ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДІФЕНДА

(DIFENDA)

Склад:

діючі речовини: дроспіренон; етинілестрадіол;

1 таблетка рожевого кольору містить етинілестрадіолу 0,02 мг та дроспіренону 3 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль прежелатинізований; повідон; натрію кроскармелоза; полісорбат 80; магнію стеарат;

плівкова оболонка: Опадрай II Рожевий, що містить: спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172);

1 таблетка плацебо білого кольору містить:

допоміжні речовини: лактоза безводна, повідон, магнію стеарат;

плівкова оболонка: Опадрай II білий, що містить: спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол, тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору, та таблетки круглої форми, гладкі, вкриті плівковою оболонкою білого кольору (плацебо).

Фармакотерапевтична група.

Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевої сфери. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени та естрогени, фіксовані комбінації. Дроспіренон та етинілестрадіол. Код АТХ G03A A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

Протизаплідна дія препарату Діфенда базується на взаємодії різних чинників, найважливішими серед яких є пригнічення овуляції і зміна цервікальної секреції.

У процесі трициклового клінічного дослідження пригнічення овуляції порівняння комбінації дроспіренон 3 мг/етинілестрадіол 0,02 мг при 24-денному та 21-денному режимі, 24-денний режим асоціювався з більшою супресією розвитку фолікулів. Після навмисних помилок у дозуванні протягом третього циклу терапії у переважної більшості жінок із 21-денним режимом

спостерігалася активність яєчників, включаючи овуляцію, порівняно із жінками з 24-денним режимом. Активність яєчників поверталася до рівнів, що були до початку терапії протягом циклу після терапії у 91,8 % жінок із 24-денним режимом.

Препарат Діфенда – це комбінований оральний контрацептив з етинілестрадіолом та прогестогеном дроспіреноном. У терапевтичних дозах дроспіренон проявляє антиандрогенні та помірні антимінералокортикоїдні властивості. Він не має естрогенної, глюкокортикоїдної та антиглюкокортикоїдної активності. Отже, дроспіренон має схожий фармакологічний профіль із природним прогестероном.

Згідно даних клінічних досліджень помірні антимінералокортикоїдні властивості препарату Діфенда призводять до помірного антимінералокортикоїдного впливу.

Було проведено два багатоцентрових, подвійних сліпих, рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідження для оцінки ефективності та безпеки застосування препарату Діфенда жінкам з *acne vulgaris* середнього ступеня. Після 6 місяців терапії, порівняно з плацебо, препарат продемонстрував статистично значущий ефект зниження на 15,6 % (49,3 % порівняно з 33,7 %) кількості запальних елементів, 18,5 % (40,6 % порівняно з 22,1 %) кількості незапальних елементів та 16,5 % (44,6 % порівняно з 28,1 %) загальної кількості висипань. Також більший відсоток суб'єктів, 11,8 % (18,6 % порівняно з 6,8 %), був із «чистою» та «майже чистою» шкірою, які оцінювалися за шкалою ISGA (Investigator's Stated Global Assessment).

Фармакокінетика.

Дроспіренон

Всмоктування. Перорально прийнятий дроспіренон швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація у сироватці крові, що становить 38 нг/мл, досягається приблизно через 1-2 години після одноразового перорального застосування. Біодоступність становить 76 − 85 %. Одночасне вживання їжі не впливає на біодоступність дроспіренону.

Розподіл. Після перорального застосування концентрація дроспіренону в сироватці крові знижується із середнім кінцевим періодом напіввиведення близько 31-ї години. Дроспіренон зв'язується із сироватковим альбуміном, при цьому не з'єднуючись із статевими стероїдами (ГЗСС) та кортикоїдозв'язуючим глобуліном (ГЗК). Тільки 3-5 % його загальної кількості в сироватці крові наявні у вільному стані. Спричинене етинілестрадіолом підвищення ГЗСС не впливає на зв'язування дроспіренону з протеїнами сироватки крові. Середній об'єм розподілу дроспіренону становить 3,7±1,2 л/кг.

Метаболізм. Дроспіренон значною мірою метаболізується після перорального застосування. Головними метаболітами у плазмі є кислотні форми дроспіренону, що утворюються при відкритті лактонового кільця, та 4,5-дигідро-дроспіренон-3-сульфат, які утворюються шляхом гідратації з подальшим сульфатуванням. Дроспіренон також є об'єктом окиснювального метаболізму, що каталізується CYP3A4. *In vitro* дроспіренон може слабко або помірно пригнічувати ферменти цитохрому P450: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4.

Виведення з організму. Швидкість метаболічного кліренсу дроспіренону із сироватки крові становить приблизно 1,5±0,2 мл/хв/кг. Дроспіренон виділяється у незміненій формі тільки у дуже незначній кількості. Метаболіти виділяються із сечею та калом у співвідношенні 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 після 8 днів застосування. Рівні дроспіренону у крові кумулювали в 3 рази як наслідок співвідношення термінального періоду напіввиведення та інтервалу дозування.

Окремі групи пацієнток

Жінки з порушеннями функції нирок. Рівноважна концентрація дроспіренону в сироватці крові у жінок з нирковою недостатністю легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) була порівнянною із цим показником для жінок із нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну більше 80 мл/хв). Рівень дроспіренону в сироватці крові був у середньому на 37 % вищим у жінок із нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) порівняно з цим показником для жінок із нормальною функцією нирок. Застосування дроспіренону продемонструвало добру переносимість у всіх групах пацієнток. Показано, що приймання дроспіренону не має клінічно значущого ефекту на концентрацію калію в сироватці крові.

Жінки з порушеннями функції печінки.

