

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДРОСПІФЕМ® 20

Склад:

діючі речовини: етинілестрадіол, дроспіренон;

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

1 таблетка плацебо білого кольору не містить активних речовин;

допоміжні речовини:

1 активна таблетка містить лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, мальтодекстрин, магнію стеарат, Opadry 10A240000 рожевий (гіпромелоза, тальк, титану діоксид (E 171), полісорбат 80, заліза оксид червоний (E 172));

1 таблетка плацебо містить лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, мальтодекстрин, магнію стеарат, біла суміш для плівкового покриття (гіпромелоза, лактози моногідрат, титану діоксид (E 171), макрогол 4000, натрію цитрат)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

активні таблетки: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору без дефектів покриття;

таблетки плацебо: круглі таблетки з двобічним тисненням у вигляді овалу, вкриті плівковою оболонкою білого кольору без дефектів покриття.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевій сфері. Гормональні контрацептиви для системного застосування.

Прогестагени та естрогени, фіксовані комбінації. Дроспіренон та етинілестрадіол.

Код АТХ G03A A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

Дроспіфем® 20 – комбінований оральний контрацептив, що містить етинілестрадіол і дроспіренон. У терапевтичних дозах дроспіренон проявляє антианδροгенні і помірні антимінералокортикоїдні властивості. Він не має естрогенної, глюкокортикоїдної та антиглюкокортикоїдної активності. Отже, дроспіренон має схожий фармакологічний профіль з природним прогестероном.

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

Згідно з даними клінічних досліджень помірні антимінералокортикоїдні властивості властивості Дроспіфем® 20 чинять помірну антимінералокортикоїдну дію.

У ході трициклічного 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 з 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.

Фармакокінетика.

Дроспіренон

Всмоктування. При пероральному прийомі дроспіренон швидко і майже повністю всмоктується. Максимальна концентрація у сироватці крові – 38 нг/мл – досягається приблизно через 1-2 години після одноразового прийому. Біодоступність становить 76-85 %. Одночасне вживання їжі не впливає на біодоступність дроспіренону.

Розподіл. Після перорального прийому сироваткова концентрація дроспіренону знижується з кінцевим періодом напіввиведення, що становить 31 годину. Дроспіренон зв'язується із сироватковим альбуміном, при цьому не з'єднуючись із глобуліном, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), та кортикоїдозв'язуючим глобуліном (КЗГ). Тільки 3-5 % його загальної кількості в сироватці крові присутні у вільному стані. Спричинене етинілестрадіолом підвищення ГЗСС не впливає на зв'язування дроспіренону з протеїнами сироватки крові. Середній об'єм розподілу дроспіренону становить $3,7 \pm 1,2$ л/кг.

Метаболізм. Дроспіренон значною мірою метаболізується після перорального застосування. Головними метаболітами у плазмі крові є кислотні форми дроспіренону, що утворюються внаслідок розкриття 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 слабо або помірно пригнічувати ферменти цитохрому P₄₅₀: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4.

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

Стан рівноваги. Упродовж циклу застосування максимальна рівноважна концентрація дроспіренону в сироватці крові становить приблизно 70 нг/мл та досягається після приблизно 8 днів прийому. Рівні дроспіренону у сироватці крові збільшувалися приблизно в 3 рази як наслідок співвідношення кінцевого періоду напіввиведення та інтервалу дозування.

Окремі категорії пацієнток:

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

- із порушенням 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. Помітне зниження кліренсу дроспіренону у добровольців із середньою печінковою недостатністю не призвело до явної різниці щодо концентрації калію в сироватці крові. Навіть при наявності цукрового діабету та супутньої терапії спіронолактоном (два фактори, що можуть провокувати гіперкаліємію) не спостерігалось зростання концентрації калію у сироватці крові вище верхньої межі норми. Можна зробити висновок, що дроспіренон добре переноситься особами із печінковою недостатністю легкого або середнього ступеня (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю).

Етинілестрадіол

Всмоктування. Етинілестрадіол після перорального застосування швидко і повністю всмоктується. Максимальна сироваткова концентрація, що дорівнює 33 пкг/мл, досягається протягом 1-2 годин після одноразового прийому. 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 при незмінній біодоступності у решти.

Розподіл. Рівні етинілестрадіолу у сироватці крові зменшуються двофазно, термінальна фаза з періодом напіввиведення – приблизно 24 години. Етинілестрадіол міцно, проте неспецифічно зв'язується із сироватковим альбуміном (приблизно 98,5 %) та індукує збільшення концентрації ГЗСС і КЗГ у сироватці крові. Уявний об'єм розподілу – приблизно 5 л/кг.

Метаболізм. Етинілестрадіол значною мірою метаболізується у шлунково-кишковому тракті та при першому проходженні через печінку. Головним чином це відбувається 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 близько 5 мл/хв/кг.

