боку таблетки є гравіювання «G73»;

таблетки плацебо: зелені, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром близько 6 мм.

Фармакотерапевтична група. Статеві гормони та модулятори статевої системи. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Код АТХ G03A A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Індекс Перля контрацептивних невдач: 0,41 (верхній двосторонній 95 % довірчий інтервал: 0,85).

Загальний індекс Перля (контрацептивні невдачі помилки з боку пацієнток): 0,80 (верхній двосторонній 95 % довірчий інтервал: 1,30).

Контрацептивний ефект препарату Дарілія ґрунтується на взаємодії різних факторів, найважливішими з яких є гальмування овуляції і зміна ендометрія.

Дарілія, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, – це комбінований пероральний контрацептив, що містить етинілестрадіол і прогестоген дроспіренон. У терапевтичній дозі

дроспіренон проявляє антиандрогенні і слабкі антимінералокортикоїдні властивості. Він позбавлений будь-якої естрогенної, глюкокортикоїдної та антиглюкокортикоїдної активності. Це забезпечує дроспіренону фармакологічний профіль, дуже схожий на натуральний гормон прогестерон. Слабкі антимінералокортикоїдні властивості препарату призводять до слабкого антимінералокортикоїдного ефекту.

Фармакокінетика.

Дроспіренон (3 мг)

Всмоктування. При пероральному прийомі дроспіренон швидко і майже повністю абсорбується. Максимальна концентрація активної речовини в сироватці крові – 38 нг/мл – досягається через 1-2 години після одноразового прийому. Біодоступність коливається від 76 до 85 %. Вживання їжі не впливає на біодоступність дроспіренону.

Розподіл. Після перорального прийому сироваткові концентрації дроспіренону зменшувалися з кінцевим періодом напіввиведення 31 година. Дроспіренон зв’язується із сироватковим альбуміном та не зв’язується з глобуліном, що зв’язує статеві гормони (ГЗСГ), або кортикостероїдглобуліном (КСГ). Тільки 3-5 % від загальної сироваткової концентрації активної речовини являють собою вільний гормон. Індуковане етинілестрадіолом підвищення ГЗСГ не впливає на зв’язування дроспіренону білками сироватки крові. Середній очікуваний об’єм розподілу становить 3,7 ± 1,2 л/кг.

Біотрансформація. Після перорального прийому дроспіренон екстенсивно метаболізується. Більшість метаболітів у плазмі представлені кислотними формами дроспіренону, що утворилися при розкритті лактонового кільця, та 4,5-дигідро-дроспіренон-3-сульфатом, що формується шляхом відновлення і подальшого сульфатування. Дроспіренон також піддається окислювальному метаболізму, який каталізується CYP3A4. *In vitro* дроспіренон може слабко або помірно пригнічувати ферменти цитохрому Р450: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 і CYP3A4.

Виведення. Швидкість метаболічного кліренсу дроспіренону в сироватці крові становить

1,5 ± 0,2 мл/хв/кг. Дроспіренон виділяється лише у слідових кількостях у незміненому стані. Метаболіти дроспіренону виводяться з калом та сечею у співвідношенні приблизно 1,2:1,4; період напіввиведення метаболітів становить приблизно 40 годин.

Рівноважна концентрація. Під час одного циклу застосування максимальна рівноважна концентрація дроспіренону в сироватці крові (приблизно 70 нг/мл) досягається через 8 днів. Сироваткові концентрації дроспіренону збільшуються приблизно втричі як наслідок співвідношення (або пропорції) кінцевого періоду напіввиведення та інтервалу дозування.

Окремі категорії пацієнток:

- з недостатністю функції нирок: рівноважний рівень дроспіренону в сироватці крові у жінок зі слабким ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) був порівнянний з таким у жінок з нормальною функцією нирок (> 80 мл/хв). Рівень дроспіренону у сироватці в середньому був на 37 % вищий у жінок із середнім ступенем ниркової недостатності (CLcr - 30-50 мл/хв) порівняно з таким у жінок з нормальною функцією нирок. Терапія дроспіреноном добре переносилась жінками як з легким, так і з середнім ступенем ниркової недостатності та не мала клінічно значущого впливу на концентрацію калію в сироватці крові.

- з недостатністю функції печінки: відомо, що у добровольців з помірними порушеннями функції печінки кліренс однієї дози після перорального прийому був знижений приблизно на 50 % порівняно з таким показником у здорових добровольців. 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 провокувати схильність до розвитку гіперкаліємії) не відзначалося збільшення концентрації калію в сироватці вище верхньої межі норми. Можна зробити висновок, що дроспіренон добре переноситься пацієнтами з легкою та помірною печінковою недостатністю (клас В за системою Чайлда-П'ю).

Етинілестрадіол (0,02 мг)

Всмоктування. Етинілестрадіол після перорального прийому швидко і повністю абсорбується. Максимум сироваткової концентрації після одноразового прийому однієї дози досягається через 1-2 години і становить приблизно 33 пг/мл. Абсолютна біодоступність варіюється і становить приблизно 60 %. Одночасне вживання їжі зменшувало біодоступність етинілестрадіолу приблизно у 25 % обстежених пацієнток, тоді як у решти змін не було.

Розподіл. Концентрація етинілестрадіолу в сироватці крові зменшувалась двофазно, у фазі кінцевого розподілу період напіввиведення становить приблизно 24 години. Етинілестрадіол добре, але неспецифічно зв'язується із сироватковим альбуміном (приблизно 98,5 %) та індукує збільшення концентрації у сироватці крові ГЗСГ та кортикостероїд зв'язувального глобуліну (КЗГ). Очікуваний об'єм розподілу – приблизно 5 л/кг.

Біотрансформація. Етинілестрадіол зазнає значного пресистемного метаболізму в тонкому кишечнику і печінці. Первинно етинілестрадіол метаболізується шляхом ароматичного гідроксилювання, при цьому утворюється широкий спектр гідроксильованих і метильованих метаболітів, присутніх у вигляді вільних метаболітів і кон'югатів з глюкуронідами і сульфатами. Швидкість кліренсу метаболітів етинілестрадіолу становить приблизно 5 мл/хв/кг.

Дослідження *in vitro* показали, що етинілестрадіол є зворотнім інгібітором CYP2C19, CYP1A1 і CYP1A2, також на основі механізму дії - інгібітором CYP3A4/5, CYP2C8 і CYP2J2.

