

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## МОДЕЛЬ ТРЕНД (MODELLE TREND)

### **Склад:**

*діючі речовини:* етинілестрадіол та дроспіренон;

1 світло-рожева (активна) таблетка містить етинілестрадіолу 0,02 мг та дроспіренону 3 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, натрію кроскармелоза, повідон, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172);

1 біла таблетка (плацебо) містить:

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол, титану діоксид (Е 171).

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* світло-рожеві (активні) таблетки – круглі, двоопуклі таблетки світло-рожевого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «D2» на одному боці та гладенькі з іншого боку; білі таблетки (плацебо) – круглі, двоопуклі таблетки білого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «РС» на одному боці та гладенькі з іншого боку.

**Фармакотерапевтична група.** Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени в комбінації з естрогенами. Код АТХ G03A A12.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Моделль ТРЕНД – комбінований пероральний контрацептив з етинілестрадіолом та прогестагенним компонентом – дроспіреноном. У терапевтичних дозах дроспіренон також має антиандрогенні та слабкі антимінералокортикоїдні властивості. Він не виявляє естрогенної, глюкокортикоїдної та антиглюкокортикоїдної дії. Завдяки цьому фармакологічні характеристики дроспіренону є близькими до характеристик природного гормону прогестерону.

Клінічні дослідження показали, що завдяки слабким антимінералокортикоїдним властивостям Моделль ТРЕНД має легкий антимінералокортикоїдний ефект.

Для оцінки ефективності та безпеки застосування препарату Моделль ТРЕНД жінкам з нетяжкою формою вульгарних вугрів було проведено два багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих дослідження подвійним сліпим методом.

#### *Фармакокінетика.*

##### Дроспіренон

*Абсорбція.* Після перорального застосування дроспіренон швидко та майже повністю всмоктується. Максимальна концентрація активної речовини в сироватці крові досягається через 1-2 години після одноразового перорального прийому та становить 38 нг/мл. Біодоступність у межах від 76 до 85 %. Одночасне застосування з їжею не впливає на біодоступність дроспіренону.

*Розподіл.* Після перорального застосування рівень дроспіренону в сироватці крові знижується, кінцевий період напіввиведення – 31 год. Дроспіренон зв'язується з сироватковим альбуміном та не зв'язується із глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), а також глобуліном, що зв'язує кортикостероїди (ГЗК). Лише 3-5 % загальної концентрації активної речовини в сироватці перебувають у вигляді вільного стероїду. Індуковане етинілестрадіолом підвищення рівня ГЗСГ не впливає на зв'язування дроспіренону з білками сироватки. Середній уявний об'єм розподілу дроспіренону становить  $3,7 \pm 1,2$  л /кг.

**Метаболізм.** При пероральному застосуванні дроспіренон метаболізується досить швидко. Основними метаболітами в плазмі є кисла форма дроспіренону, що утворюється шляхом відкриття лактонного кільця, та 4,5-дигідро-дроспіренон-3-сульфат, формування яких відбувається без участі P450-залежної системи. Дроспіренон незначною мірою метаболізується цитохромом P450 3A4 та за даними досліджень *in vitro*, може пригнічувати цей фермент, а також цитохром P450 1A1, цитохром P450 2C9 і цитохром P450 2C19.

**Виведення.** Швидкість метаболічного кліренсу дроспіренону в сироватці становить  $1,5 \pm 0,2$  мл/хв/кг. Лише дуже незначні кількості дроспіренону виводяться в незміненому вигляді. Метаболіти дроспіренону виводяться з фекаліями та сечею в співвідношенні близько 1,2:1,4. Період напіввиведення метаболітів із сечею та фекаліями становить близько 40 годин.

**Рівноважна концентрація.** Упродовж циклу застосування максимальна рівноважна концентрація дроспіренону в сироватці крові, що становить приблизно 70 нг/мл, досягається орієнтовно через 8 днів прийому препарату. Рівні дроспіренону у крові кумулювали приблизно в 3 рази як наслідок співвідношення термінального періоду напіввиведення та інтервалу дозування.

#### Особливі категорії.

**Пацієнтки з нирковою недостатністю.** Рівноважні концентрації дроспіренону в сироватці крові у жінок з нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну  $CL_{cr}$  50–80 мл/хв) суттєво не відрізнялися від рівноважних концентрацій препарату в жінок з нормальною функцією нирок. У пацієнток з нирковою недостатністю помірного ступеня ( $CL_{cr}$  30–50 мл/хв) рівень дроспіренону в сироватці в середньому був на 37 % вищим, ніж у пацієнток з нормальною функцією нирок. Також відзначено хорошу переносимість терапії дроспіреноном у жінок з нирковою недостатністю слабкого чи помірного ступеня. При застосуванні дроспіренону не спостерігалось жодних клінічно значимих ознак впливу препарату на концентрацію калію в сироватці крові.