In vitro етинілестрадіол є зворотним інгібітором CYP2C19, CYP1A1 та CYP1A2, а також інгібітором CYP3A4/5, CYP2C8 та CYP2J2.

Виведення. Етинілестрадіол практично не виводиться у незмінній формі. Метаболіти етинілестрадіолу виводяться з сечею та жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення метаболітів становить приблизно 1 добу.

Стан рівноваги. Стан рівноваги досягається у другій половині циклу прийому, коли сироватковий рівень етинілестрадіолу збільшується у 2-2,3 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 видоспецифічних ембріотоксичного та фетотоксичного впливів. При експозиції, що перевищує таку у користувачів препарату Дроспифем® 20, у деяких видів тварин спостерігали вплив на статеву диференціацію.

Клінічні характеристики.

Показання.

Пероральна контрацепція.

Рішення про призначення Дроспифем® 20 слід приймати з огляду на індивідуальні наявні фактори ризику пацієнтки, зокрема на фактори ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ). Також слід порівнювати ризик ВТЕ під час лікування Дроспифем® 20 з таким ризиком під час лікування іншими комбінованими гормональними контрацептивами (КГК) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Протипоказання.

КГК не слід застосовувати при наявності хоча б одного із 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):
 - венозна тромбоемболія на даний час, зокрема внаслідок терапії антикоагулянтами, або в анамнезі (наприклад тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА));
 - спадкова або набута схильність до венозної тромбоемболії, зокрема резистентність до активованого протеїну С (у тому числі мутація фактора V Лейдена), дефіцит антитромбіну-III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S;
 - великі оперативні втручання із тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»);

О високий ризик венозної тромбоемболії через наявність численних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

· Наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ):

О наявність артеріальної тромбоемболії на даний час або в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда) або наявність продромальних симптомів (наприклад стенокардія);

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

О спадкова або набута схильність до артеріальної тромбоемболії, зокрема гіпергомоцистеїнемія та антитіла до фосфоліпідів (антитіла до кардіоліпінів, вовчаковий антикоагулянт);

О мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;

О високий ризик артеріальної тромбоемболії через наявність чисельних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») або через наявність одного серйозного фактора 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.

· Ниркова недостатність тяжкого ступеня або гостра ниркова недостатність.

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

· Наявність на даний час або в анамнезі раку молочної залози, який може бути гормоночутливим (див. розділ “Особливості застосування”, підрозділ “Пухлини”).

· Вагінальна кровотеча нез’ясованої етіології.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід ознайомитися з інформацією щодо лікарського засобу, який застосовували одночасно, для виявлення потенційних взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на Дроспіфем® 20

Взаємодії можливі з лікарськими засобами, що індукують мікосомальні ферменти. Це може призвести до збільшення кліренсу статевих гормонів, що, у свою чергу, може стати причиною настання кровотечі прориву та/або втрати ефективності контрацептива.

Терапія

Індукція ензимів може бути виявлена вже через кілька днів лікування. Максимальна індукція ферментів загалом спостерігається через кілька 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 комбінованого орального контрацептива (КОК). Бар'єрний метод слід застосовувати протягом усього терміну супутньої терапії і ще протягом 28 днів після її припинення.

Якщо супутня терапія продовжується після закінчення останніх активних таблеток КОК в упаковці, прийомом таблеток плацебо слід знехтувати та почати прийом активних таблеток з наступної упаковки КОК.

Довгострокове лікування

Жінкам при довгостроковій терапії діючими речовинами, що індукують ферменти печінки, рекомендується застосовувати бар'єрний або інший надійний 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; лікарські засоби, що застосовуються при ВІЛ-інфекції: ритонавір, невірапін та ефавіренц; також, можливо, фелбамат, гризеофульвін, окскарбазепін, топірамат і рослинні лікарські засоби, що містять екстракт звіробоя (*hypericum perforatum*).

Діючі речовини з непостійним впливом на кліренс КОК

При одночасному застосуванні з КОК велика кількість комбінацій інгібіторів ВІЛ-протеази та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, включаючи комбінації з інгібіторами вірусу гепатиту С (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, які приймають одночасно. У разі наявності будь-яких сумнівів жінкам додатково слід

використовувати бар'єрний метод контрацепції при терапії інгібіторами протеази або нуклеозидними інгібіторами 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 (0,02 мг/добу) з одночасним застосуванням сильного інгібітора CYP3A4 кетоконазолу протягом 10 днів значення AUC(0-24h) дроспіренону та етинілестрадіолу збільшувалося у 2,7 та 1,4 раза відповідно.