У дослідженні застосування разової дози кліренс дроспіренону при пероральному застосуванні знижувався приблизно на 50 % в осіб із помірною печінковою недостатністю порівняно з добровольцями з нормальною функцією печінки. Виявлене відхилення кліренсу дроспіренону в осіб із помірною печінковою недостатністю не зумовлювало будь-яких явних відмінностей щодо концентрації калію у сироватці крові. Навіть при наявності цукрового діабету та супутньої терапії спіронолактоном (два фактори, що можуть провокувати гіперкаліємію) не спостерігалося підвищення концентрації калію в сироватці крові вище верхньої межі норми. Отже, дроспіренон добре переноситься особами із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня (клас В за класифікацією Чайлда − П'ю).

Етнічні групи. Не спостерігалося клінічно значущої різниці у фармакокінетиці дроспіренону або етинілестрадіолу у жінок японської національності та європейців.

Етинілестрадіол

Всмоктування. При пероральному застосуванні етинілестрадіол швидко і повністю всмоктується. Максимальна сироваткова концентрація, що дорівнює 33 пкг/мл, досягається протягом 1−2 годин після одноразового перорального застосування. Абсолютна біодоступність внаслідок пресистемної кон'югації і метаболізму при першому проходженні через печінку становить приблизно 60 %. Одночасне вживання їжі зменшує біодоступність етинілестрадіолу приблизно у 25 % досліджуваних.

Розподіл. Рівні етинілестрадіолу у сироватці зменшуються двофазно, термінальна фаза характеризується періодом напіввиведення, що приблизно дорівнює 24 години. Етинілестрадіол міцно, проте неспецифічно, зв'язується з альбумінами сироватки (приблизно 98,5 %) та індукує збільшення концентрації ГЗСС та КЗГ у сироватці крові. Уявний об'єм розподілу становить приблизно 5 л/кг.

Метаболізм. Етинілестрадіол значною мірою метаболізується у шлунково-кишковому тракті та при першому проходженні через печінку. Етинілестрадіол метаболізується, головним чином, шляхом гідроксилювання ароматичного кільця з утворенням широкого спектра гідроксильованих та метильованих метаболітів, які присутні у вільному стані та як кон'югати з глюкуронідами та сульфатами. Метаболічний кліренс етинілестрадіолу становить приблизно 5 мл/хв/кг.

In vitro етинілестрадіол є зворотним інгібітором CYP2C19, CYP1A1 та CYP1A2, а також на основі механізму дії – інгібітором CYP3A4/5, CYP2C8 та CYP2J2.

Виведення з організму. Етинілестрадіол майже не виводиться у незміненій формі. Метаболіти етинілестрадіолу виводяться із сечею та жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення метаболітів становить майже 1 добу.

Стан рівноваги. Стан рівноваги досягається у другій половині циклу застосування, коли концентрація етинілестрадіолу в сироватці крові збільшується у 2,0−2,3 раза.

Доклінічні дані з безпеки.

У лабораторних тварин ефекти дроспіренону та етинілестрадіолу були обмежені такими, що асоціювалися з відомою фармакологічною дією. Зокрема, дослідження з виявлення репродуктивної токсичності у тварин показали наявність видоспецифічного ембріотоксичного та фетотоксичного впливу. При експозиції, що перевищує таку у користувачів препарату Діфенда, у деяких видів тварин спостерігали вплив на статеву диференціацію. Дослідження з оцінки екологічного ризику показали, що етинілестрадіол та дроспіренон потенційно можуть становити загрозу для водного середовища (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Пероральна контрацепція.

Протипоказання.

Комбіновані гормональні контрацептиви (КГК) не слід застосовувати при наявності хоча б одного з нижчезазначених станів. У разі якщо будь-який із цих станів виникає вперше під час застосування КГК, прийом препарату слід негайно припинити.

· Наявність або ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ):

o ВТЕ на даний час, зокрема внаслідок терапії антикоагулянтами, або в анамнезі (наприклад, тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА));

o відома спадкова або набута схильність до ВТЕ, така як резистентність до активованого протеїну С (у тому числі мутація фактора V Лейдена), дефіцит антитромбіну-III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S;

o великі оперативні втручання з тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»);

o високий ризик ВТЕ через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

· Наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ):

o наявність АТЕ на даний час або в анамнезі (наприклад, інфаркт міокарда) або наявність продромальних симптомів (наприклад, стенокардія);

o порушення мозкового кровообігу на даний час або в анамнезі, наявність продромальних симптомів (наприклад, транзиторна ішемічна атака (ТІА));

o відома спадкова або набута схильність до АТЕ, така як гіпергомоцистеїнемія та антитіла до фосфоліпідів (антитіла до кардіоліпінів, вовчаковий антикоагулянт);

o мігрень із вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;

o високий ризик АТЕ через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») або через наявність одного серйозного фактору ризику, такого як:

- 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.

· Наявність на даний час або в анамнезі раку молочної залози, який може бути гормоночутливим (див. розділ «Особливості застосування», підрозділ «Злоякісні новоутворення»).

· Ниркова недостатність тяжкого ступеня або гостра ниркова недостатність.

· Наявність пухлин печінки на даний час або в анамнезі (доброякісних або злоякісних).

· Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів), що є залежними від статевих гормонів.

· Вагінальна кровотеча нез’ясованої етіології.

· Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.

· Діфенда протипоказана для одночасного застосування з лікарськими засобами, що

містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір, або лікарськими засобами, що містять глекапревір/пібрентасвір або софосбувір/велпатасвір/воксілапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі заходи безпеки.

Цей лікарський засіб може становити небезпеку для навколишнього середовища (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до локальних вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

- Вплив інших лікарських засобів на препарат Діфенда.