Виведення. Етинілестрадіол практично не виводиться у незміненому стані. Метаболіти етинілестрадіолу виводяться із сечею і жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення для метаболітів становить приблизно 1 добу.

Рівноважна концентрація. Стан рівноважної концентрації досягається протягом другої

половини циклу, причому концентрація етинілестрадіолу в сироватці крові збільшується приблизно в 2-2,3 рази.

Етнічні групи

Клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці дроспіренону і етинілестрадіолу у жінок європеоїдної та японської рас відзначено не було.

Доклінічні данні з безпеки.

У лабораторних тварин ефекти дроспіренону і етинілестрадіолу були обмежені тими, які асоціювалися з відомою фармакологічною дією. Зокрема, дослідження з виявлення репродуктивної токсичності у тварин показали наявність видоспецифічних ембріотоксичного та фетотоксичного впливів. При експозиції дроспіренону та етинілестрадіолу, що перевищує терапевтичну, спостерігали вплив на статеву диференціацію у ембріонів щурів, але не у мавп.

Клінічні характеристики.

Показання.

Пероральна контрацепція.

Протипоказання.

Препарат Дарілія протипоказаний жінкам при наявності або розвитку наступних захворювань:

- підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин, вказаних в розділі «Склад»;

- підвищена чутливість до арахісу або сої;

- наявність або ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ):

· венозна тромбоемболія – наявна ВТЕ, зокрема внаслідок терапії антикоагулянтами, або в анамнезі (наприклад тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА));

- відома спадкова або набута схильність до венозної тромбоемболії, наприклад резистентність до активованого протеїну С (у тому числі мутація фактору V Лейдена), дефіцит антитромбіну III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S;
- велике оперативне втручання з тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»);
- високий ризик венозної тромбоемболії внаслідок наявності множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»);

- наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ):

· наявність артеріальної тромбоемболії на даний час або в анамнезі (наприклад інфаркт міокарду), або продромальний стан (наприклад стенокардія);

· порушення мозкового кровообігу - інсульт на даний час або в анамнезі, наявність

продромального стану (наприклад транзиторна ішемічна атака (ТІА));

· відома спадкова або набута схильність до розвитку артеріальної тромбоемболії, така, як гіпергомоцистеїнемія та наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт);

· мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;

· високий ризик артеріальної тромбоемболії в наслідок наявності численних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») або через наявність одного з наступних серйозних факторів ризику:

- цукровий діабет із судинними ускладненнями;

- тяжка артеріальна гіпертензія;

- тяжка дисліпопротеїнемія;

- наявність тяжкого захворювання печінки на даний час або в анамнезі, поки показники функції печінки не повернулися у межі норми;

- ниркова недостатність тяжкого ступеня або гостра ниркова недостатність;

- наявність пухлин печінки на даний час або в анамнезі (доброякісні або злоякісні);

- відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), які є залежними від статевих гормонів;

- рак молочної залози, який може бути гормонозалежним, на даний час або в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»);

- вагінальна кровотеча нез’ясованої етіології.

Дарілія протипоказана для одночасного застосування з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/парітапревір/ритонавір та дасабувір, лікарськими засобами, що містять глекапревір/пібрентасвір або софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

_

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід ознайомитися з інформацією щодо лікарського засобу, що застосовується одночасно, для виявлення потенційних взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

Під час клінічних досліджень із залученням пацієнтів, які отримували лікарські засоби для лікування інфекцій вірусного гепатиту С (ВГС), що містять омбітасвір/парітапревір/ритонавір та дасабувір, з рибавірином або без нього, було виявлено підвищення рівня трансаміназ (АЛТ) більше ніж у 5 разів вище верхньої межі норми (ВМН). Це відбувалося зі значно більшою частотою у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, зокрема і комбіновані гормональні контрацептиви (КГК). Крім того, також у разі лікування глекапревіром/пібрентасвіром або софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром

спостерігалося підвищення показника АЛТ у жінок, які приймали лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як КГК (див. розділ «Протипоказання»). Тому, перш ніж розпочати лікування за допомогою цих комбінацій лікарських засобів, користувачам Дарілія необхідно перейти на альтернативний метод контрацепції (наприклад, контрацепція за допомогою препаратів, що містять тільки прогестаген або негормональних методів). Застосування препарату Дарілія можна відновити через 2 тижні після завершення лікування за допомогою цих комбінацій лікарських засобів.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших лікарських засобів на препарат Дарілія

Взаємодії можливі з лікарськими засобами, що індукують мікросомальні ферменти. Це призводить до збільшення кліренсу статевих гормонів, що, у свою чергу спричиняє зміни характеру менструальної кровотечі та/або втрату ефективності контрацептиву.

Терапія

Індукція ферментів може бути виявлена через декілька днів лікування. Максимальна індукція ферментів загалом спостерігається через декілька тижнів. Після відміни лікування індукція ферментів може тривати близько 4 тижнів.

Короткострокове лікування

Жінки, які приймають лікарські засоби, що індукують ферменти, мають тимчасово використовувати бар’єрний метод або інший метод контрацепції додатково до КПК. Бар’єрний метод слід застосовувати протягом усього терміну лікування відповідним препаратом і ще протягом 28 днів після припинення його застосування.

Якщо терапія препаратом-індуктором розпочинається у період застосування останніх таблеток КПК з поточної упаковки, то прийом активних таблеток з наступної упаковки КПК слід розпочати одразу після закінчення активних таблеток у попередній упаковці, пропустивши прийом таблеток плацебо.

Довгострокове лікування

Жінкам при довгостроковій терапії діючими речовинами, що індукують ферменти печінки, рекомендується бар’єрний або інший відповідний негормональний метод контрацепції.

Нижчезазначені взаємодії були зафіксовані згідно з опублікованими даними.

Діючі речовини, що збільшують кліренс КПК (зниження ефективності КПК через індукцію ферментів), наприклад: барбітурати, бозентан, карбамазепін, фенітоїн, примідон, рифампіцин; препарати, що застосовуються при ВІЛ-інфекції: ритонавір, невірапін та ефавіренц; також, можливо, фелбамат, гризеофульвін, окскарбазепін, топірамат і препарати, що містять рослинний засіб екстракт звіробою (*Hypericum perfiratum*).

Діючі речовини з непостійним впливом на кліренс КПК

При одночасному застосуванні з КПК велика кількість комбінацій інгібіторів ВІЛ-протеази та ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, включаючи комбінації з інгібіторами ВГС, можуть підвищувати або знижувати концентрації естрогену або прогестинів у плазмі крові. Сукупний вплив таких змін може бути клінічно значущим у деяких випадках.