При одночасному прийомі еторикоксибу у дозах від 60 до 120 мг/добу з комбінованим гормональним контрацептивом, що містить 0,035 мг етинілестрадіолу, виявлялося підвищення плазмових концентрацій етинілестрадіолу в 1,4-1,6 раза відповідно.

Вплив Дроспіфем® 20 на інші лікарські засоби. Оральні контрацептиви можуть впливати на метаболізм інших діючих речовин. Вони можуть змінювати концентрацію діючих речовин у плазмі та тканинах: підвищувати (як, наприклад, циклоспорин) і знижувати (як, наприклад, ламотриджин).

За даними досліджень взаємодій *in vivo*, проведених з участю жінок-добровольців, які приймали омепразол, симвастатин і мідазолам як індикатори-субстрати, вплив дроспіренону в дозі 3 мг з іншими лікарськими засобами, метаболізм яких відбувається з участю цитохрому P450, малоймовірний.

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

Інші форми взаємодії. У пацієток із нирковою недостатністю одночасне застосування дроспіренону та інгібіторів АПФ або нестероїдних протизапальних засобів не виявляє істотного впливу на рівень калію в сироватці крові. Однак одночасне застосування лікарського засобу Дроспіфем® 20 та антагоністів альдостерону або калійзберігаючих діуретиків не досліджували. У цьому випадку необхідне дослідження рівня калію в сироватці крові протягом першого циклу прийому препарату (див. також розділ «Особливості застосування»).

Лабораторні аналізи

Застосування КПК може впливати на результати деяких лабораторних аналізів, таких як біохімічні показники функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, на концентрацію у плазмі крові 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.

Фармакодинамічні взаємодії

Під час клінічних випробувань у пацієнтів, які лікувалися від інфекцій гепатиту С (ВГС) за

допомогою лікарських засобів, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дазабувір з або без рибавіріну, значно підвищився рівень трансаміназ (АЛТ), що перевищував верхню межу норми (ВМН) у 5 разів частіше у жінок, які використовували препарати, що містять етинілестрадіол, такі як комбіновані гормональні контрацептиви (КГК). Крім того, підвищення рівня АЛТ також спостерігалось при застосуванні протівірусних лікарських засобів, що містять глекапревір/пібрентасвір або софосбувір/велпатасвір/воксілапревір, у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як КГК (див. розділи «Протипоказання»). Таким чином, пацієнти, які приймають Дроспідем® 20, повинні перейти на альтернативний спосіб контрацепції (наприклад, прогестаген – тільки контрацепція або негормональні методи контрацепції), перш ніж розпочати лікування цими схемами комбінованих лікарських засобів. Лікування Дроспідем® 20 можна відновити через 2 тижні після закінчення лікування цими схемами комбінованих лікарських засобів.

Особливості застосування.

У разі наявності будь-якого із зазначених нижче станів/факторів ризику доцільність застосування Дроспідем® 20 слід обговорити з жінкою.

- У разі загострення або виникнення будь-якого з цих станів або факторів ризику рекомендується звернутися до лікаря, щоб визначити, чи слід припинити застосування препарату Дроспідем® 20.
- У разі підозрюваної або підтвердженої ВТЕ або АТЕ слід припинити застосування препарату. Якщо розпочато антикоагулянтну терапію, слід забезпечити альтернативну адекватну контрацепцію через тератогенний вплив антикоагулянтів (кумарини).
- Циркуляторні розлади

Ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ)

Застосування будь-яких КГК підвищує ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) у жінок, які їх застосовують, порівняно з тими, які їх не отримують, однак її частота менша, ніж частота, пов'язана з вагітністю (60 випадків на 100000 вагітностей). Лікарські засоби, що містять левоноргестрел, норгестимат або норетистерон, асоціюються з нижчим ризиком ВТЕ. Застосування інших лікарських засобів, таких як Дроспідем® 20, може призводити до підвищення ризику удвічі. Рішення про застосування лікарських засобів, 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 лікарського засобу Дроспідем® 20, 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.

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

Дроспідем® 20 протипоказаний жінкам з поєднанням факторів ризику, що створюють дуже високий ризик 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. Якщо

співвідношення користь/ризик вважається негативним, то КГК не слід призначати (див. розділ «Протипоказання»).

Приблизно у двох із 10000 жінок, які не застосовують КГК та не вагітні, розвивається ВТЕ протягом періоду спостереження в 1 рік. Проте для будь-якої окремої жінки ризик може бути набагато вищим залежно від факторів ризику (див. нижче).

Встановлено, що з 10000 жінок, які застосовують КГК, що містять дроспіренон, у 9-12 жінок розвинеться ВТЕ протягом 1 року. 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.

Це порівнюється з показником 6 у жінок, які застосовують КГК, що містять левоноргестрел. У середньому 5-7 випадків на 10000 жінок-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 випадка).