Взаємодії можливі з лікарськими засобами, що індукують мікросомальні ферменти. Це призводить до збільшення кліренсу статевих гормонів, що спричиняє зміни характеру менструальної кровотечі та/або втрати 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, повині тимчасово використовувати бар’єрний метод або інший метод контрацепції додатково до комбінованого орального контрацептиву (КОК). Бар’єрний метод слід використовувати протягом усього терміну лікування відповідним препаратом і ще протягом 28 днів після припинення його застосування. Якщо терапія розпочинається у період застосування останніх таблеток КОК з упаковки, то прийом таблеток з наступної упаковки КОК слід розпочати одразу після попередньої без звичного інтервалу без застосування таблеток.

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 КОК (зниження ефективності КОК 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 рослинні лікарські засоби, що містять

екстракт звіробою (Hypericum perfiratum).

Діючі речовини з непостійним впливом на кліренс КОК

При одночасному застосуванні з КОК велика кількість комбінацій інгібіторів ВІЛ-протеази та ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, включаючи комбінації з інгібіторами вірусу гепатиту С (ВГС), можуть підвищувати або знижувати концентрацію 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. У разі 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 КОК (інгібітори ферментів)

Клінічна значущість потенційної взаємодії з інгібіторами ферментів залишається нез'ясованою.

Одночасне застосування сильних інгібіторів CYP3A4 може підвищити плазмові концентрації естрогену або прогестину, або обох компонентів.

У дослідженні багаторазових доз комбінації дроспіренон (3 мг/добу)/етинілестрадіол

(0,002 мг/добу) та сильного інгібітора CYP3A4 кетоконазолу, що застосовувався одночасно, протягом 10 днів збільшувалося значення AUC(0-24h) дроспіренону та етинілестрадіолу у

2,7 та 1,4 раза відповідно.

Еторикоксиб у дозах від 60 до 120 мг/добу продемонстрував підвищення плазмових концентрацій етинілестрадіолу у 1,4-1,6 раза відповідно при одночасному застосуванні з КГК, що містить 0,035 мг етинілестрадіолу.

- Вплив препарату Діфенда на інші лікарські засоби

КОК можуть впливати на метаболізм деяких діючих речовин. Відповідно, концентрації у плазмі крові та у тканинах можуть або підвищуватися (наприклад, циклоспорин), або знижуватися (наприклад, ламотриджин).

На підставі досліджень взаємодії in vivo у жінок-добровольців, які застосовували омепразол, симвастатин та 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 викликає слабке (наприклад, теофілін) або помірне (наприклад, тизанідин) підвищення їх плазмових концентрацій.

Фармакодинамічні взаємодії

Під час клінічних досліджень з пацієнтами, які отримували лікарські засоби для лікування інфекцій вірусного гепатиту С (HCV), що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір і дасабувір

з рибавірином або без нього, було виявлено підвищення трансамінази (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 пацієнтів, які отримували лікування глекапревіром/пібрентасвіром або софосбувіром/велпатасвіром/воксілапревіром, спостерігалося підвищення АЛТ у жінок, які приймали лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Отже, пацієнти повинні перейти на альтернативний метод контрацепції (наприклад, лише контрацепція прогестагеном або негормональні методи) перед початком такого комбінованого режиму лікування. Застосування препарату Діфенда можна відновити через 2 тижні після завершення комбінованого режиму лікування.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок одночасне застосування дроспіренону та інгібіторів АПФ або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) не показало значущого впливу на

рівень калію в сироватці крові. Однак одночасне застосування препарату Діфенда та антагоністів альдостерону або калійзберігаючих діуретиків не досліджувалося. У цьому випадку рівень калію у сироватці крові потрібно досліджувати протягом першого циклу лікування (див. також розділ «Особливості застосування»).

Інші форми взаємодії

Лабораторні аналізи

Застосування контрацептивних стероїдів може впливати на результати деяких лабораторних аналізів, таких як біохімічні параметри функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, на концентрацію у плазмі транспортних білків, таких як глобулін, що зв’язує кортикостероїди, на концентрацію у плазмі крові фракцій ліпідів/ліпопротеїнів, на показники вуглеводного обміну, коагуляції та фібринолізу. Зазвичай такі зміни перебувають у межах норми. Дроспіренон збільшує активність реніну та альдостерону у плазмі крові, що індукується його помірною антимінералокортикоїдною активністю.

Особливості застосування.

Рішення про призначення препарату Діфенда слід приймати з урахуванням індивідуальних факторів ризику жінки, що існують на даний момент, у тому числі факторів ризику розвитку ВТЕ, а також ризику ВТЕ, пов’язаного з прийомом препарату Діфенда, порівняно з іншими КГК (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Попередження

При наявності будь-яких станів або факторів ризику, зазначених нижче, слід обговорити з жінкою доцільність застосування препарату Діфенда.

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

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).

- Циркуляторні розлади

Ризик розвитку ВТЕ

Застосування будь-яких КГК підвищує ризик розвитку ВТЕ у жінок, які їх застосовують, порівняно з тими, які їх не застосовують. **Препарати, що містять левоноргестрел, норгестимат або норетистерон, асоціюються з нижчим ризиком ВТЕ. Застосування інших лікарських засобів, таких як Діфенда, може призводити до підвищення ризику удвічі. Рішення про застосування препаратів, окрім тих, що мають найнижчий ризик розвитку ВТЕ, слід приймати лише після обговорення з жінкою. Необхідно переконатися, що вона усвідомлює ризик розвитку ВТЕ, асоційований із застосуванням препарату Діфенда, 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 у 4 тижні або довше.**

У двох із 10 000 жінок, які не приймають КГК та не є вагітними, розвивається ВТЕ протягом року. Однак у кожної окремої жінки ризик може бути значно вищим залежно від наявних у неї 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).