Тому для виявлення потенційних взаємодій та будь-яких інших рекомендацій слід ознайомитися з інформацією щодо медичного застосування лікарського засобу для лікування ВІЛ/ВГС, що приймається одночасно. При наявності будь-яких сумнівів жінкам додатково слід використовувати бар'єрний метод контрацепції при терапії інгібіторами протеази або інгібіторами ненуклеозидної зворотної транскриптази.

Діючі речовини, що знижують кліренс КПК (інгібітори ферментів)

Клінічна значущість можливих взаємодій з інгібіторами ферментів все ще залишається нез'ясованою.

Одночасне застосування з сильними інгібіторами CYP3A4 може підвищити плазмові концентрації естрогену або прогестину, або обох діючих речовин.

У дослідженні застосування багаторазових доз дроспіренону (3 мг на добу)/етинілестрадіолу (0,02 мг на добу) спільно з потужним інгібітором CYP3A4 кетоконазолом протягом 10 днів призводило до підвищення AUC (0-24 год) дроспіренону і етинілестрадіолу в 2,7 та 1,4 раза відповідно.

При спільному застосуванні еторикоксибу у дозах від 60 мг до 120 мг на добу разом з комбінованими гормональними контрацептивами, що містять 0,035 мг етинілестрадіолу, спостерігалося підвищення концентрації етинілестрадіолу в плазмі в 1,4 -1,6 раза відповідно.

Вплив препарату Дарілія на інші лікарські засоби

КПК можуть впливати на метаболізм деяких інших препаратів. З огляду на це, можуть змінювати концентрації діючих речовин у плазмі крові та тканинах − як підвищувати (наприклад, циклоспорин), так і знижувати (наприклад, ламотриджин).

На підставі досліджень інгібування *in vitro* та досліджень взаємодії *in vivo* у жінок-добровольців, які застосовували омепразол, симвастатин і мідазолам як субстрати-маркери, встановлено, що клінічно значуща взаємодія дроспіренону в дозі 3 мг з іншими активними субстанціями, що індукуються цитохромом Р450, є малоймовірною.

Клінічні дані свідчать про те, що етинілестрадіол пригнічує кліренс субстратів CYP1A2, що у свою чергу, спричиняє слабке (наприклад теофілін) або помірне (наприклад тизанідин) підвищення їх плазмових концентрацій.

Інші форми взаємодії

У пацієнтів із нормальною функцією нирок одночасне застосування дроспіренону та інгібіторів АПФ або нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) не показало значущого впливу на рівень калію в сироватці крові. Однак одночасне застосування препарату Дарілія та антагоністів альдостерону або калійзберігаючих діуретиків не досліджувалося. У цьому випадку необхідно дослідження рівня калію в сироватці крові протягом першого циклу прийому препарату (див. також розділ «Особливості застосування»).

Лабораторні дослідження

Застосування контрацептивних стероїдів може впливати на результати окремих лабораторних аналізів, таких як біохімічні показники функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, а також рівень транспортних білків плазми, таких як кортикостероїдзв'язувальний глобулін і фракції ліпідів/ліпопротеїнів, показники вуглеводного обміну, коагуляції та

фібринолізу. Зміни зазвичай залишаються у межах нормальних значень.

Дроспіренон збільшує активність реніну та альдостерону в плазмі, що викликано його помірною антимінералокортикоїдною активністю.

Особливості застосування.

Рішення про призначення препарату Дарілія слід приймати з урахуванням індивідуальних факторів ризику жінки, що існують на даний момент, у тому числі факторів ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), а також ризику ВТЕ, пов'язаного з прийомом препарату Дарілія, порівняно з іншими комбінованими гормональними контрацептивами (КГК) (див. розділ «Протипоказання» та «Попередження» нижче).

Попередження

· За наявності будь-яких станів або факторів ризику, зазначених нижче, слід обговорити з жінкою доцільність застосування препарату Дарілія.

· У разі загострення або при перших проявах будь-яких із вказаних станів або факторів ризику жінкам рекомендується звернутись до лікаря та визначити необхідність припинення прийому препарату Дарілія.

· У разі підозрюваної або підтвердженої ВТЕ або АТЕ слід припинити застосування КГК. Якщо розпочата антикоагулянтна терапія, слід забезпечити альтернативну адекватну контрацепцію через тератогенний вплив антикоагулянтів (кумарини).

Порушення з боку системи кровообігу

Ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ).

Застосування будь-яких КГК підвищує ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) у жінок, які їх застосовують, порівняно з тими, які їх не застосовують. **Застосування препаратів, що містять левоноргестрел, норгестимат абоноретистерон, асоціюються з нижчим ризиком ВТЕ. Застосування інших препаратів, таких як Дарілія, може призводити до підвищення ризику удвічі. Рішення про застосування препарату, який не належить до групи препаратів з найменшим ризиком розвитку ВТЕ, має бути прийняте тільки після обговорення з жінкою. Необхідно переконатися, що вона усвідомлює ризик розвитку ВТЕ, пов'язаний із застосуванням препарату Дарілія, ступінь впливу наявних у неї факторів ризику та той факт, що ризик ВТЕ є найвищим протягом першого року застосування. За деякими даними ризик ВТЕ може зростати при відновленні застосування КГК після перерви тривалістю від 4 тижнів і більше.**

Серед жінок, які не застосовують КГК і не є вагітними, частота виникнення ВТЕ становить приблизно 2 випадки на 10000 жінок на рік. Однак у будь-якої окремо взятої жінки рівень ризику може бути значно вищим залежно від наявних у неї основних факторів ризику (див. нижче).

Встановлено[1], що з 10 000 жінок, які застосовують КГК, що містять дроспіренон, у 9 - 12 жінок розвинеться ВТЕ протягом одного року. Це порівнюється з показником 6[2] у жінок, які застосовують КГК, що містять левоноргестрел.

В обох випадках кількість випадків ВТЕ за рік була меншою, ніж зазвичай очікується протягом вагітності або у післяпологовому періоді.

ВТЕ може призводити до летальних наслідків у 1-2 % випадків.

Кількість випадків ВТЕ на 10 000 жінок за один рік

-

[1] Ці показники отримано на основі всіх даних епідеміологічних досліджень з урахуванням відносних ризиків, пов’язаних із прийомом різних КГК, порівняно із застосуванням КГК, що містять левоноргестрел.