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

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

Кількість випадків ВТЕ на 10000 жінок за 1 рік



Фактори ризику розвитку ВТЕ

Фактор ризику

Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м²).

Тривала іммобілізація, велике оперативне втручання, операція на нижніх кінцівках або органах таза, нейрохірургічні втручання або велика травма.

Примітка: тимчасова іммобілізація, у тому числі перельоти > 4 годин, також можуть бути фактором ризику розвитку контрацепції.

ВТЕ, особливо у жінок з іншими факторами ризику.

Сімейний анамнез (венозна тромбоемболія у когось із рідних братів/сестер або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років).

Примітка

Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла.

Особливо потребує уваги при наявності інших факторів ризику.

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 застосовувати інші методи контрацепції.

Слід розглянути доцільність антитромботичної терапії, якщо застосування Дроспіфем® 20 не було попередньо припинено.

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 кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.

Вік.

Особливо віком від 35 років.

Немає єдиної думки щодо можливого впливу варикозного розширення вен та поверхневого тромбофлебиту 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 та тромбоемболія легеневої артерії)

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

Симптомами тромбозу глибоких вен (ТГВ) можуть бути:

- односторонній 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 тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) можуть бути:

- раптова задишка нез'ясованої етіології або прискорене дихання;
- раптовий кашель, який може супроводжуватися кровохарканням;
- різкий біль у грудях;
- тяжке запаморочення або вертиго;
- прискорене або нерегулярне серцебиття.

Деякі з вищенаведених симптомів (наприклад, задишка, кашель) є неспецифічними та можуть бути інтерпретовані невірно як прояви більш розповсюджених та менш тяжких станів (наприклад як прояви респіраторної інфекції).

Іншими ознаками оклюзії судини можуть бути: раптовий біль у кінцівці, набряк, гострий живіт та незначний ціаноз шкіри кінцівок.

 Якщо оклюзія розвивається у венах сітківки, то симптоми можуть варіюватися від безболісного розмивання зору, яке може прогресувати до втрати зору. Інколи втрата зору розвивається майже миттєво.

Ризик артеріальної тромбоемболії (АТЕ).

В епідеміологічних дослідженнях встановлено зв'язок між застосуванням КГК та збільшенням ризику артеріальних тромбоемболічних ускладнень (інфаркт міокарда) або ризику порушень

мозкового кровообігу (наприклад, транзиторних ішемічних атак, інсульту). Випадки артеріальної тромбоемболії можуть бути летальними.

Фактори ризику АТЕ

Ризик артеріальних тромбоемболічних ускладнень або порушень мозкового кровообігу в разі застосування КГК зростає у жінок з наявними факторами ризику (див. таблицю).

Дроспіфем® 20 протипоказаний жінкам з одним серйозним або з поєднанням декількох факторів ризику АТЕ, що створюють дуже високий ризик 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. Якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим, не слід призначати КГК (див. розділ «Протипоказання»).

-

Фактори ризику розвитку АТЕ

Фактор ризику

Вік.

Паління.

Артеріальна гіпертензія.

Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м²).

Сімейний анамнез (артеріальна тромбоемболія у когось із рідних братів/сестер або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років).

Мігрень.

Інші стани, пов'язані із небажаними реакціями з боку судин.

Примітка

Особливо віком від 35 років.

Жінкам, які користуються КГК, рекомендується утримуватися від паління. Жінкам віком від 35 років, які продовжують палити, настійно рекомендується застосовувати інший метод контрацепції.

Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо потребує уваги при наявності у жінок інших факторів ризику. У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.

Зростання частоти виникнення або тяжкості перебігу мігрені під час застосування КГК (можливі продромальні стани перед розвитком цереброваскулярних подій) може вимагати негайного припинення прийому КГК.

Цукровий діабет, гіпергомоцистемія, вади клапанів серця, фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія та системний червоний вовчак.

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

Симптоми АТЕ

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

Симптомами порушення мозкового кровообігу 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 непритомність із судомами або без них.

Тимчасовий характер симптомів може свідчити про транзиторну ішемічну атаку (ТІА).

Симптомами інфаркту міокарда (ІМ) можуть бути:

- біль, дискомфорт, відчуття стиснення, важкості, відчуття переповнення у грудях, у руці або за грудиною;
- відчуття дискомфорту, що віддає у спину, щелепу, горло, руку, шлунок;
- відчуття переповнення шлунка, порушення травлення або ядуха;
- посилене потовиділення, нудота, блювання або запаморочення;
- виражена слабкість, тривожний стан або задишка;
- прискорене або нерегулярне серцебиття.