Фактори ризику розвитку ВТЕ

Ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень у жінок, які застосовують КГК, може бути значно вищим при наявності додаткових факторів ризику, особливо множинних

(див. таблицю 2).

Застосування препарату Діфенда протипоказане жінкам із множинними факторами ризику, що може підвищити ризик розвитку венозного тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід враховувати загальний ризик розвитку ВТЕ. Якщо співвідношення користь/ризик несприятливе, не слід призначати КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 2

Фактори ризику розвитку ВТЕ

Фактор ризику	Примітка
Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м^2)	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо потребує уваги при наявності інших факторів ризику.
Тривала іммобілізація, велике оперативне втручання, операція на нижніх кінцівках або органах таза, нейрохірургічні втручання або обширна травма. Примітка: тимчасова іммобілізація, у тому числі перельоти > 4 годин, також можуть бути фактором ризику розвитку ВТЕ, особливо у жінок з іншими факторами ризику.	У таких ситуаціях 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. З метою уникнення небажаної вагітності слід використовувати інші методи контрацепції. Слід розглянути доцільність антитромботичної терапії, якщо застосування препарату Діфенда не було припинено попередньо.
Сімейний анамнез (ВТЕ у когось із родичів або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад у віці 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.
Вік	Особливо у віці 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 у період вагітності, особливо протягом 6 тижнів після пологів (інформацію щодо періоду вагітності або годування груддю див. у розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Симптоми ВТЕ (тромбоз глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА)

Жінкам слід порадити у разі появи нижчевказаних симптомів негайно звернутися до лікаря та повідомити про те, що вони застосовують КГК.

Симптомами ТГВ можуть бути: однобічний набряк ноги та/або ступні або 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.

Симптомами ТЕЛА можуть бути: раптова задишка нез'ясованої етіології або прискорене дихання; раптовий кашель, можливо з кров'ю; раптовий біль у грудній клітці; переднепритомний стан або запаморочення; швидке або нерегулярне серцебиття.

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

Інші прояви васкулярної оклюзії можуть включати раптовий біль, набряк, гострий живіт та незначне посиніння кінцівки.

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

Ризик розвитку АТЕ

За даними епідеміологічних досліджень застосування будь-яких КГК асоціюється з підвищеним ризиком АТЕ (інфаркт міокарда) або цереброваскулярних подій (ТІА, інсульт). Артеріальні тромбоемболічні явища можуть мати летальний наслідок.

Фактори ризику розвитку АТЕ

При застосуванні КГК ризик розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень або цереброваскулярних подій зростає у жінок із факторами ризику (див. таблицю 3). Застосування препарату Діфенда протипоказане, якщо жінки мають 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 враховувати загальний ризик. Якщо співвідношення користь/ризик несприятливе, не слід призначати КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 3

Фактори ризику розвитку АТЕ

Фактор ризику	Примітка
Збільшення віку	Особливо у віці понад 35 років
Паління	Жінкам, які користуються КГК, рекомендується утримуватися від паління. Жінкам віком від 35 років, які продовжують палити, настійно рекомендується використовувати інший метод контрацепції.
Артеріальна гіпертензія	
Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м^2)	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо потребує уваги при наявності у жінок інших факторів ризику.
Сімейний анамнез (АТЕ у когось із родичів або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад у віці 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 мігрені під час застосування КГК (можливі продромальні стани перед розвитком цереброваскулярних подій) може стати причиною негайного припинення прийому КГК.
Інші стани, пов’язані з небажаними реакціями з боку судин	Цукровий діабет, гіпергомоцистеїнемія, вади клапанів серця, фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія та системний червоний вовчак.

Симптоми АТЕ

Жінкам слід порадити у разі появи нижчезазначених симптомів негайно звернутися до лікаря та повідомити про те, що вони застосовують КГК.

Симптомами цереброваскулярного розладу можуть бути: раптове оніміння обличчя, слабкість або оніміння кінцівок, особливо одностороннє; раптове порушення ходьби, 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 зомління із судомами або без них.

Транзиторний характер симптомів може свідчити про ТІА.

Симптомами інфаркту міокарда можуть бути: біль, дискомфорт, відчуття стиснення або тяжкості у грудній клітці, руці або нижче груднини; дискомфортне відчуття, що віддає у спину, щелепу, горло, руку, шлунок; відчуття переповнення шлунка, порушення травлення або ядуха; посилене потовиділення, нудота, блювання або запаморочення; надзвичайна слабкість, тривожний стан або задишка; швидке або нерегулярне серцебиття.

Злоякісні новоутворення

Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на додаткове підвищення ризику розвитку раку шийки матки при довготривалому застосуванні КОК (> 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 папіломавірусну інфекцію людини.

Метааналіз на підставі 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику (ВР = 1,24) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після закінчення застосування КОК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, які застосовують нині або нещодавно застосовували КОК, є незначним щодо рівня загального ризику раку молочної залози. Результати цих досліджень не надають доказів існування причинного взаємозв’язку. Підвищення ризику може бути зумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК, так і біологічною дією КОК або поєднанням обох факторів. Відзначено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які будь-коли приймали КОК, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не застосовував КОК.

У поодиноких випадках у жінок, які застосовують КОК, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки, що в окремих випадках призводили до небезпечної для життя внутрішньочеревної кровотечі. У разі виникнення скарг на сильний біль в епігастральній ділянці, збільшення печінки або ознаки внутрішньочеревної кровотечі при диференційній

діагностиці слід враховувати можливість наявності пухлини печінки при застосуванні КОК.

Застосування КОК у високих дозах (50 мкг етинілестрадіолу) знижує ризик раку ендометрія та яєчників. Залишається підтвердити, чи ці дані можуть стосуватися і низькодозових КОК.