[2] У середньому 5-7 випадків на 10 000 жінко-років на основі розрахунку відносного ризику застосування КГК,

що містять левоноргестрел, порівняно з таким у жінок, які не отримують КГК (близько 2,3 - 3,6 випадку).

Серед жінок, які застосовують КГК вкрай рідко спостерігалися тромбози інших кровоносних судин, наприклад, печінкових, мезентеріальних, ниркових вен сітківки та артерій.

Фактори ризику розвитку ВТЕ.

На тлі застосування КГК ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень може значно збільшуватися у жінок з додатковими факторами ризику, особливо при наявності множинних факторів ризику (див. таблицю 1).

Препарат Дарілія протипоказаний жінкам з наявністю множинних факторів ризику, у зв’язку з чим їх можна віднести до групи високого ризику розвитку венозного тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик розвитку ВТЕ. КГК не слід призначати, якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 1

Фактори розвитку ВТЕ.

Фактор ризику	Примітка
Ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м^2).	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла пацієнтки. Особливо потребує уваги при наявності інших факторів ризику.

Тривала іммобілізація, велике оперативне втручання, будь-яка операція на ногах або на органах малого таза, нейрохірургічні втручання або обширна травма. Примітка: тимчасова іммобілізація, у тому числі повітряний переліт більше 4 годин, також може бути фактором ризику ВТЕ, особливо для жінок з іншими факторами ризику.	У таких випадках рекомендується припинити застосування препарату (у разі планового оперативного втручання, щонайменше за 4 тижні) та не відновлювати застосування раніше ніж через 2 тижні після повного відновлення рухової активності. Щоб уникнути небажаної вагітності, слід використовувати інший метод контрацепції. Слід розглянути доцільність антитромботичної терапії, якщо застосування препарату Дарілія не було припинено заздалегідь.
Сімейний анамнез (венозна тромбоемболія у рідного брата/сестри або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років).	У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.
Інші стани, пов’язані з ВТЕ	Рак, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічне запальне захворювання кишечнику (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.
Збільшення віку	Особливо понад 35 років.

Немає єдиної думки щодо можливого впливу варикозного розширення вен та поверхневого тромбофлебіту на розвиток та прогресування венозного тромбозу.

Необхідно звернути увагу на підвищений ризик розвитку тромбоемболії під час вагітності, особливо протягом перших 6 тижнів після пологів (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Симптоми ВТЕ (тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії)

У разі виникнення нижчезазначених симптомів жінці слід терміново звернутися за медичною допомогою, та повідомити лікаря про те , що вона приймає КГК.

Симптоми тромбозу глибоких вен (ТГВ) можуть включати в себе:

- односторонній набряк ноги та/або стопи або набряк ділянки уздовж вени на нозі;

- біль або підвищена чутливість у нозі, що може відчуватися тільки при стоянні або ходьбі;

- відчуття жару в ураженій нозі; почервоніння або зміна кольору шкіри на нозі.

Симптоми тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) можуть включати в себе:

- раптову задишку нез’ясованої етіології або прискорене дихання;

- раптовий кашель, який може супроводжуватися кровохарканням;

- раптовий біль у грудній клітці;

- переднепритомний стан або запаморочення;

- швидке або нерегулярне серцебиття.

Деякі з цих симптомів (наприклад задишка, кашель) є неспецифічними і можуть бути неправильно оцінені як більш поширені або менш тяжкі симптоми (наприклад, інфекції дихальних шляхів).

Інші ознаки оклюзії судин можуть включати: раптовий біль, набряк і незначне посиніння кінцівки.

При оклюзії судин ока симптоматикою може бути нечіткість зору, що не супроводжується больовими відчуттями і яка може прогресувати до втрати зору. Іноді втрата зору розвивається майже миттєво.

Ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ).

Епідеміологічні дослідження виявили, що застосування будь-яких КГК асоціюється із підвищеним ризиком артеріальної тромбоемболії (інфаркт міокарду) або цереброваскулярних подій (наприклад транзиторна ішемічна атака, інсульт). Артеріальні тромбоемболічні явища можуть призводити до летальних наслідків.

Фактори ризику розвитку АТЕ.

При застосуванні КГК ризик розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень або цереброваскулярних подій зростає у жінок із факторами ризику (див. таблицю 2). Препарат Дарілія протипоказаний, якщо у жінки є один серйозний або множинні фактори ризику розвитку АТЕ які можуть підвищити ризик розвитку артеріального тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик розвитку АТЕ. КГК не слід призначати, якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 2

Фактори розвитку АТЕ.

Фактор ризику	Примітка
Збільшення віку	Особливо від 35 років.
Паління	Жінкам, які бажають застосовувати КГК, слід рекомендувати відмовитися від паління. Жінкам віком від 35 років, які продовжують палити, слід наполегливо рекомендувати інший метод контрацепції.
Артеріальна гіпертензія	
Ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м^2)	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла (ІМТ). Особливо потребує уваги при наявності інших факторів ризику.
Сімейний анамнез (артеріальна тромбоемболія у рідного брата/сестри або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років)	У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.

Мігрень	Зростання частоти виникнення або тяжкості перебігу під час застосування КГК (можливі продромальні стани перед розвитком цереброваскулярних подій) можуть стати причиною негайного припинення прийому КГК.
Інші стани, пов’язані з небажаними реакціями з боку судин	Цукровий діабет, гіпергомоцистеїнемія, вади клапанів серця і фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія і системний червоний вовчак.

Симптоми АТЕ

У разі виникнення нижчезазначених симптомів жінці слід терміново звернутися за медичною допомогою, та повідомити лікаря, що вона приймає КГК.

Симптомами цереброваскулярного розладу можуть бути:

- раптове оніміння обличчя, слабкість або оніміння кінцівок, особливо одностороннє;

- раптове порушення ходи, запаморочення, втрата рівноваги або координації;

- раптова сплутаність свідомості, порушення мовлення або розуміння;

- раптове погіршення зору на одне або обидва ока;

- раптовий сильний або тривалий головний біль без визначеної причини;

- втрата свідомості або непритомність з судомами або без них.

Тимчасовість симптомів може свідчити про транзиторну ішемічну атаку (ТІА).

Симптомами інфаркту міокарда (ІМ) можуть бути:

- біль, дискомфорт, тиск, тяжкість, відчуття стискування або розпирання в грудях, руці або за грудиною;

- дискомфортне відчуття з іррадіацією у спину, щелепу, горло, руку, шлунок;

- відчуття переповненості шлунка, порушення травлення або ядуха;

- посилене потовиділення, нудота, блювання або запаморочення;

- надзвичайна слабкість, неспокій або задишка;

- швидке або нерегулярне серцебиття.