**Пацієнтки з печінковою недостатністю.** Під час дослідження при пероральному застосуванні монодози препарату спостерігалось зниження кліренсу ( $CL/F$ ) майже на 50 % у добровольців з помірною печінковою недостатністю, на відміну від осіб з нормальною функцією печінки. Не відзначено суттєвої різниці в концентрації сироваткового калію на тлі спаду кліренсу дроспіренону у добровольців з помірною печінковою недостатністю. Навіть за наявності діабету та при супутньому лікуванні спіронолактоном (два фактори, що можуть стати передумовою виникнення у пацієнтки гіперкаліємії) не спостерігалось перевищення межових значень показника рівня калію в сироватці. З огляду на вищезгадане можна зробити висновок, що дроспіренон добре переноситься пацієнтами з печінковою недостатністю слабкого чи помірного ступеня (клас В за шкалою Чайлд-П'ю).

**Етнічні групи.** Не відзначено клінічно значимих відмінностей прояву фармакокінетичних властивостей дроспіренону або етинілестрадіолу у пацієнток японської національності та представниць європеоїдної раси.

#### Етинілестрадіол

**Абсорбція.** Етинілестрадіол швидко й повністю всмоктується після перорального застосування. При одноразовому пероральному прийомі препарату пікова концентрація у сироватці, що становить близько 33 пг/мл, досягається впродовж

1-2 годин. Абсолютна біодоступність внаслідок пресистемної кон'югації та метаболізму при першому проходженні через печінку становить майже 60 %. Одночасне вживання їжі зменшує біодоступність етинілестрадіолу приблизно у 25 % досліджуваних суф'єктів, тоді як у решти цей показник залишається без змін.

**Розподіл.** Рівень етинілестрадіолу в сироватці знижується у дві фази; фаза кінцевого розподілу характеризується періодом напіввиведення, що становить приблизно 24 години. Етинілестрадіол міцно, проте неспецифічно, зв'язується із альбумінами сироватки (майже 98,5 %) та індукує збільшення концентрації ГЗСГ і ГЗК в сироватці крові. Очікуваний об'єм розподілу дорівнює приблизно 5 л/кг.

**Метаболізм.** Етинілестрадіол проходить пресистемну кон'югацію в слизовій оболонці тонкого кишечника та печінці. Первинний метаболізм етинілестрадіолу відбувається шляхом гідроксилювання ароматичного кільця з формуванням широкого спектра гідроксильованих і етильованих метаболітів, які присутні у вільному стані та як кон'югати з глюкуронідами і сульфатами. Швидкість метаболічного кліренсу етинілестрадіолу становить близько 5 мл/хв/кг.

**Виведення.** Етинілестрадіол не виводиться з організму в незміненому вигляді. Його метаболіти виводяться із сечею та жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення метаболітів становить приблизно один день.

*Рівноважна концентрація.* Стан рівноваги досягається у другій половині циклу застосування, коли концентрація етинілестріадіолу в сироватці крові збільшується в 1,4-2,1 рази.

### **Клінічні характеристики.**

**Показання.** Пероральна контрацепція.

**Противоказання.** Не можна приймати препарат чи потрібно відразу ж припинити його застосування при таких станах:

- підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- наявність або високий ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ):
  - ВТЕ наявна (з прийомом антикоагулянтів) або в анамнезі (тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії);
  - спадкова чи набута схильність до венозної тромбоемболії наприклад резистентність до активованого протеїну С (АРС), включаючи фактор Лейдена V)), дефіцит антитромбіну III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S;
  - серйозне хірургічне втручання з тривалою іммобілізацією;
  - високий ризик ВТЕ через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»);
- наявність або високий ризик артеріальної тромбоемболії (АТЕ):
  - АТЕ наявна або в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда або продромальний стан (зокрема стенокардія);
  - порушення мозкового кровообігу – наявне, в анамнезі або продромальний стан (наприклад транзиторна ішемічна атака (ТІА));
  - спадкова чи набута схильність до артеріальної тромбоемболії наприклад гіпергомоцистеїнемія та антифосфоліпідні антитіла (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт);
  - мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;
- високий ризик АТЕ через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») таких як:
  - цукровий діабет із судинними ускладненнями;
  - тяжка артеріальна гіпертензія;
  - тяжка дисліпопротеїнемія;
- панкреатит нині або в анамнезі, пов'язаний з тяжкою гіпертригліцеридемією;
- наявність нині або в анамнезі серйозних захворювань печінки, до нормалізації показників печінкової функції;
- тяжка ниркова недостатність або гостра ниркова недостатність;
- наявність нині або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних чи злоякісних);
- встановлені або підозрювані злоякісні пухлини, викликані статевими стероїдними гормонами (репродуктивних органів чи молочних залоз);
- вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.

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

#### **Вплив інших лікарських засобів на препарат Модель ТРЕНД**

Взаємодія пероральних контрацептивів з іншими лікарськими засобами може спричинити проривні кровотечі та/або неефективність контрацептиву. Опубліковано повідомлення про такі види взаємодій.

#### ***Печінковий метаболізм***

Можлива взаємодія з лікарськими засобами, що індукують печінкові ферменти, внаслідок чого ймовірно підвищення кліренсу статевих гормонів (такими як фенітоїн, барбітурати, примідон, карбамазепін, рифампіцин, бозентан; інгібітори ВІІ протеази (ритонавір, невірапін); можливо також окскарбазепін, топірамат, фельбамат, гризеофульвін та лікарські засоби, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*)).