Рак молочної залози (застереження оприлюднені Центром оцінки та дослідження лікарських засобів (CDER) FDA)

Дроспіренон/етинілестрадіол протипоказаний жінкам, у яких наявний зараз або в анамнезі рак молочної залози, оскільки рак молочної залози може бути гормонально чутливим (див. розділ «Протипоказання»).

Епідеміологічні дослідження не виявили послідовного зв'язку між використанням комбінованих оральних контрацептивів (КОК) і ризиком раку молочної залози. Дослідження не показують зв'язку між поточним або минулим застосуванням КОК і ризиком раку молочної залози. Проте деякі дослідження повідомляють про невелике підвищення ризику раку молочної залози серед тих, хто зараз приймає або нещодавно приймали КОК (< 6 місяців з моменту останнього застосування), порівняно з тими, хто ніколи не приймав КОК (див. розділ «Побічні реакції»).

Інші стани

Прогестиновий компонент препарату Діфенда є антагоністом альдостерону з калійзберігаючими властивостями. У більшості випадків застосування не очікується підвищення рівня калію. У процесі клінічних досліджень у деяких пацієнтів із легкою та помірною нирковою недостатністю та одночасним застосуванням калійзберігаючих лікарських засобів рівень калію в сироватці крові дещо, але не суттєво, підвищувався під час застосування дроспіренону. Тому рекомендується контроль рівня калію під час першого циклу лікування пацієнткам із 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 становлять групу ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КОК.

Хоча повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які приймають КОК, клінічно значуще підвищення артеріального тиску спостерігається у поодиноких випадках. Негайне припинення прийому КОК необхідне лише у цих поодиноких випадках. У разі тривалої артеріальної гіпертензії або неможливості контролювати показники тиску за допомогою антигіпертензивних засобів жінкам, які приймають КОК, слід припинити їх застосування. У разі необхідності застосування КОК можна відновити після досягнення нормотонії за допомогою антигіпертензивної терапії.

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань у період вагітності та при застосуванні КОК, але їх взаємозв'язок із застосуванням естрогенів/прогестинів не є остаточно з'ясованим: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний із холестазом, утворення жовчних каменів, порфірія, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хорея Сіденхама, 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 КОК, поки показники функції печінки не повернуться у межі норми та причинний зв'язок із КОК буде виключений.

При рецидиві холестатичної жовтяниці та/або свербежу, пов'язаного з холестазом, що раніше виникали у період вагітності або попереднього приймання статевих гормонів, застосування КОК слід припинити.

Хоча КОК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність та толерантність до глюкози, немає даних щодо потреби змінювати терапевтичний режим жінкам з діабетом, які приймають низькодозовані КОК (< 0,05 мг етинілестрадіолу). Проте жінок, які страждають на цукровий діабет, слід ретельно обстежувати протягом застосування КОК, особливо на початку лікування.

Випадки загострення ендогенної депресії, епілепсії, хвороби Крона та виразкового коліту також спостерігалися під час застосування КОК.

Пригнічений настрій та депресія є добре відомими побічними явищами, які можуть виникнути на тлі застосування гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може бути серйозним станом та є добре відомим фактором ризику суїцидальної поведінки та самогубства. Жінкам слід порадити звернутися до лікаря при змінах настрою та появі симптомів депресії, в тому числі незабаром після початку прийому.

Іноді може виникати хлоазма, особливо у жінок з хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінкам, схильним до виникнення хлоазми, слід уникати дії прямих сонячних променів або ультрафіолетового опромінювання під час застосування КОК.

1 таблетка рожевого кольору препарату містить 44 мг лактози, 1 таблетка білого кольору містить 22 мг лактози. При наявності рідкісних спадкових станів непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або мальабсорбції глюкози-галактози, у разі перебування на безлактозній дієті слід враховувати зазначену кількість лактози.

Консультації/медичне обстеження

Перед початком або відновленням прийому препарату Діфенда рекомендується зібрати повний медичний анамнез (включаючи сімейний анамнез), пройти повне медичне обстеження та виключити вагітність. Необхідно виміряти артеріальний тиск та провести медичне обстеження, враховуючи протипоказання (див. розділ «Протипоказання») та особливості застосування (див. розділ «Особливості застосування»). Слід звернути увагу жінки на інформацію щодо венозного та артеріального тромбозу, у тому числі на ризик, пов'язаний із застосуванням препарату Діфенда, порівняно з таким при застосуванні інших КГК, щодо симптомів ВТЕ та АТЕ, відомих факторів ризику та дій, які необхідно здійснити при підозрі на тромбоз.

Пацієнткам рекомендується уважно прочитати інструкцію для медичного застосування лікарського засобу та дотримуватися рекомендацій, які містяться в ній.

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

Пацієнток потрібно попередити, що гормональні контрацептиви не захищають від зараження ВІЛ-інфекцією (СНІДом) та будь-яким іншим захворюванням, що передається статевим шляхом.

Зниження ефективності

Ефективність КОК може знижуватись у разі пропуску прийому таблетки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), розладів шлунково-кишкового тракту (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 прийомі КОК можуть спостерігатися нерегулярні кровотечі (кровомазання або проривні кровотечі), особливо протягом перших кількох місяців. Якщо після трьох менструальних циклів такі кровотечі продовжуються, їх слід вважати серйозними.

Якщо нерегулярні кров'янисті виділення зберігаються або з'являються після періоду регулярних кровотеч, потрібно розглянути негормональні причини кровотеч та провести відповідні діагностичні заходи, включаючи обстеження, з метою виключення наявності пухлин та вагітності. До діагностичних заходів можна включити кюретаж.