Пухлини

Деякі епідеміологічні дослідження вказують на додаткове підвищення ризику розвитку раку шийки матки при тривалому застосуванні КПК (> 5 років), проте це твердження залишається суперечливим, оскільки остаточно не з’ясовано, наскільки результати досліджень враховують супутні фактори ризику, наприклад статеву поведінку та інші фактори, наприклад інфікування

вірусом папіломи людини (ВПЛ).

Препарат Дарілія протипоказаний жінкам, хворим на рак молочної залози, який може бути гормонозалежним, на даний час або в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»).

Епідеміологічні дослідження не виявили послідовного зв’язку між застосуванням комбінованих пероральних контрацептивів (КПК) та ризиком розвитку раку молочної залози. Дослідження не показують зв’язку між застосуванням КПК (зараз або у минулому) та ризиком розвитку раку молочної залози. Проте деякі дослідження повідомляють про невелике підвищення ризику розвитку раку молочної залози серед тих, хто на даний момент або нещодавно застосовували КПК (< 6 місяців з моменту останнього прийому) і тих, приймає КПК протягом тривалого часу (див. розділ «Побічні реакції»).

У поодиноких випадках у жінок, які застосовують КПК, спостерігалися доброякісні, а ще рідше − злоякісні пухлини печінки. В окремих випадках ці пухлини спричиняли небезпечну для життя внутрішньочеревну кровотечу. У разі виникнення сильного болю в епігастральній ділянці, збільшення печінки або ознак внутрішньочеревної кровотечі при диференціальній діагностиці слід враховувати можливість наявності пухлини печінки у жінок, які приймають КПК.

Прийом високодозових КПК (0,05 мг етинілестрадіолу) знижує ризик раку ендометрію та яєчників. Залишається підтвердити, чи ці дані можуть стосуватися і низькодозових КПК.

Інші стани

Депресивний настрій і депресія є частими побічними реакціями при застосуванні гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може бути тяжкою і є відомим фактором ризику суїцидальної поведінки та самогубства. Жінок слід інформувати про необхідність звернутися до лікаря у разі перепадів настрою і симптомів депресії, навіть якщо вони виникають невдовзі після початку лікування.

Прогестероновий компонент препарату Дарілія є антагоністом альдостерону із калійзберігаючими властивостями. У більшості випадків застосування не очікується підвищення рівнів калію в сироватці крові. Тим не менше, у клінічному дослідженні у деяких пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції нирок і супутнім застосуванням калійзберігаючих лікарських засобів рівні калію в сироватці крові дещо, але не суттєво, підвищувалися під час застосування дроспіренону. Тому рекомендується контролювати рівень калію в сироватці крові під час першого циклу прийому препарату у пацієнтів з нирковою недостатністю. Вказаним пацієнткам також рекомендовано перед початком застосування препарату утримувати рівень калію сироватки крові не вище верхньої межі норми, особливо при одночасному застосуванні калійзберігаючих лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Жінки з гіпертригліцеридемією або сімейним анамнезом щодо цього порушення можуть належати 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 цих поодиноких випадках виправдане негайне припинення прийому КПК.

У разі тривалої артеріальної гіпертензії або неможливості контролювати показники тиску за допомогою антигіпертензивних засобів, жінкам з уже діагностованою артеріальною гіпертензією, які приймають КПК, необхідно припинити їх застосування. Якщо це доцільно,

застосування КПК можна відновити після досягнення нормотонії за допомогою антигіпертензивної терапії.

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

Екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.

Гострі або хронічні розлади функції печінки можуть потребувати припинення застосування КПК, поки показники функції печінки не повернуться у межі норми.

При рецидиві холестатичної жовтяниці та/або свербежу, які спричинені холестазом, що раніше виникали у період вагітності або під час 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 для жінок з діабетом, які приймають низькодозовані КПК (що містять < 0,05 мг етинілестрадіолу). Проте жінки, які страждають на цукровий діабет, мають бути під постійним ретельним наглядом, особливо на початку застосування КПК.

Випадки посилення ендогенної депресії, епілепсії, хвороби Крона та виразкового коліту також спостерігалися під час застосування КПК. Іноді може виникати хлоазма, особливо у жінок з хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінки, схильні до виникнення хлоазми, мають уникати тривалого впливу прямих сонячних променів або ультрафіолетового опромінювання під час приймання КПК.

Допоміжні речовини

1 активна таблетка містить 48,53 мг лактози моногідрату, 1 таблетка плацебо містить 37,26 мг лактози.

За наявності рідкісних спадкових станів непереносимості галактози, повної лактазної недостатності або мальабсорбції глюкози-галактози, у разі перебування на безлактозній дієті не слід застосовувати цей лікарський засіб.

1 активна таблетка містить 0,07 мг соєвого лецитину, тому пацієнткам з гіперчутливістю до арахісу або сої не слід приймати цей лікарський засіб.

Таблетки плацебо містять барвник «Жовтий захід» (Е 110), який може спричинити алергічні реакції.

Медичне обстеження/консультація.

Перед початком або відновленням прийому препарату Дарілія рекомендується зібрати повний медичний анамнез (включаючи сімейний анамнез), пройти медичне обстеження і виключити вагітність. Слід виміряти артеріальний тиск, провести об'єктивне дослідження, беручи до уваги протипоказання (див. розділ «Протипоказання») та особливості застосування (див. розділ «Особливості застосування»). Важливо звернути увагу жінок на ризик виникнення венозного

та артеріального тромбозу, включаючи ризик при застосуванні препарату Дарілія порівняно із таким при застосуванні інших КГК, щодо симптомів ВТЕ та АТЕ, а також на відомі фактори ризику та дії у разі підозри на тромбоз. Пацієнткам рекомендується уважно прочитати інструкцію для медичного застосування лікарського засобу та дотримуватися рекомендацій, які містяться в ній.

Частота і характер медичних оглядів повинні ґрунтуватися на існуючих нормах медичної практики з урахуванням індивідуальних особливостей кожної жінки.

Слід попередити пацієнтку, що гормональні контрацептиви не захищають від зараження ВІЛ-інфекцією (СНІДом) та інших захворювань, що передаються статевим шляхом.

Зниження ефективності.