Максимальне індукування ферментів спостерігається зазвичай через 10 днів, яке потім може підтримуватись на цьому рівні протягом принаймні 4 тижнів після припинення терапії відповідним лікарським засобом.

#### ***Вплив на ентерогепатичну циркуляцію***

На тлі прийому певних антибіотиків, зокрема пеніцилінового та тетрациклінового ряду, також відзначалося зниження протизаплідного ефекту препарату. Механізм цього явища не з'ясований.

#### ***Можливі заходи***

При короткочасному лікуванні будь-яким із наведених вище препаратів чи окремими активними речовинами (засоби, що індукують печінкові ферменти), крім рифампіцину, жінка повинна додатково до прийому комбінованих пероральних контрацептивів (КПК) тимчасово застосовувати бар'єрний метод протягом періоду терапії супутніми лікарськими засобами та впродовж 7 днів після їх відміни. При лікуванні рифампіцином додатково до КПК слід застосовувати бар'єрний метод упродовж терміну терапії рифампіцином і протягом 28 днів після припинення його застосування.

Жінкам, які проходять довгострокову терапію засобами, що індукують печінкові ферменти, рекомендується застосовувати інший надійний негормональний метод контрацепції.

При лікуванні антибіотиками (за винятком рифампіцину, див. вище) бар'єрний метод слід використовувати ще протягом 7 днів після їх відміни.

У разі якщо супутній лікарський препарат ще застосовується, а активні таблетки в поточній блістерній упаковці КПК уже закінчилися, необхідно знехтувати таблетками плацебо й одразу продовжувати прийом активних таблеток з наступної упаковки.

Основні метаболіти дроспіренону генеруються в плазмі крові людини без участі системи цитохрому P450. Тому вплив інгібіторів цієї ферментної системи на метаболізм дроспіренону є малоімовірним.

#### Вплив препарату Моделль ТРЕНД на інші лікарські засоби

Пероральні контрацептиви можуть негативно впливати на метаболізм інших активних речовин.

Відповідно, їх концентрації в плазмі та тканинах можуть збільшуватись (як у разі циклоспорину) або зменшуватись (зокрема при взаємодії з ламотригіном).

Результати досліджень *in vitro* з вивчення інгібіторних властивостей та досліджень *in vivo* медикаментозної взаємодії, що проводилися за участю жінок-добровольців, які приймали омепразол, симвастатин та мідазолам як маркерний субстрат, показали, що вплив дроспіренону в дозі 3 мг на метаболізм інших активних речовин є малоімовірним.

#### Інші види взаємодій

У пацієнтів без порушень функції нирок при одночасному застосуванні дроспіренону та інгібіторів АПФ або нестероїдних протизапальних препаратів не відмічено суттєвого впливу на рівень сироваткового калію. Однак одночасне застосування препарату Моделль ТРЕНД з антагоністами альдостерону або калійзберігаючими діуретиками не вивчалось. У такому разі необхідно контролювати рівень калію в сироватці крові протягом першого циклу лікування.

#### Вплив на результати лабораторних досліджень

Прийом гормональних контрацептивів може впливати на результати певних лабораторних аналізів, у тому числі на біохімічні характеристики функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз та нирок, показники вмісту в плазмі крові білків (носіїв), таких як глобулін, що зв'язує кортикостероїди і фракції ліпідів/ліпопротеїнів, параметри вуглеводного обміну, а також коагуляції та фібринолізу. Зазвичай такі зміни перебувають у межах звичайних лабораторних норм. Дроспіренон підвищує активність реніну та альдостерону плазми завдяки своїй слабкій антимінералкортикоїдній дії.

### **Особливості застосування.**

#### Застереження

При наявності одного з нижчезазначених захворювань/факторів ризику до початку прийому препарату Моделль ТРЕНД слід ретельно зважити і обговорити з жінкою співвідношення переваг від застосування препарату і можливих ризиків. Якщо ці захворювання або фактори ризику погіршуються або загострюються під час прийому препарату, жінці необхідно проконсультуватися з лікарем. Лікар повинен вирішити питання щодо припинення лікування.

#### Ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ)

Ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) вважається вищим у жінок, які приймають КПК, ніж у жінок, які не застосовують комбінованих пероральних контрацептивів. Ризик виникнення ВТЕ є найвищим протягом першого року застосування КПК. Засоби, що містять левоноргестрел, норгестімат або норетистерон, пов'язані з більш низьким ризиком ВТЕ. При застосуванні інших засобів, таких як дроспіренон/етинілестрадіол, рівень ризику може бути вдвічі вищим. Рішення про застосування засобу, відмінного від того, який представляє найнижчий ризик розвитку ВТЕ, повинне прийматися лише після обговорення з жінкою, щоб переконатися, що вона усвідомлює існування ризику ВТЕ при застосуванні дроспіренону/етинілестрадіолу, а також те, як на цей ризик впливають її поточні фактори ризику, і те, що ризик виникнення в неї ВТЕ є найвищим у перший рік застосування. Повідомлялося, що ризик зростає при відновленні застосування КПК після перерви у 4 або більше тижнів.