Пухлини

Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на додаткове підвищення ризику розвитку раку шийки матки при тривалому (більше 5 років) застосуванні КОК, проте це твердження все ще суперечливе, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховують супутні фактори ризику, наприклад взяття мазка з шийки матки та статеву поведінку, та інші фактори, наприклад, вірус папіломи людини.

Рак молочної залози. Дроспіренон/етинілестрадіол протипоказаний жінкам, які мають зараз або мали в минулому 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. Результати досліджень не показують зв'язку між поточним або минулим застосуванням КОК і ризиком раку молочної залози. Проте певні дослідження повідомляють про деяке підвищення ризику раку молочної залози серед тих, хто зараз або нещодавно приймали (< 6 місяців з моменту останнього застосування) і тих, хто давно приймав КОК (див. розділ “Побічні реакції”, підрозділ “Постмаркетингові дані”).

Метааналіз 54 епідеміологічних досліджень виявив помірне збільшення відносного ризику (ВР = 1,24) 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 виникає рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, які застосовують або нещодавно застосовували КОК, є незначним відносно загального ризику раку молочної залози. Результати досліджень не підтверджують причинно-наслідкового зв'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 коли-небудь приймали КОК, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не приймав КОК.

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

При застосуванні КОК у більш високих дозах (50 мкг етинілестрадіолу) ризик раку ендометрія та яєчників знижується. Гіпотеза, що аналогічні тенденції можуть стосуватися і низькодозових КОК, ще потребує підтвердження.

Інші стани

Компонент прогестину в Дроспіфем® 20 є антагоністом альдостерону з калійзберігаючими властивостями. У більшості випадків не слід очікувати підвищення рівня калію. У клінічному дослідженні, однак, у деяких пацієнтів з легкою або помірною нирковою недостатністю та одночасним вживанням калійзберігаючих лікарських засобів рівень калію в сироватці крові незначно, але не суттєво, підвищувався під час прийому дроспіренону. Тому рекомендується перевіряти вміст калію в сироватці крові під час першого циклу лікування у пацієнтів із нирковою недостатністю та попередньо обробленим калієм у сироватці крові у верхньому діапазоні, а особливо під час одночасного застосування калійзберігаючих лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Жінки з гіпертригліцеридемією або ті, хто має це порушення в сімейному анамнезі, належать до групи ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КОК.

Хоча незначне підвищення артеріального тиску спостерігалось у багатьох жінок, які приймали КОК, клінічно значуще підвищення артеріального тиску відзначалося рідко. Тільки в рідкісних випадках необхідне негайне припинення прийому КОК. Якщо під час застосування КОК у жінки з наявною раніше артеріальною гіпертензією значення артеріального тиску постійно підвищені або значне підвищення артеріального тиску адекватно не відповідає на гіпотензивну терапію, прийом КОК слід припинити. За необхідності застосування КОК може бути продовжено, якщо за допомогою гіпотензивної терапії досягнуті нормальні значення артеріального тиску.

Повідомляли про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань у період вагітності та при застосуванні КОК, але їх зв'язок із застосуванням КОК не є остаточно з'ясованим: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестазом; утворення каменів у жовчному міхурі; порфірія; системний червоний вовчак; гемолітично-уремічний синдром; хорея

Сиденгама; герпес вагітних; втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.

Екзогенні естрогени можуть викликати або посилити симптоми спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.

При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може виникнути необхідність припинити застосування КОК, поки показники функції печінки не повернуться до норми. При рецидиві холестатичної жовтяниці, яка вперше виникла у період вагітності або під час попереднього застосування статевих гормонів, застосування КОК слід припинити.

Хоча КОК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність і толерантність до глюкози, немає даних щодо необхідності змінювати терапевтичний режим для жінок з діабетом, які приймають низькодозові КОК (що містять $< 0,05$ мг етинілестрадіолу). Проте жінки, які страждають на цукровий діабет, повинні бути під постійним ретельним наглядом протягом усього періоду застосування КОК.

Також повідомляли про погіршення стану при епілепсії, хворобі Крона та виразковому коліті на тлі застосування КОК.

Погіршення настрою та депресія – добре відомі побічні реакції під час застосування гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може бути серйозною, і це – відомий фактор ризику суїцидальної поведінки та суїциду. Жінки повинні звернутися до лікаря у випадку змін настрою і появи депресивних симптомів, у тому числі невдовзі після початку лікування.

Іноді може виникати хлоазма, особливо у жінок із хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінки, схильні до виникнення хлоазми, повинні уникати тривалого впливу прямих сонячних променів або ультрафіолетового опромінювання під час приймання КОК.

Дроспіфем® 20 містить лактозу. Тому його не слід призначати пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, спадковим дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози, у разі перебування на безлактозній дієті слід враховувати зазначену кількість лактози.

Таблетки плацебо містять менше 1 ммоль (23 мг) на таблетку натрію, тобто практично вільні від натрію.