Ефективність КПК може знижуватися, наприклад, у випадку пропуску прийому активних таблеток (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), розладів шлунково-кишкового тракту в період прийому активних таблеток (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або при одночасному застосуванні інших лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення циклу.

При застосуванні КПК можуть спостерігатися нерегулярні кровотечі (кровомазання або прориві кровотечі), особливо протягом перших місяців застосування препарату. Враховуючи це, оцінку будь-якої нерегулярної кровотечі слід проводити лише після періоду адаптації до препарату, який становить 3 менструальних цикли.

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

У деяких жінок може не настати кровотеча відміни під час прийому таблеток плацебо. Якщо прийом КПК відбувався згідно з вказівками, описаними у розділі «Спосіб застосування та дози», вагітність малоймовірна. Проте якщо застосування контрацептиву здійснювалося нерегулярно або якщо кровотечі відміни відсутні протягом двох циклів, перед продовженням застосування КПК необхідно виключити вагітність.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Препарат Дарілія не показаний у період вагітності.

У разі настання вагітності під час застосування препарату Дарілія, його прийом необхідно припинити негайно. Однак результати епідеміологічних досліджень не вказують на підвищення ризику появи вроджених вад у дітей, народжених жінками, які приймали пероральні контрацептиви до вагітності, так само, як і на існування тератогенної дії при ненавмисному прийомі пероральних контрацептивів протягом вагітності.

У дослідженнях на тваринах були виявлені побічні ефекти у період вагітності та лактації (див.

розділ «Фармакологічні властивості»). Ґрунтуючись на цих даних, не можна виключити побічних ефектів, пов’язаних з гормональним впливом поєднаних діючих речовин. Однак загальний досвід застосування КПК під час вагітності не свідчить про існуючий небажаний вплив у людини.

Відомі дані щодо застосування препарату Дарілія під час вагітності занадто обмежені для того, щоб можна було зробити висновки стосовно негативного впливу препарату Дарілія на перебіг вагітності, здоров’я плода або новонародженого. На даний час немає жодних відповідних епідеміологічних даних. При відновленні застосування препарату Дарілія слід враховувати підвищення ризику розвитку ВТЕ у післяпологовому періоді (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Період годування груддю.

КПК можуть впливати на годування груддю, оскільки під їх впливом може зменшуватись кількість грудного молока, а також змінюватись його склад. Зважаючи на це, КПК зазвичай не рекомендується приймати поки жінка повністю не відлучить дитину від грудей. Невеликі кількості контрацептивних стероїдів та/або їх метаболіти можуть проникати у грудне молоко під час застосування КПК. Ці кількості можуть вплинути на дитину.

Фертильність.

Препарат Дарілія показаний для запобігання вагітності. Інформацію щодо відновлення фертильності див. у розділі «Фармакологічні властивості».

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

Не проводили досліджень щодо впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. У жінок, які приймають комбіновані оральні контрацептиви не повідомлялося про вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

В одній блістерній упаковці міститься 28 таблеток (24 4): 24 таблетки білого або майже білого кольору (активні таблетки) та 4 таблетки зеленого кольору (таблетки плацебо –неактивні).

Як приймати препарат Дарілія (24 4)

Таблетки необхідно приймати щодня приблизно в один і той же час, у разі необхідності запиваючи невеликою кількістю рідини, в послідовності, зазначеній на блістерній упаковці. Перерв між прийомом таблеток бути не повинно. Необхідно приймати по 1 таблетці на добу протягом 28 днів поспіль. Прийом таблеток з кожної наступної упаковки слід починати після прийому останньої таблетки із попередньої упаковки. Менструальноподібна кровотеча зазвичай настає на 2-3-й день після початку прийому таблеток плацебо (таблетки зеленого кольору в останньому ряду) та не обов’язково закінчується до початку прийому таблеток із нової упаковки.

Як розпочати прийом препарату Дарілія (24 4)

Якщо гормональні контрацептиви у попередній період (минулий місяць) не застосовували. Прийом таблеток слід починати в перший день менструального циклу (тобто в перший день менструальної кровотечі).

Перехід з іншого комбінованого гормонального контрацептиву (таблетки комбінованого перорального контрацептиву (КПК), вагінальне кільце або трансдермальний пластир). Бажано прийняти першу таблетку лікарського засобу Дарілія наступного дня після прийому останньої активної таблетки (таблетки, що містить діючу речовину) попереднього комбінованого гормонального контрацептиву (КГК), але не пізніше наступного дня після перерви у прийомі таблеток або періоду застосування таблеток, що не містять гормони, попереднього КПК. При переході з вагінального кільця або трансдермального пластиру прийом таблеток Дарілія бажано розпочинати в день видалення попереднього засобу, але не пізніше дня, запланованого застосування вагінального кільця або трансдермального пластиру.

Перехід з методу, який базується на застосуванні лише прогестагену (міні-пілі, ін'єкції, імплантати) або внутрішньоматкової системи з прогестагеном (ВМС). Жінка може розпочати прийом препарату Дарілія у будь-який день прийому «міні-пілі» (у разі імплантата 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 аборту в I триместрі вагітності. Застосування препарату слід розпочати негайно в той же день після операції. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

Після пологів або аборту у II триместрі вагітності. Якщо жінка годує груддю – див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Жінкам необхідно рекомендувати розпочинати прийом препарату Дарілія з 21-28-го дня після пологів або аборту у II триместрі вагітності. Якщо жінка пізніше розпочинає 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 необхідно виключити вагітність або жінці слід дочекатися першої менструації.

Пропуск прийому таблетки.

На пропуск прийому зеленої таблетки плацебо із 4-го ряду блістеру можна не зважати. Однак її треба викинути, щоб уникнути випадкового подовження плацебо-фази. Вказівки, що приводяться нижче, стосуються тільки пропуску активних таблеток білого кольору.

Якщо запізнення у прийомі будь-якої пропущеної таблетки *не перевищує 24 годин,* протизаплідна дія препарату не знижується. Пропущену таблетку треба прийняти одразу, як тільки згадали про це. Наступну таблетку з цієї упаковки слід приймати у звичний час.

Якщо запізнення з прийомом будь-якої пропущеної таблетки *перевищує 24 години,* контрацептивний захист може зменшитися. У такому випадку необхідно керуватися двома основними правилами:

1. Рекомендована перерва у прийомі гормональних таблеток становить 4 дні; прийом препарату не можна переривати більш ніж на 7 днів.