Досить рідко на тлі прийому контрацептивних препаратів також відзначалися випадки тромбозу інших судин: печінкових, мезентеріальних, ниркових, церебральних або ретинальних вен чи артерій

### Ризик виникнення ВТЕ

Дроспіренон/етинілестрадіол протипоказаний, якщо у жінки наявні множинні фактори ризику ВТЕ (див. розділ «Протипоказання»). Якщо у жінки є більше одного фактора ризику, можливо, що зростання ризику є більшим за суму індивідуальних факторів – у цьому випадку слід оцінити загальний ризик ВТЕ. Якщо баланс користі й ризику вважається негативним, КПК не застосовують (див. розділ «Протипоказання»).

Фактори, що підвищують ризик виникнення ВТЕ при застосуванні КПК: ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м<sup>2</sup>); тривала іммобілізація, серйозне оперативне втручання, будь-яка операція на нижніх кінцівках або в ділянці таза, неврологічна операція, або серйозна травма; тимчасова іммобілізація (зокрема повітряна подорож тривалістю >4 годин); сімейний анамнез (наприклад випадки ВТЕ у братів чи сестер або батьків у відносно ранньому віці); інші медичні стани, пов'язані з ВТЕ (рак, системний червоний вовчак, гемолітичний уремічний синдром, хронічне запальне захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт), серповидноклітинна анемія); вік (особливо старше 35 років). Немає єдиної думки щодо можливої ролі поверхневого тромбофлебіту та/або варикозу вен в етіології венозної тромбоемболії.

Слід також враховувати фактор підвищення ризику розвитку тромбоемболічних явищ у післяпологовому періоді (особливо протягом перших 6-ти тижнів).

### Симптоми ВТЕ (тромбоз глибоких вен та емболія легеневої артерії (ЕЛА))

При появі вказаних нижче симптомів жінкам рекомендують негайно звернутись до лікаря та повідомити, що вона приймає КПК.

Симптоми тромбозу глибоких вен можуть включати:

- односторонній набряк ноги та/або ступні або уздовж вени на нозі;
- біль або чутливість ноги, які відчуються лише при стоянні або ходінні;
- відчуття тепла в ураженій нозі;
- почервоніння або знебарвлення шкіри на нозі

Симптоми емболії легеневої артерії (ЕЛА) можуть включати:

- раптова задишка або прискорене дихання;
- раптовий кашель, який може бути пов'язаним із кровохарканням;
- гострий біль у грудях;
- серйозне запаморочення;
- прискорене або нерегулярне серцебиття.

При появі вищевказаних симптомів пацієнткам рекомендують негайно звернутись до лікаря та повідомити, що вона приймає КПК.

Деякі з цих симптомів (наприклад, «задишка», «кашель») є неспецифічними і можуть бути неправильно оцінені як загальноприйняті або менш серйозні явища (наприклад, інфекції дихальних шляхів).

Інші симптоми оклюзії судин можуть включати: раптовий біль, набряк та блідо-блакитне забарвлення кінцівки.

Якщо оклюзія виникає в судинах органів зору, симптоми можуть варіювати від помутніння зору до втрати зору. Іноді втрата зору може виникати майже відразу.

### Ризик виникнення АТЕ

Припускається існування зв'язку між застосуванням КПК та підвищенням ризику виникнення артеріальних тромбоемболічних захворювань (інфаркту міокарда) або цереброваскулярних порушень (ТІА, інсульту). Артеріальні тромбоемболічні явища можуть мати летальні наслідки.

Ризик артеріальних тромбоемболічних ускладнень або інсульту у жінок, які застосовують КПК, підвищується залежно від факторів ризику. Дроспіренон/етинілестрадіол протипоказаний, якщо в жінки існує один серйозний або множинні фактори ризику АТЕ. Якщо в жінки існує більш як один фактор ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума індивідуальних факторів – у цьому випадку слід оцінити її загальний ризик. Якщо баланс користі й ризику вважається негативним, КПК не застосовують (див. розділ «Протипоказання»).

Фактори, що підвищують ризик виникнення АТЕ при застосуванні КПК вік (особливо старше 35 років); паління; артеріальна гіпертензія; ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м<sup>2</sup>); сімейний анамнез (

наприклад випадки АТЕ у братів чи сестер або батьків у відносно ранньому віці); інші медичні стани, пов'язані з АТЕ (цукровий діабет, гіпергомоцистеїнемія, вади серця та фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія та системний червоний вовчак); мігрень (підвищення частоти або тяжкості мігрені під час використання КПК може бути передвісником інсульту і бути причиною негайного припинення прийому препарату).

#### Симптоми АТЕ

При появі симптомів АТЕ пацієнтці слід негайно звернутись до лікаря та повідомити, що вона приймає КПК.