У деяких жінок може не настати кровотеча відміни під час перерви в прийомі препарату. У разі прийому КОК відповідно до вказівок розділу «Спосіб застосування та дози» вагітність малоймовірна. Проте, якщо прийом КОК відбувався нерегулярно до відсутності першої кровотечі відміни або якщо кровотечі відміни відсутні протягом двох циклів, перед продовженням застосування КОК необхідно виключити вагітність.

–

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Препарат протипоказаний до застосування у період вагітності.

У разі виникнення вагітності під час застосування препарату Діфенда його прийом необхідно припинити негайно. Проте результати епідеміологічних досліджень не вказують на підвищення ризику появи вроджених вад у дітей, матері яких приймали КОК до вагітності, так само, як і на існування тератогенної дії при ненавмисному прийомі КОК протягом вагітності.

Дослідження на тваринах показали наявність небажаних ефектів протягом вагітності та лактації (див. розділ «Фармакологічні властивості»). На основі цих досліджень на тваринах не можна виключати небажані ефекти внаслідок гормональної дії діючих речовин. Однак загальний досвід застосування КОК у період вагітності не свідчить про існуючий небажаний вплив у людини.

Наявні дані щодо прийому препарату у період вагітності занадто обмежені для того, щоб зробити висновки щодо негативного впливу препарату Діфенда на перебіг вагітності, здоров'я плода та новонародженого. Дотепер немає жодних відповідних епідеміологічних даних.

При відновленні застосування препарату Діфенда слід враховувати підвищення ризику розвитку ВТЕ у післяпологовому періоді (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Період годування груддю. КОК можуть впливати на годування груддю, оскільки під їх впливом може зменшуватися кількість грудного молока, а також змінюватися його склад. Зважаючи на

це, КОК не рекомендується приймати у період годування груддю. Невеликі кількості контрацептивних стероїдів та/або їх метаболіти можуть проникати у грудне молоко під час застосування КОК і можуть вплинути на дитину.

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

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

Досліджень щодо впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили. Щодо жінок, які приймають КОК, не повідомлялося про вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують перорально.

Дозування

Як застосовувати препарат Діфенда

Таблетки слід приймати щоденно згідно з порядком, зазначеним на блістері, приблизно в один і той самий час, запиваючи у разі необхідності невеликою кількістю рідини. Таблетки застосовувати безперервно. Препарат приймати по 1 таблетці/добу протягом 28 днів поспіль. Приймання таблеток з кожної наступної упаковки слід розпочинати на наступний день після закінчення попередньої упаковки. Зазвичай кровотеча відміни починається на 2-3-й день після початку застосування таблеток плацебо (останній ряд) і може не закінчитися до початку прийому таблеток з наступної упаковки.

Початок застосування препарату Діфенда

- Гормональних контрацептивів у попередній період (минулий місяць) не застосовували

Приймання таблеток слід розпочинати у 1-й день природного циклу (тобто у 1-й день менструальної кровотечі).

- Перехід з іншого КОК, вагінального кільця або трансдермального пластиру.

Бажано розпочати приймання таблеток препарату Діфенда наступного дня після приймання останньої гормоновмісної таблетки попереднього КОК, але не пізніше наступного дня після перерви у прийманні таблеток або після приймання таблеток плацебо попереднього КОК. У

випадку застосування контрацептивного вагінального кільця або трансдермального пластиру слід розпочати прийом препарату Діфенда у день видалення засобу, але не пізніше дня, коли необхідне наступне застосування цих препаратів.

- Перехід з методу, що базується на застосуванні лише прогестогену («міні-пілі», ін’єкції, імпланти) або внутрішньоматкової системи з прогестогеном.

Можна розпочати прийом препарату Діфенда у будь-який день після припинення приймання «міні-пілі» (у випадку імпланта 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 приймання препарату.

- Після аборту у першому триместрі вагітності.

Можна розпочинати прийом препарату Діфенда одразу ж. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

- Після пологів або аборту в другому триместрі.

Рекомендується розпочинати прийом препарату Діфенда з 21-28-го дня після пологів або аборту в другому триместрі вагітності. При пізнішому початку приймання таблеток рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів приймання таблеток. Проте, якщо статевий акт уже відбувся, то перед початком застосування препарату слід виключити можливу вагітність або дочекатися настання першої менструації.

У випадку годування груддю див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Що робити у випадку пропуску прийому таблетки

Пропуском у прийманні таблеток плацебо з останнього (4-го) ряду можна знехтувати. Проте їх слід вилучити з упаковки, щоб уникнути ненавмисного подовження фази застосування плацебо. Нижчезазначені вказівки стосуються тільки пропущених **активних** таблеток, що містять діючі речовини.

Якщо запізнення у прийманні таблетки **не перевищує 24 години**, протизаплідна дія препарату не знижується. Пропущену таблетку треба прийняти одразу, як тільки це з'ясувалося. Наступну таблетку з цієї упаковки слід приймати у звичний час.

Якщо запізнення з прийманням забутої таблетки **перевищує 24 години**, контрацептивний захист може знизитися. У такому разі можна керуватися двома основними правилами:

1. рекомендованою є перерва у прийманні гормоновмісних таблеток, яка триває 4 дні, перерва у прийманні таблеток ніколи не може перевищувати 7 днів;

2. адекватне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається безперервним прийманням таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього у повсякденному житті слід керуватися нижчезазначеними рекомендаціями:

· День 1-7

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати таблетки у звичний час. Крім того, протягом наступних 7 днів слід використовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив. У разі, якщо у попередні 7 днів відбувся статевий акт, слід враховувати можливість настання вагітності. Чим більше таблеток пропущено і чим ближчий період застосування таблеток плацебо, тим більший ризик вагітності.