2. Адекватне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається при безперервному прийомі таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього у повсякденному житті слід керуватися такими рекомендаціями:

Дні 1-7

Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичний час. Крім того, протягом наступних 7 днів слід використовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив. Якщо у попередні 7 днів відбувся статевий акт, слід враховувати можливість настання вагітності. Чим більше таблеток пропущено і чим ближче цей пропуск до фази таблеток плацебо, тим вищий ризик вагітності.

Дні 8-14

Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичний час. Якщо жінка правильно приймала таблетки протягом 7 днів перед пропуском, немає необхідності застосовувати додаткові протизаплідні засоби. В іншому разі або при пропуску більше ніж однієї таблетки рекомендується застосовувати додаткові методи контрацепції (наприклад, бар'єрний метод контрацепції) протягом 7 днів.

Дні 15-24

Ризик зниження контрацептивного ефекту значна через наближення фази таблеток плацебо. 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 прийому таблеток протягом 7 днів до пропуску. В іншому випадку рекомендується дотримуватися першого із зазначених нижче варіантів і використовувати додаткові методи контрацепції 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 звичний час, доки активні таблетки не закінчаться, але 4 зелені таблетки плацебо приймати не слід, потрібно одразу розпочати прийом таблеток із наступної блістерної упаковки. Малоймовірно, що у жінки почнеться менструальноподібна кровотеча до закінчення прийому таблеток з другої упаковки, хоча при прийомі таблеток можуть спостерігатися кров'янисті виділення або проривна кровотеча.

2. Жінці можна також порадити припинити прийом активних таблеток з поточної блістерної упаковки. Замість активних таблеток слід прийняти зелені таблетки плацебо з останнього ряду протягом 4 днів, включаючи дні пропуску таблеток, а потім почати прийом таблеток із наступної блістерної упаковки.

Якщо жінка пропустила прийом таблеток і у неї відсутня менструальноподібна кровотеча під час першого періоду прийому таблеток плацебо, слід розглянути імовірність вагітності.

Рекомендації у випадку порушень з боку шлунково-кишкового тракту.

У разі тяжких порушень з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад, блювання, діареї) можливе неповне всмоктування препарату. У такому випадку слід застосовувати додаткові

засоби контрацепції.

Якщо протягом 3-4 годин після прийому активної таблетки сталося блювання, необхідно якомога швидше прийняти нову (замінну) таблетку (з іншої упаковки). Нову таблетку необхідно прийняти впродовж 24 годин звичного часу прийому. Якщо пройшло більше 24 годин, необхідно дотримуватися правил прийому препарату, зазначених у розділі «Пропуск прийому таблетки». Якщо жінка не хоче змінювати свою звичну схему прийому препарату, їй необхідно прийняти додаткову(і) таблетку(и) з іншої упаковки.

Як змістити час виникнення кровотечі «відміни». Щоб затримати день початку менструації, жінці слід пропустити прийом таблеток плацебо і почати прийом активних таблеток Дарілія з нової упаковки. При бажанні термін прийому можна продовжити аж до закінчення другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або кров'янисті виділення. Регулярне застосування препарату Дарілія відновлюється після прийому фази таблеток плацебо.

Щоб змістити настання менструації на інший день тижня, рекомендується скоротити фазу плацебо на бажану кількість днів. Слід зазначити, що чим коротшою буде перерва, тим вища імовірність відсутності менструальноподібної кровотечі та вищий ризик виникнення проривної кровотечі або кров'янистих виділень упродовж періоду прийому таблеток з наступної упаковки (як у випадку затримки настання менструації).

Підготовка до використання смуги тижневого календаря-стікера

Для того, щоб допомогти пацієнтці стежити за прийомом таблеток, в упаковку вкладений тижневий календар-стікер, на якому позначені 7 днів тижня.

ð	Пон.	Вівт.	Сер.	Четв.	П'ятн.	Суб.	Нед.
ð	Вівт.	Сер.	Четв.	П'ятн.	Суб.	Нед.	Пон.
ð	Сер.	Четв.	П'ятн.	Суб.	Нед.	Пон.	Вівт.
ð	Четв.	П'ятн.	Суб.	Нед.	Пон.	Вівт.	Сер.
ð	П'ятн.	Суб.	Нед.	Пон.	Вівт.	Сер.	Четв.
ð	Суб.	Нед.	Пон.	Вівт.	Сер.	Четв.	П'ятн.
ð	Нед.	Пон.	Вівт.	Сер.	Четв.	П'ятн.	Суб.

Жінка повинна вибрати самоклеючу смужку календаря, позначення на якій починається з дня тижня, коли вона починає приймати таблетки. Наприклад, якщо вона починає приймати

таблетки у середу, вибирає наклейку-смужку, яка починається з позначення «Сер.» («Середа»).

Прикласти символ «ð» на смужці до того ж символу на блістерній упаковці і приклеїти смужку на блістер на місце обведене лінією. Кожен день тижня буде позначено паралельно до лінії розташування таблеток у блістерній упаковці. Таким чином можна бачити, в який день тижня жінка приймає таблетку. Необхідно приймати таблетки у послідовності, зазначеній на блістерній упаковці, поки не будуть прийняті всі 28 таблеток.

Протягом 4 днів, коли жінка приймає зелені таблетки плацебо, повинна початися менструальноподібна кровотеча. Вона, як правило, починається на 2-й або 3-й день після прийому останньої білої активної таблетки Дарілія.

Після того, як жінка прийняла останню зелену таблетку, необхідно почати застосування таблеток із нової блістерної упаковки та застосовувати наступну смужку семиденного календаря-стікера, незважаючи на те, чи закінчилися кровотеча відміни, чи ні.

Це означає, що жінка розпочне застосування кожної смужки тижневого календаря в той самий день тижня і що кровотеча відміни буде відбуватися в ті ж самі дні кожного місяця.

Діти.

Препарат показаний для застосування за призначенням лікаря тільки після настання сталих менструацій.

Передозування.

Досвіду передозування препаратом Дарілія ще не було.

На підставі загальних даних про застосування КПК виділяють такі симптоми, які можуть спостерігатися при передозуванні активних таблеток: нудота, блювання, кровотеча відміни. Кровотеча відміни може спостерігатися у дівчат навіть до настання менархе у випадку ненавмисного застосування лікарського засобу. Ніяких антидотів не існує, лікування повинно бути симптоматичним.

Побічні реакції.

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

При одночасному застосуванні дроспіренону та етинілестрадіолу повідомлялося про наступні побічні реакції.