Симптоми інсульту можуть включати такі:

- раптове заніміння або слабкість обличчя, руки або ноги, особливо з одного боку тіла;
- раптова утруднена хода, запаморочення, втрата рівноваги або координації;
- раптова сплутаність свідомості, утруднене мовлення або розуміння;
- раптове погіршення зору на одному або обох очей;
- раптовий сильний або тривалий головний біль без жодної відомої причини;
- втрата свідомості або непритомність із судомами або без них.

При тимчасових симптомах можна припустити, що йдеться про транзиторну ішемічну атаку (ТІА).

#### Симптоми інфаркту міокарду (ІМ) можуть включати:

- біль, дискомфорт, важкість, відчуття стиснення у грудях, руці або під грудиною;
- дискомфорт, що поширюється на спину, щелепу, горло, руку, шлунок;
- відчуття переповненості шлунку, ядухи;
- спітніння, нудота, блювання, запаморочення;
- надзвичайна слабкість, стривоженість, задишка;
- прискорене або нерегулярне серцебиття.

Слід також взяти до уваги можливість антикоагулянтної терапії. Жінок, що застосовують КПК, слід попереджати про необхідність звернутися до лікаря у разі появи симптомів тромбозу. При підозрі на тромбоз або підтвердженні цього діагнозу застосування КПК слід припинити і почати використовувати адекватну альтернативну контрацепцію через тератогенність антикоагулянтної терапії (кумарини).

#### *Пухлини*

Повідомлялося, що тривале застосування КПК (більше 5 років) є фактором ризику розвитку раку шийки матки, ініційованого вірусом папіломи людини раку молочної залози. Повідомлялось про доброякісні та злоякісні пухлини печінки у жінок, які приймають КПК. В окремих випадках ці пухлини призводили до внутрішньочеревного крововиливу, що загрожував життю. У разі виникнення сильного незатихаючого болю в животі, при збільшенні печінки або ознаках внутрішньочеревної кровотечі слід проаналізувати можливість виникнення пухлин печінки і припинити прийом препарату Моделль ТРЕНД.

#### *Інші клінічні стани*

Рекомендується перевіряти рівні калію в сироватці під час першого циклу лікування у пацієнтів із нирковою недостатністю і рівнем калію в сироватці крові перед лікуванням у найвищому діапазоні нормальних значень, особливо під час одночасного застосування калійзберігаючих лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії»)

Жінки з гіпертригліцеридемією в анамнезі або сімейним анамнезом цього порушення належать до групи ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КПК.

У багатьох жінок, які приймають пероральні контрацептиви, спостерігалось незначне підвищення артеріального тиску, проте повідомлення про клінічно значуще підвищення артеріального тиску були поодинокими. Зв'язок між застосуванням пероральних контрацептивів і клінічно вираженою артеріальною гіпертензією досі не підтверджений. Якщо під час прийому препарату Моделль ТРЕНД відбувається клінічно значуще підвищення артеріального тиску, застосування препарату слід припинити та пролікувати артеріальну гіпертензію.

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань під час вагітності та при застосуванні КПК, але їх взаємозв'язок із застосуванням КПК не є остаточно з'ясованим: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестазом, утворення жовчних каменів, порфірія, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хорея Сиденгама, герпес вагітних, втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.

У жінок зі спадковою ангіоедемою екзогенні естрогени можуть індукувати або загострювати її симптоми.

При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може виникнути необхідність припинити застосування КПК, доки показники функції печінки не повернуться до нормальних значень.

При рецидиві холестатичної жовтяниці, що вперше виникла під час вагітності або попереднього застосування статевих гормонів, прийом КПК слід припинити.

КПК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність та толерантність до глюкози. Тому жінки, які страждають на цукровий діабет, повинні перебувати під ретельним медичним наглядом протягом застосування КПК.

Повідомлялося про погіршення ендогенної депресії, епілепсії, хвороби Крона та виразкового коліту при застосуванні КПК.

Іноді може виникати хлоазма, особливо у жінок з хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінки зі схильністю до розвитку хлоазми повинні уникати дії прямих сонячних променів або ультрафіолетового опромінювання під час прийому КПК.

Пацієнткам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактози Лаппа чи порушенням всмоктування глюкози та галактози не слід приймати цей препарат.

#### Медичне обстеження

Перед призначенням КПК слід провести повне медичне обстеження та докладно вивчити анамнез пацієнтки. При цьому, разом з результатами обстеження, слід брати до уваги протипоказання і наявні фактори ризику. Під час застосування препарату Моделль ТРЕНД рекомендується проходити медичні обстеження і огляди, принаймні раз на рік.

Періодична оцінка стану здоров'я пацієнтки є важливою, оскільки стани (наприклад транзиторний напад ішемії), що становлять протипоказання до застосування препарату, або фактори ризику (наприклад, венозний або артеріальний тромбоз) часто вперше виникають саме вже під час прийому контрацептиву. Медичне обстеження повинно включати визначення рівня артеріального тиску, обстеження молочних залоз, органів черевної порожнини, тазових органів, а також зовнішніх і внутрішніх статевих органів, включаючи аналіз цитології шийки матки і відповідні лабораторні аналізи. Слід попереджати жінок, що пероральні контрацептиви (включаючи Моделль ТРЕНД) не захищають від ВІЛ-інфекції (СНІДу) та інших захворювань, що передаються статевим шляхом.