Медичне обстеження/консультації

Перед початком або відновленням прийому лікарського засобу Дроспіфем® 20 рекомендується зібрати повний медичний анамнез (включаючи сімейний анамнез) та виключити вагітність. Необхідно виміряти артеріальний тиск та провести медичне обстеження, беручи до уваги протипоказання (див. розділ «Протипоказання») та застереження (див. розділ «Особливості застосування»). Слід звернути увагу жінки на інформацію щодо венозного та артеріального тромбозу, у тому числі на ризик, пов'язаний із застосуванням лікарського засобу Дроспіфем® 20, порівняно з таким при застосуванні інших КГК, щодо симптомів ВТЕ та АТЕ, відомих факторів ризику та дій, які необхідно здійснити при підозрі на тромбоз.

Жінці необхідно уважно прочитати інструкцію для медичного застосування та дотримуватися наданих рекомендацій. Частота та зміст обстежень повинні базуватися на встановлених практичних рекомендаціях та бути пристосованими до потреб конкретної пацієнтки.

Жінку слід повідомити, що гормональні контрацептиви не захищають від ВІЛ-інфекції (СНІД) та

інших інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Зниження ефективності

Ефективність КОК може знижуватись у разі пропуску прийому активних таблеток (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), розладів шлунково-кишкового тракту під час 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 прийомі всіх КОК можуть спостерігатися нерегулярні кровотечі (кровомазання або проривні кровотечі), особливо протягом перших кількох місяців. Тому такі кровотечі можуть розцінюватися як значущі тільки після трьох менструальних циклів адаптаційного періоду.

Якщо нерегулярність кровотеч зберігається або з'являється після періоду регулярних циклів, потрібно розглянути негормональні причини кровотеч та вжити 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 періоду прийому плацебо.

У разі прийому КОК відповідно до вказівок розділу «Спосіб застосування та дози» настання вагітності є малоймовірним. Проте якщо прийом КОК відбувався не з дотриманням інструкцій до першого ненастання кровотечі відміни або якщо кровотечі відміни відсутні протягом двох циклів, перед продовженням застосування КОК необхідно виключити вагітність.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування Дроспіфем® 20 у період вагітності протипоказане.

У разі виникнення вагітності під час застосування лікарського засобу Дроспіфем® 20 його прийом необхідно припинити негайно. Результати чисельних епідеміологічних досліджень не виявили ні підвищення ризику появи вроджених вад у дітей, матері яких приймали КОК до вагітності, ні тератогенної дії при ненавмисному прийомі КОК протягом періоду вагітності.

Дослідження на тваринах показали наявність небажаних ефектів протягом періоду вагітності та годування груддю. 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 Дроспіфем® 20 у період вагітності занадто обмежені для того, щоб зробити висновки стосовно негативного впливу препарату на перебіг вагітності, здоров'я плода та новонародженого. На даний час відсутні відповідні епідеміологічні дані.

При відновленні застосування Дроспіфем® 20 слід враховувати підвищення ризику розвитку ВТЕ у післяпологовому періоді (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «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 до повного завершення грудного вигодовування. Невеликі кількості контрацептивних стероїдів та/або їх метаболіти можуть проникати у грудне молоко під час застосування КОК. Ці кількості можуть впливати на дитину.

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

Жодних досліджень щодо впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводили. Не відзначалося жодних ефектів КПК на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Пероральне застосування

Дозування

Як приймати препарат Дроспіфем® 20

Таблетки слід приймати щодня приблизно в один і той же час, при необхідності запиваючи невеликою кількістю рідини, в послідовності, зазначеній на блістерній упаковці. Приймати по 1 таблетці на добу протягом 28 днів поспіль, безперервно. Прийом таблеток з кожної наступної упаковки повинен починатися на наступний день після закінчення попередньої упаковки. Кровотеча відміни зазвичай настає на 2-3-й день після початку прийому таблеток плацебо та не обов'язково закінчується до початку прийому таблеток із нової упаковки.

Як почати застосування препарату Дроспіфем® 20

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

Перехід з іншого комбінованого гормонального контрацептива (комбінований оральний контрацептив (КОК), вагінальне кільце або трансдермальний пластир). Бажано розпочати приймання таблеток препарату наступного дня після приймання останньої гормонівмісної таблетки попереднього КОК, але не пізніше наступного дня після перерви у прийманні таблеток або після приймання таблеток плацебо попереднього КОК. При переході з вагінального кільця або трансдермального пластиру прийом препарату слід починати в день видалення попереднього засобу, але не пізніше дня, коли необхідне наступне застосування цих засобів.