У таблиці нижче наведено побічні реакції за класами систем органів MedDRA (MedDRA SOCs).

Частоти базуються на даних клінічних досліджень. Найбільш відповідний термін MedDRA використовується для опису певної реакції та її синонімів і пов’язаних станів.

	Частота виникнення побічних реакцій			
Клас системи органів (MedDRA)	Часті (від ≥1/100 до <1/10)	Нечасті (від ≥1/1000 до <1/100)	Поодинокі (від ≥1/10000 до <1/1000)	Частота невідома (неможливо встановити за відомими даними)
Інфекційні та паразитарні захворювання			Кандидоз	
Розлади кровоносної та лімфатичної системи			Анемія, тромбоцитемія	
Розлади імунної системи			Алергічні реакції	Гіперчутливість, загострення симптомів спадкового та набутого ангіоневротичного набряку
Розлади ендокринної системи			Ендокринні розлади	
Розлади обміну речовин та харчування			Підвищений апетит, анорексія, гіперкаліємія, гіпонатріємія	
Психічні розлади	Емоційна лабільність	Депресія, нервозність, сонливість	Аноргазмія, безсоння	
Розлади нервової системи	Головний біль	Запаморочення, парестезія	Вертиго, тремор	
Розлади органів зору			Кон’юнктивіт, синдром сухого ока, порушення зору	
Розлади з боку серця			Тахікардія	
Розлади з боку судин		Мігрень, варикозне розширення вен, артеріальна гіпертензія	Флебіт, судинні розлади, носова кровотеча, непритомність, Венозна тромбоемболія (ВТЕ), артеріальна тромбоемболія (АТЕ),	
Розлади шлунково-кишкового тракту	Нудота	Біль у животі, блювання, диспепсія, метеоризм, гастрит, діарея	Здуття живота, шлунково-кишкові розлади, відчуття переповнення шлунково-кишкового тракту, грижа стравохідного отвору діафрагми, кандидоз ротової порожнини, запор, сухість у роті	
Розлади печінки та жовчовивідних шляхів			Біль у жовчному міхурі, холецистит	

		Акне, свербіж, висипання	Хлоазма, екзема, алопеція, вугровий дерматит, сухість шкіри, вузликова еритема, гіпертрихоз, порушення з боку шкіри, стрії, контактний дерматит, фотодерматит, «вузли» на шкірі	Мультиформна еритема
Розлади шкіри та підшкірної клітковини				
Розлади скелетно-м’язової системи та сполучної тканини		Біль у спині, біль у кінцівках, судоми м’язів		
Розлади репродуктивної системи та молочних залоз	Болісність молочних залоз, метрорагія*, аменорея	Вагінальний кандидоз, тазовий біль, збільшення молочних залоз, фіброзно-кістозна мастопатія, маткова/вагінальна кровотеча*, виділення з геніталій, припливи, вагініт, порушення менструального циклу, дисменорея, гіпоменорея, менорагія, сухість вагіни, сумнівний мазок по Папаніколау, зниження лібідо	Диспареунія, вульвовагініт, посткоїтальна кровотеча, кровотеча відміни, кіста молочної залози, гіперплазія молочної залози, новоутворення молочної залози, поліп шийки матки, атрофія ендометрію, кіста яєчника, збільшення матки	
Загальні розлади та розлади у місці введення		Астенія, посилене потовиділення, набряк (генералізований, периферичний набряк та набряк обличчя)	Нездужання	
Дослідження		Збільшення маси тіла	Зменшення маси тіла	

* Нерегулярність менструацій зазвичай минає при продовженні застосування препарату.

Опис окремих небажаних реакцій

У жінок, які приймали КГК, спостерігався підвищений ризик розвитку артеріальних або венозних тромботичних/тромбоемболічних ускладнень, у тому числі інфаркту міокарда, інсульту, тразиторних ішемічних атак, венозного тромбозу та тромбоемболії легеневої артерії. Більш детальна інформація зазначена у розділі «Особливості застосування».

Нижчезазначені серйозні побічні реакції були зареєстровані у жінок, які приймають протизаплідні засоби (див. розділ «Особливості застосування»):

- венозні тромбоемболічні розлади;

- артеріальні тромбоемболічні розлади;

- артеріальна гіпертензія;

- пухлини печінки;

- поява або погіршення станів, зв’язок яких з прийомом КПК не з’ясований остаточно: хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, епілепсія, міома матки, порфірія, системний червоний вовчак, герпес вагітних, хорея Сиденгама, гемолітико-уремічний синдром, холестатична жовтяниця;

- хлоазми;

- гострі або хронічні порушення функції печінки, що можуть потребувати скасування застосування КПК до нормалізації показників функції печінки;

- екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

У п’яти дослідженнях, які порівнювали ризик розвитку раку молочної залози у тих, хто коли-небудь застосовував КПК (натепер або минулому), і тих, хто ніколи не застосовував КПК, виявлено відсутність зв’язку між застосуванням КПК (будь-коли) та ризиком розвитку раку молочної залози, з оцінками ефекту в діапазоні від 0,90-1,12.

У трьох дослідженнях порівнювали ризик розвиту раку молочної залози у тих, хто на даний час або нещодавно застосовував КПК (<місяців з моменту останнього прийому), і тих, хто ніколи не застосовував КПК. В одному з цих досліджень не було виявлено зв’язку між ризиком розвитку раку молочної залози та застосуванням КПК. Два інших дослідження виявили підвищений на 1,19-1,33 відносний ризик у тих, хто на даний час або нещодавно застосовував КПК. Обидва дослідження виявили підвищений ризик розвитку раку молочної залози у тих, хто застосовує КПК протягом тривалого часу, з відносним ризиком у діапазоні від 1,03 при застосуванні КПК протягом менше, ніж одного року до приблизно 1,4 при застосуванні КПК протягом більше 8-10 років.

Взаємодії

Проривні кровотечі та/або зниження контрацептивної дії може виникнути внаслідок взаємодії інших лікарських засобів (індукторів ферментів) із пероральними контрацептивами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження є дуже важливими. Це дає можливість здійснювати контроль за співвідношенням користь/ризик для лікарських засобів. Медичні працівники повинні повідомляти про підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище **25 °С** в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 28 (24 4) таблеток у блістері; по 1 (1 (24 4)) або по 3 (3 (24 4)) блістери в картонній упаковці. У картонну упаковку вкладено плаский картонний футляр для зберігання блістера та тижневий календар-стікер.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

H-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.