#### Зниження ефективності

Контрацептивна ефективність може знижуватись у разі пропуску таблетки, розладів з боку травного тракту, при супутньому прийомі інших лікарських засобів.

#### Контроль циклу

*Міжменструальні кровотечі (кровомазання або проривні кровотечі)*

Гормональні протизаплідні засоби можуть спричинювати нерегулярні кров'янисті виділення з піхви (кровомазання або проривні кровотечі), особливо протягом перших кількох місяців застосування препарату. Зважаючи на це, медичну оцінку міжменструальних кров'янистих виділень слід проводити після періоду адаптації організму до препарату, що становить приблизно три цикли.

Якщо при застосуванні препарату Моделль ТРЕНД порушення циклу продовжуються або поновлюються після кількох нормальних циклів, слід провести відповідні обстеження (включаючи кюретаж) з метою виключення вагітності або онкологічних захворювань. Після виключення вагітності та органічного порушення можна продовжити прийом препарату Моделль ТРЕНД або перейти на інший препарат.

Міжменструальні кровотечі можуть бути ознакою порушення контрацептивного захисту.

*Відсутність кровотечі відміни*

Іноді після курсу застосування препарату Моделль ТРЕНД кровотеча відміни може не виникати. Якщо КПК застосовувався відповідно до рекомендованого способу застосування наявність вагітності мало ймовірна. Якщо перед наставанням першої кровотечі відміни препарат Моделль ТРЕНД застосовувався з порушенням рекомендованого способу застосування або якщо кровотеча відміни не виникла протягом 2 послідовних циклів, слід виключити вагітність перед продовженням застосування препарату.

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

Препарат Моделль ТРЕНД протипоказаний для застосування у період вагітності. Необхідно негайно припинити застосування препарату у разі виникнення вагітності під час його прийому. Не повідомлялося про підвищення ризику вроджених вад у дітей, які народилися у жінок, що приймали КПК до вагітності, так само як і на існування тератогенної дії при ненавмисному прийманні КПК у ранні терміни вагітності. Наявні дані щодо застосування препарату Моделль ТРЕНД під час вагітності є занадто обмеженими, щоб робити висновки щодо негативного впливу препарату на перебіг вагітності, здоров'я плода або новонародженого. Вагомих епідеміологічних даних ще немає.

При поновленні прийому дроспіренону/етинілестрадіолу слід врахувати підвищений ризик ВТЕ протягом післяпологового періоду

КПК можуть впливати на годування груддю, оскільки під їх впливом може зменшуватися кількість грудного молока, а також змінюватися його склад. Зважаючи на це, КПК не рекомендується приймати в період годування груддю. Діючі речовини, що входять до складу препарату, та/або їх метаболіти у невеликих кількостях можуть проникати в грудне молоко.

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

Жодних досліджень щодо впливу препарату Моделль ТРЕНД на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводилося. Не відзначалося впливу на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами у жінок, які застосовують КПК

### ***Спосіб застосування та дози.***

Таблетки приймають щоденно, приблизно в один і той самий час за схемою, вказаною на блістері, запиваючи, за необхідності, невеликою кількістю рідини. Препарат приймають безперервно, по 1 таблетці щодня протягом 28 днів поспіль. Кожну наступну упаковку починають після прийому останньої таблетки з попередньої упаковки. Менструально подібна кровотеча зазвичай починається на 2-3 день після початку прийому таблеток плацебо (останній ряд у блістері) і може не закінчитися до початку прийому таблеток з наступної упаковки.

#### Початок застосування препарату

*Гормональні контрацептиви в попередній період (минулий місяць) не застосовувалися*

Прийом таблеток розпочинають у 1-й день природного циклу жінки (перший день менструальної кровотечі).

*Перехід з комбінованого гормонального контрацептиву (комбінований пероральний контрацептив (КПК), вагінальне кільце або трансдермальний пластир)*

Бажано розпочати застосування препарату Моделль ТРЕНД наступного дня після прийому останньої активної таблетки (останньої таблетки, що містить активні речовини) попереднього КПК, але принаймні не пізніше наступного дня після звичайної перерви у прийомі препарату або після періоду вживання плацебо попереднього КПК. У разі використання вагінального кільця або трансдермального пластиру бажано розпочати прийом препарату МОДЕЛЛЬ ТРЕНД у день видалення засобу контрацепції, проте не пізніше дати його наступного використання.

*Перехід з методу, що базується на застосуванні лише прогестагену (таблетки, що містять тільки прогестаген, ін'єкції, імпланти) або внутрішньоматкової системи (ВМС) з вивільненням прогестагену*

Розпочати застосування препарату Моделль ТРЕНД можна в будь-який день після припинення прийому таблеток, що містять тільки прогестаген (у випадку імпланта або внутрішньоматкової системи – у день їх видалення, у разі ін'єкції – замість наступної ін'єкції). Проте в усіх згаданих випадках рекомендовано додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому таблеток.