Перехід з методу, який базується на застосуванні лише прогестагену («міні-пілі», ін'єкції, імплантати) або внутрішньоматкової системи з прогестагеном. Розпочати прийом препарату можна в будь-який день після припинення прийому «міні-пілі» (у разі застосування

імплантату або внутрішньоматкової системи – в день їх видалення, у випадку застосування ін'єкції – замість наступної ін'єкції). Однак у всіх випадках рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів застосування препарату.

Після абортів у I триместрі вагітності. Застосування препарату слід розпочати одразу в день операції. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

Після пологів або абортів у II триместрі вагітності.

Необхідно розпочинати прийом препарату з 21-28-го дня після пологів або абортів у II триместрі вагітності. Якщо прийом розпочато пізніше, слід додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому таблеток. Проте, якщо статевий акт уже відбувся, перед початком застосування необхідно виключити можливу вагітність або дочекатися першої менструації.

Якщо жінка годує груддю – див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Пропуск прийому таблеток.

Пропуском прийому таблеток плацебо можна знехтувати. Проте їх потрібно видалити з упаковки, щоб уникнути випадкового подовження плацебо-фази. Вказівки нижче стосуються тільки **пропуску активних таблеток**.

Якщо запізнення в прийомі 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 пропущеної таблетки **перевищує 24 годин**, контрацептивний захист може зменшитися. У такому випадку необхідно 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 прийомом таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього слід дотримуватися таких рекомендацій:

Дні 1–7

Слід прийняти останню пропущену таблетку, як тільки жінка про це згадає, 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. 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 вище ризик вагітності.

Дні 8–14

Слід прийняти останню пропущену таблетку, як тільки жінка про це згадає, навіть якщо

доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати таблетки у звичний час. Якщо жінка правильно приймала таблетки протягом 7 днів перед першою пропущеною таблеткою, немає необхідності застосовувати додаткові протизаплідні засоби. Однак у разі пропуску більше ніж однієї таблетки рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом наступних 7 днів.

Дні 15-24

Імовірність зниження контрацептивного ефекту значне через наближення фази таблеток плацебо. Однак при дотриманні схеми прийому таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися однієї з нижченаведених вказівок, то не виникне необхідності застосовувати додаткові контрацептивні засоби за умови правильного прийому таблеток протягом 7 днів до першої пропущеної таблетки. Якщо це не так, слід дотримуватися першої із нижченаведених вказівок і використовувати додаткові методи контрацепції протягом наступних 7 днів.

1. Слід прийняти останню пропущену таблетку, як тільки жінка про це згадає, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати таблетки у звичний час до закінчення активних таблеток. 4 таблетки плацебо приймати не слід. Потрібно одразу почати прийом активних таблеток із наступної блістерної упаковки. Малоймовірно, що у жінки розпочнеться кровотеча відміни до закінчення прийому активних таблеток з другої упаковки, хоча можуть спостерігатися кров'янисті виділення або проривна кровотеча.

2. Припинити прийом активних таблеток з поточної упаковки. Замість активних таблеток слід прийняти таблетки плацебо протягом 4 днів, включаючи дні пропуску таблеток, а потім почати прийом таблеток із наступної блістерної упаковки.

Якщо після пропуску у прийомі таблеток відсутня кровотеча відміни під час періоду прийому плацебо, слід враховувати імовірну вагітність.

Рекомендації на випадок порушень з боку шлунково-кишкового тракту.

У разі тяжких розладів з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад блювання, діарея) можливе неповне всмоктування препарату. У такому випадку слід застосовувати додаткові засоби контрацепції. Якщо блювання почалося протягом 3-4 годин після прийому активної таблетки, необхідно якомога швидше прийняти нову (замісну) таблетку (з іншої упаковки), яка замінить попередню. Наступну таблетку необхідно прийняти впродовж 24 годин після звичного часу прийому. Якщо минуло більше 24 годин, слід дотримуватися правил, зазначених у розділі «Пропуск прийому таблетки» вище. Якщо жінка не хоче змінювати свою звичну схему прийому препарату, їй необхідно прийняти додаткову(і) таблетку(и) з іншої упаковки.

Як змістити настання кровотечі відміни. Щоб затримати день початку кровотечі відміни, слід продовжувати прийом з іншої блістерної упаковки Дроспідем® 20, не приймаючи таблетки плацебо з поточної упаковки. При бажанні термін прийому можна продовжити аж до закінчення активних таблеток з другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або кровомазання. Регулярний прийом Дроспідем® 20 відновлюють після прийому таблеток плацебо.

Щоб змістити настання кровотечі на інший день тижня, рекомендується скоротити фазу плацебо на бажану кількість днів. Чим коротшою буде перерва, тим вищий ризик відсутності кровотечі відміни та виникнення проривної кровотечі або кровомазання протягом прийому

таблеток з наступної упаковки (як у випадку затримки настання кровотечі).