· День 8-14

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти 2 таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати таблетки у звичний час. За умови, що жінка правильно приймала таблетки протягом 7 днів перед пропуском, немає необхідності використовувати додаткові протизаплідні засоби. Якщо це не так або пропущена більше ніж 1 таблетка, рекомендується використовувати додаткові методи контрацепції протягом 7 днів.

· День 15-24

Ризик зниження надійності зростає при наближенні періоду застосування таблеток плацебо. Однак при дотриманні схеми приймання таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися одного з нижченаведених варіантів, то не виникне необхідності

використовувати додаткові контрацептивні засоби за умови правильного приймання таблеток протягом 7 днів до пропуску. Якщо це не так, рекомендується дотримуватися першого з нижченаведених варіантів і використовувати додаткові застережні методи протягом наступних 7 днів.

1. Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти 2 таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати таблетки у звичний час до закінчення застосування активних таблеток. 4 таблетками плацебо з останнього ряду необхідно знехтувати. Таблетки з наступної упаковки слід почати приймати одразу ж після застосування останньої активної таблетки. Малоймовірно, що кровотеча відміни почнеться до закінчення приймання всіх активних таблеток з другої упаковки, хоча під час приймання таблеток можуть спостерігатися кровомазання або проривна кровотеча.

2. Можна також припинити приймання активних таблеток з поточної упаковки. Потім слід приймати таблетки плацебо з останнього ряду протягом 4 днів, включаючи дні пропуску таблеток; приймання таблеток слід почати з наступної упаковки.

Якщо після пропуску у прийманні таблеток відсутня очікувана кровотеча відміни протягом першої нормальної перерви у прийманні препарату, то імовірна вагітність.

Рекомендації у випадку розладів з боку шлунково-кишкового тракту

У випадку тяжких розладів з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад, блювання або діарея) можливе неповне всмоктування препарату. У такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції. Якщо блювання почалось упродовж 3-4 годин після приймання активної таблетки, то якнайшвидше необхідно прийняти нову (замісну) таблетку. Наступну таблетку, якщо можливо, слід прийняти протягом 24 годин у рамках режиму звичайного прийому таблетки. Якщо минуло більше 24 годин, прийнятною є рекомендація, наведена вище у розділі «Спосіб застосування та дози» підпункт «Що робити у випадку пропуску прийому таблетки». Якщо жінка не хоче змінювати свій графік застосування таблеток, її необхідно прийняти додаткову таблетку(и) з наступної упаковки.

Як відтермінувати настання кровотечі відміни

Щоб затримати період настання кровотечі відміни, слід продовжувати приймати таблетки препарату Діфенда з нової упаковки і не приймати таблетки плацебо з поточної упаковки. Якщо є бажання, термін приймання можна продовжити аж до закінчення активних таблеток із

другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або кровомазання. Зазвичай приймання препарату Діфенда відновлюють після приймання таблеток плацебо.

Щоб змістити час настання кровотечі відміни на інший день тижня, рекомендується скоротити перерву у прийманні таблеток плацебо на стільки днів, на скільки бажано. Слід зазначити, що чим коротшою буде перерва, тим частіше спостерігається відсутність кровотечі відміни та поява проривної кровотечі або кровомазання протягом приймання таблеток з другої упаковки (як і у випадку затримки настання менструації кровотечі відміни).
Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнток

Пацієнтки літнього віку. Діфенда не показаний до застосування після настання менопаузи.

Пацієнтки з печінковою недостатністю. Діфенда протипоказаний до застосування жінкам із тяжкою печінковою недостатністю (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

Пацієнтки з нирковою недостатністю. Діфенда протипоказаний до застосування жінкам із тяжкою нирковою недостатністю або гострою нирковою недостатністю (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

Діти.

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

Передозування.

Дотепер немає жодних даних клінічних досліджень щодо передозування таблеток препарату Діфенда. На підставі загального досвіду застосування комбінованих пероральних контрацептивів при передозуванні може спостерігатися нудота, блювання та кровотеча відміни. Кровотеча відміни може спостерігатися у дівчат навіть до настання менархе у випадку ненавмисного/випадкового застосування лікарського засобу. Спеціального антидоту не існує, лікування повинно бути симптоматичним.

Побічні реакції.

Щодо серйозних побічних реакцій у пацієнток, які застосовують КОК, див. також розділ «Особливості застосування». Нижчезазначені побічні реакції спостерігалися під час застосування препарату Діфенда (див. таблицю 4).

У таблиці 4 наведено побічні реакції згідно класів та систем органів MedDRA. Частота приведена на основі клінічних даних. Найбільш прийнятні терміни MedDRA використані для опису певних реакцій та їх синонімів і пов’язаних станів.

Таблиця 4

Частота побічних реакцій, про які повідомлялося у процесі клінічних досліджень препарату

Діфенда як орального контрацептиву та для лікування неважкої форми акне згідно термінів, класів систем органів MedDRA.