*Після аборту в першому триместрі вагітності*

Розпочати застосування препарату Моделль ТРЕНД можна одразу після проведення аборту. За таких умов немає необхідності в застосовуванні додаткових засобів контрацепції.

*Після пологів або аборту в другому триместрі вагітності*



Рекомендується розпочинати застосування препарату Модель ТРЕНДз 21-28-го дня після пологів або аборту в другому триместрі вагітності. У разі пізнішого початку прийому препарату додатково слід використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів. Проте якщо статевий акт уже відбувся, перед початком застосування КПК слід виключити можливість вагітності або дочекатися наступної менструації.

#### Пропуск прийому таблетки

Пропуском у прийомі таблеток плацебо з останнього (4-го) ряду блістера можна знехтувати. Проте їх слід вилучити з упаковки, щоб уникнути ненавмисного подовження фази застосування плацебо.

Зазначені далі вказівки стосуються тільки **пропущених активних таблеток**.

Якщо запізнення в прийомі таблетки **не перевищує 24 години**, протизаплідна дія препарату не знижується. Слід прийняти таблетку, щойно жінка згадає про це, а наступні таблетки приймати у звичний час.

Якщо запізнення в прийомі препарату **перевищує 24 години**, протизаплідна дія препарату може знизитися. У такому разі слід керуватися двома основними правилами:

1. Прийом таблеток у жодному разі не можна переривати більш ніж на 4 дні.
2. Належне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається безперервним застосуванням таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього у повсякденній практиці слід дотримуватися таких рекомендацій:

#### *День 1-7*

Останню пропущену таблетку слід прийняти якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього слід продовжувати приймати таблетки у звичний час. Крім того, протягом наступних 7 днів слід використовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив. Якщо в попередні 7 днів відбувся статевий акт, слід зважати на можливість настання вагітності. Чим більше таблеток пропущено і чим ближчими є пропуски до періоду прийому плацебо, то вищим є ризик вагітності.

#### *День 8-14*

Останню пропущену таблетку слід прийняти якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього слід продовжувати приймати таблетки у звичний час. Якщо жінка правильно приймала таблетки протягом 7 днів перед першим пропуском, немає необхідності використовувати додаткові протизаплідні засоби. Однак якщо було пропущено прийом більше ніж однієї таблетки, рекомендується також використовувати додаткові методи контрацепції протягом 7 днів.

#### *День 15-24*

Ризик зниження надійності зростає при наближенні періоду застосування таблеток плацебо. Однак із дотриманням схеми прийому препарату можна уникнути зниження контрацептивної дії. При виконанні однієї з двох наведених далі рекомендацій, за умови відсутності пропусків у прийомі препарату протягом 7 днів до першої пропущеної таблетки, необхідність у використанні додаткових засобів контрацепції відпадає. В іншому випадку слід дотримуватися рекомендацій першого варіанту й використовувати додаткові протизаплідні засоби протягом наступних 7 днів.

1. Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати препарат у звичайний час до закінчення активних таблеток. 4 таблетки плацебо з останнього ряду необхідно викинути. Прийом таблеток з наступної блістерної упаковки слід почати одразу після закінчення активних таблеток з попередньої упаковки. Виникнення менструальноподібної кровотечі до закінчення прийому активних таблеток із другої упаковки є малоімовірним, хоча в цей період можуть спостерігатися кровомазання або проривна кровотеча.

2. Жінці також можна порадити припинити прийом активних таблеток з поточної блістерної упаковки. Після цього вона повинна приймати таблетки плацебо з останнього ряду блістера протягом максимум 4 днів, включаючи дні пропуску таблеток, та продовжити застосування препарату з наступної блістерної упаковки.

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

#### Рекомендації при шлунково-кишкових розладах

У разі серйозних розладів з боку шлунково-кишкової системи (таких як блювання чи діарея) можливе неповне всмоктування препарату й тому рекомендується застосування додаткових засобів контрацепції. Якщо блювання сталося через 3-4 години після прийому активної таблетки, якомога швидше слід

прийняти нову таблетку (додаткову). Нову таблетку необхідно, за можливості, прийняти протягом 12 годин після звичайного часу прийому. Якщо з моменту прийому останньої таблетки пройшло більше 12 годин, слід скористатися рекомендаціями щодо пропуску дози, зазначеними вище. Якщо жінка не хоче змінювати свою звичайну схему застосування препарату, вона повинна прийняти додаткову таблетку з іншої блістерної упаковки.

#### Затримка виникнення менструальноподібної кровотечі

Щоб затримати виникнення менструальноподібної кровотечі, необхідно продовжувати прийом таблеток Моделль ТРЕНДз нової блістерної упаковки і не застосовувати таблетки плацебо з поточної упаковки. Термін затримки виникнення менструальноподібної кровотечі можна подовжити на стільки, на скільки це потрібно, аж до закінчення активних таблеток з другої упаковки. В цей час у жінки можуть спостерігатися проривна кровотеча чи кровомазання. Звичайний прийом препарату Моделль ТРЕНД відновлюють після застосування таблеток плацебо.