Додаткова інформація щодо особливих популяцій

Пацієнтки літнього віку

Дроспіфем® 20 не показаний після менопаузи.

Пацієнтки з порушенням функції печінки

Дроспіфем® 20 протипоказаний жінкам з важкими захворюваннями печінки. Див. також розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика».

Пацієнтки з порушенням функції нирок

Дроспіфем® 20 протипоказаний жінкам з важкою нирковою недостатністю або гострою нирковою недостатністю. Див. також розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика».

Діти.

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

Передозування.

До цього часу немає жодних даних щодо передозування таблеток лікарського засобу Дроспіфем® 20. Як свідчить загальний досвід застосування КОК, при передозуванні може спостерігатися нудота, блювання та незначна вагінальна кровотеча у молодих дівчат. Спеціального антидоту не існує, лікування повинно бути симптоматичним.

Побічні реакції.

Серйозні побічні реакції, пов'язані із застосуванням КОК, описані також у розділі «Особливості застосування».

При застосуванні Дроспіфем® 20 спостерігалися наступні побічні реакції.

У таблиці нижче наведено побічні реакції відповідно до 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.

Системи органів	Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)	Поодинокі ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$)	Частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних)
Інфекції та інвазії			Кандидоз	

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи			Анемія, тромбоцитемія	
З боку імунної системи			Алергічні реакції	Гіперчутливість, 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	
Судинні порушення		Мігрень, варикозне розширення вен, гіпертензія	Флебіт, судинні розлади, носова кровотеча, непритомність, венозна тромбоемболія (ВТЕ), артеріальна тромбоемболія (АТЕ)	
З боку травної системи	Нудота	Абдомінальний біль, блювання, диспепсія, метеоризм, гастрит, діарея	Збільшений живіт, 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, висип	Хлоазма, екзема, алопеція, акнеформний дерматит, сухість шкіри, нодозна еритема, гіпертрихоз, зміни шкіри, розтяжки, контактний дерматит, фоточутливий 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 Папаниколау, зниження лібідо	Диспареунія, вульвовагініт, посткоїтальна кровотеча, кровотеча відміни, кіста молочної залози, гіперплазія молочної залози, новоутворення у молочної залозі, поліп шийки матки, атрофія ендометрія, кіста 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, транзиторних ішемічних атак, венозного тромбозу та ТЕЛА, які детальніше описані у розділі «Особливості застосування».

Вказані нижче серйозні побічні реакції спостерігалися у жінок, які застосовували КОК (див. також розділ «Особливості застосування»):

- венозні тромбоемболічні розлади;
- артеріальні тромбоемболічні розлади;
- артеріальна гіпертензія;
- пухлини печінки;

- розвиток або загострення захворювань, зв'язок яких із прийомом КОК 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;
- хлоазма;
- гострі або хронічні розлади функції печінки, що можуть потребувати припинення застосування КОК, поки 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 виникає рідко, збільшення кількості випадків діагностування раку молочної залози у жінок, які застосовують або нещодавно застосовували КОК, є незначним щодо загального ризику раку молочної залози. Зв'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) із КОК (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Післяреєстраційні дані

За результатами п'яти досліджень, у яких порівнювали ризик виникнення раку молочної залози у тих, хто коли-небудь приймав чи приймає КОК, і у тих, які ніколи не приймали КОК, не виявлено зв'язку між застосуванням КОК і ризиком виникнення раку молочної залози, з оцінками ефекту 0,90-1,12.



Відповідні дослідження ризику раку молочної залози при застосуванні комбінованих оральних контрацептивів

У трьох дослідженнях порівнювали ризик виникнення раку молочної залози у тих, хто приймали КОК на момент дослідження або нещодавно приймали (< 6 місяців з моменту останнього застосування) і тих, хто ніколи не приймали КОК. В одному з цих досліджень повідомлялося про відсутність зв'язку між ризиком виникнення раку молочної залози і застосуванням КОК. Два інших дослідження виявили підвищений відносний ризик 1,19-1,33 при поточному або нещодавньому застосуванні КОК. Обидва ці дослідження виявили підвищений ризик виникнення раку молочної залози при тривалому застосуванні на момент дослідження, причому відносний ризик коливався від 1,03 у разі використання КОК упродовж менш ніж 1 року до приблизно 1,4 у разі використання 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. Фахівцям галузі охорони здоров'я рекомендується повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції, використовуючи національну систему звітності.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °C.

Упаковка.

По 28 таблеток у блістері (24 активні таблетки 4 таблетки плацебо); по 1 або по 3, або по 6 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. мібе ГмбХ Арцнайміттель.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Мюнхенерштрассе 15, Брена, Саксонія-Анхальт, 06796, Німеччина.