Класи та системи органів (MedDRA, версія 9.1)	Часто (≥1/100 та <1/10)	Нечасто (≥1/1000 та <1/100)	Рідко (≥1/10000 та <1/1000)	Частота Невідома (неможливо оцінити за наявними даними)
Інфекції та інвазії			Кандидоз	
З боку системи кровотворення та лімфатичної системи			Анемія, тромбоцитемія	
З боку імунної системи			Алергічні реакції	Гіпер-чутливість Загострення симптомів спадкового та набутого ангіоневротичного набряку
З боку ендокринної системи			Ендокринні розлади	
З боку обміну речовин та харчування			Підвищення апетиту, анорексія, гіперкаліємія, гіпонатріємія	
Психічні розлади	Емоційна лабільність	Депресія, нервозність, сонливість	Аноргазмія, безсоння	
З боку нервової системи	Головний біль	Запаморочення, парестезія	Вертиго, тремор	
З боку органів зору			Кон’юнктивіт, сухість очей, порушення зору	
З боку серця			Тахікардія	
З боку судин		Мігрень, варикозне розширення вен, артеріальна гіпертензія	Флебіт, судинні розлади, носова кровотеча, непритомність, ВТЕ, АТЕ	
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота	Абдомінальний біль, блювання, диспепсія, метеоризм, гастрит, діарея	Збільшення живота, шлунково-кишкові розлади, відчуття наповнення шлунково-кишкового тракту, хіатальна грижа, кандидоз ротової порожнини, запор, сухість у роті	
З боку гепатобіліарної системи			Біль у жовчному міхурі, холецистит	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Акне, свербіж, висипання	Хлоазма, екзема, алопеція, акнеформний дерматит, сухість шкіри, нодозна еритема, гіпертрихоз, розлади з боку шкіри, розтяжки, контактний дерматит, фото-чутливий дерматит, нодулярна шкіра	Мульти-формна еритема

З боку м’язової та сполучної тканини		Біль у спині, біль у кінцівках, судоми м’язів		
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Болючість молочних залоз, метрорагія*, аменорея	Вагінальний кандидоз, тазовий біль, збільшення молочних залоз, фіброзно-кістозна мастопатія, маткові/ вагінальні кровотечі*, виділення зі статевих органів, припливи, вагініт, порушення менструального циклу, дисменорея, гіпоменорея, менорагія, вагінальна сухість, сумнівний мазок Папаніколау, зниження лібідо	Диспареунія, вульвовагініт, посткоїтальна кровотеча, кровотеча відміни, киста молочної залози, гіперплазія молочної залози, новоутворення у молочній залозі, поліп шийки матки, атрофія ендометрія, киста яєчника, збільшення матки	
Загальні розлади		Астенія, підвищене потовиділення, набряк (генералізований набряк, периферичний набряк, набряк обличчя)	Нездужання	
Дослідження		Збільшення маси тіла	Зменшення маси тіла	

*нерегулярні кровотечі зазвичай зникають при продовженні терапії.

Опис окремих побічних реакцій

У жінок, які приймали КГК, спостерігався підвищений ризик розвитку венозних або артеріальних тромботичних та тромбоемболічних явищ, у тому числі інфаркту міокарда, інсульту, ТІА, венозного тромбозу та ТЕЛА, які детальніше описані у розділі «Особливості застосування».

Нижчезазначені серйозні побічні реакції спостерігалися у жінок, які застосовують КОК, що також були описані у розділі «Особливості застосування»:

- венозні тромбоемболічні розлади;
- артеріальні тромбоемболічні розлади;
- артеріальна гіпертензія;
- пухлини печінки;
- розвиток або загострення захворювань, для яких зв’язок із прийомом КОК не з’ясований остаточно: хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, епілепсія, міома матки, порфірія, системний червоний вовчак, герпес вагітних, хорея Сіденхама, гемолітико-уремічний синдром, холестатична жовтяниця;

- хлоазма;
- гострі або хронічні розлади функції печінки, що можуть потребувати припинення застосування КОК, доки показники функції печінки не повернуться до норми;

Частота діагностування раку молочної залози дещо підвищується серед жінок, які застосовують КОК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностування раку молочної залози у жінок, які застосовують нині або нещодавно застосовували КОК, є незначним щодо рівня загального ризику раку молочної залози. Взаємозв'язок із застосуванням КОК невідомий. Див. також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування».

Взаємодії

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

Постмаркетингові дані (Застереження оприлюднені Центром оцінки та дослідження лікарських засобів (CDER) FDA)

У 5 дослідженнях, у яких порівнювали ризик виникнення раку молочної залози у тих, хто коли-небудь застосовував (приймає зараз чи приймав у минулому) КОК, і тих, хто ніколи не застосовував КОК, не було виявлено зв'язку між використанням КОК і ризиком виникнення раку молочної залози (з оцінками ефекту від 0,90 до 1,12).

У трьох дослідженнях порівнювали ризик виникнення раку молочної залози у тих, хто приймає КОК або нещодавно приймав КОК (< 6 місяців з моменту останнього застосування), і тих, хто ніколи КОК не застосовував. В одному з цих досліджень повідомлялося про відсутність зв'язку між ризиком виникнення раку молочної залози і вживанням КОК. Два інших дослідження виявили підвищений відносний ризик 1,19–1,33 при поточному або нещодавньому застосуванні. Обидва ці дослідження виявили підвищений ризик виникнення раку молочної залози при тривалому застосуванні, причому відносний ризик коливається від 1,03 при використанні КОК менше 1 року до приблизно 1,4 при використанні КОК більше 8–10 років.

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. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері (24 таблетки рожевого та 4 таблетки плацебо білого кольору); по 1 блістеру разом зі стикером з нанесеними днями тижня у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник.

Зентіва, к.с.

Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.

Прага-10 Долні Мєхолупи, У кабеловни 130, поштовий індекс 10237, Чеська Республіка.

Виробник.

Лабораторіос Леон Фарма С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

С/Ла Валліна с/н, Полігоно Індастріал Наватеджера, Віллакіламбре, 24193 Леон, Іспанія.

У разі виникнення небажаних проявів, побічних реакцій або у разі відсутності терапевтичної дії необхідно повідомити за адресою ТОВ «ЗЕНТІВА УКРАЇНА», 02002, м. Київ, Броварський проспект, 5 «И», тел./факс 38 044 517-75-00, електронна адреса PV-Ukraine@zentiva.com.