Щоб змістити час настання менструації на інший день тижня, рекомендується скоротити період застосування таблеток плацебо на стільки днів, наскільки бажано. При цьому що коротшим буде цей період, то більшою є ймовірність відсутності менструальноподібної кровотечі та появи проривної кровотечі або кровомазання протягом прийому таблеток з наступної упаковки (як і у разі затримки настання менструації).

#### *Пацієнти літнього віку*

Препарат Моделль ТРЕНД не показаний після настання менопаузи.

#### **Діти.**

Препарат не показаний до застосування дітям.

#### **Передозування.**

Дотепер немає жодних даних клінічних досліджень щодо передозування препарату. На підставі загального досвіду застосування комбінованих пероральних контрацептивів при передозуванні може спостерігатися нудота, блювання або у молодих дівчат – піхвова кровотеча. Спеціального антидоту не існує, лікування симптоматичне.

#### **Побічні реакції.**

*Інфекції та інвазії:* кандидоз.

*З боку кровоносної та лімфатичної систем:* анемія, тромбоцитоз.

*З боку імунної системи:* алергічні реакції, гіперчутливість.

*З боку ендокринної системи:* ендокринні порушення.

*Розлади харчування та порушення обміну речовин:* збільшення апетиту, анорексія, гіперкаліємія, гіпонатріємія.

*З боку психіки:* емоційна нестійкість, депресія, зниження лібідо, нервозність, сонливість, аноргазмія, безсоння.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, парестезія, вертиго, тремор.

*З боку органів зору:* кон'юнктивіт, сухість очей, розлади зору.

*З боку серця:* тахікардія.

*З боку судинної системи:* мігрень, варикозна хвороба, артеріальна гіпертензія, флебіт, судинні розлади, кровотечі з носа, втрата свідомості, ВТЕ, АТЕ.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, біль у животі, блювання, диспепсія, метеоризм, гастрит, діарея, здуття живота, шлунково-кишкові розлади, відчуття переповненості, хіатальна грижа, кандидоз ротової порожнини, запор, сухість у роті.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:* біль у ділянці жовчного міхура, холецистит.

*З боку шкіри та підшкірної тканини:* акне, прурит, висипання, хлоазма, екзема, алопеція, акнеформний дерматит, сухість шкіри, вузликова еритема, гіпертрихоз, запалення шкіри, стрії, контактний дерматит, фоточутливий дерматит, шкірні вузлики, мультиформна еритема.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* біль у спині, біль у кінцівках, м'язові судоми.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* біль у молочних залозах, ациклічні маточні кровотечі\*, аменорея, вагінальний кандидоз, болі в ділянці таза, збільшення розмірів грудей, кістозно-фіброзна мастопатія, маточні/вагінальні\* кровотечі, генітальні виділення, приливи крові, вагініт, розлади

менструального циклу, дисменорея, гіпоменорея, менорагія, вагінальна сухість, відхилення від норми показників мазка Папаніколау, зниження лібідо, диспареунія, вульвовагініт, посткоітальні кровотечі, проривні кровотечі, кісти молочних залоз, гіперплазія молочних залоз, новоутворення в молочних залозах, поліпи шийки матки, атрофія ендометрія, кісти придатків, збільшення матки.

*Загальні розлади:* астенія, посилення потовиділення, набряки (загальні, периферичні, набряк обличчя), нездужання.

*Лабораторні дослідження:* збільшення маси тіла, зменшення маси тіла.

\* Розлади, пов'язані з кровотечами, зазвичай зникають при тривалому застосуванні препарату.

#### Опис окремих побічних реакцій

Застосування КПК пов'язане з підвищеним ризиком розвитку тромботичних та тромбоемболічних захворювань вен і артерій (таких як інсульт, інфаркт міокарда, ТІА, венозний тромбоз, емболія легеневої артерії).

Ризик розвитку може збільшуватися за наявності додаткових факторів (див. розділ «Особливості застосування»):

- артеріальна гіпертензія;
- пухлини печінки;
- наявність чи загострення захворювань, які не асоціюються із застосуванням КПК (хвороба Крона, виразковий коліт, епілепсія, міома матки, порфірія, системний червоний вовчак, гестаційний герпес, хорея Сиденгама, гемолітико-уремічний синдром, холестатична жовтяниця);
- хлоазма;
- гостре чи хронічне порушення печінкової функції, що може спричинити припинення застосування КПК до нормалізації печінкових показників.

У жінок зі спадковою схильністю до ангіоневротичного набряку екзогенні естрогени можуть викликати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

Повідомлялося, про незначне підвищення частоти розвитку раку молочних залоз у жінок, які застосовують КПК.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Препарат не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 28 таблеток у блістері (24 світло-рожевих (активних)таблетки та 4 білих таблетки (плацебо)) По 1 блістеру в коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПЛІВА Хрватска д.о.о

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**  
баруна Філіповича 25, 10000 Загреб, Хорватія.

Прілаз