

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

### **Дінорет (Dienorette)**

#### **Склад:**

*діючі речовини:* дієногест, етинілестрадіол;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дієногесту 2,0 мг та етинілестрадіолу 0,03 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон К-30, тальк, магнію стеарат, Oraglos 2 прозорий (мальтодекстрин, лецитин, декстрази моногідрат, натрію цитрат, натрію карбоксиметилцелюлоза).

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

**Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати, що містять прогестагени та естрогени. Дієногест та естроген. Код АТС G03F A15.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

- Контрацепція (запобігання вагітності).
- Лікування вугрів звичайних середнього ступеня тяжкості у жінок, які застосовують пероральну контрацепцію для запобігання небажаних вагітності

##### **Протипоказання.**

Застосування комбінованих оральних контрацептивів (КОК) протипоказане за наявності зазначених нижче захворювань і станів. У разі якщо будь-яке із нижчезазначених захворювань виникає вперше під час прийому комбінованих протизаплідних таблеток, прийом препарату слід негайно припинити.

- Венозні або артеріальні тромботичні/тромбоемболічні явища (наприклад тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії, інфаркт міокарда) або цереброваскулярний розлад нині або в анамнезі.
- Наявність нині або в анамнезі продромальних симптомів тромбозу (наприклад транзиторне порушення мозкового кровообігу, стенокардія).
- Наявність тяжких або множинних факторів ризику розвитку венозного або артеріального тромбозу.
- Мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі.
- Цукровий діабет з ураженням судин.
- Тяжке захворювання печінки, поки показники функції печінки не повернулися в межі норми.
- Наявність нині або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних).
- Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад статевих органів або молочних залоз), що є залежними від статевих гормонів.
- Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.
- Відома чи підозрювана вагітність.
- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.

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

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

Таблетки слід приймати щоденно згідно з порядком, зазначеним на блістері, приблизно в один і той самий час, запиваючи невеликою кількістю рідини. Препарат приймають по 1 таблетці/добу протягом 21 дня поспіль. Приймання таблеток з кожної наступної упаковки слід розпочинати після закінчення 7-денної перерви у прийманні препарату.

*Як починати приймати препарат Дінорет*

*Гормональна контрацепція в попередній період (минулий місяць) незастосовувалася*

Приймання таблеток слід розпочинати у перший день природного циклу (тобто в перший день менструальної кровотечі). Можна почати приймання також з 2-5- го дня, проте в цьому випадку необхідно використовувати додатковий метод контрацепції (наприклад бар'єрний) протягом перших 7 днів приймання препарату.

*Перехід з іншого комбінованого контрацептиву (комбінованого орального контрацептиву, вагінального кільця, трансдермального пластиру)*

Бажано розпочати приймання таблеток препарату Дінорет 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. У випадку застосування контрацептивного вагінального кільця або трансдермального пластиру слід розпочати приймати препарат Дінорет у день видалення засобу, але не пізніше дня, коли необхідне наступне застосування цих препаратів.

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

Жінка, яка приймає «міні-пілі», що містять лише прогестаген, може змінити їх на комбіновані оральні контрацептиви у будь-який день. Ті жінки, які використовують імпланти або внутрішньоматкової системи, можуть розпочати прийом препарату в день їх видалення. Жінки, які отримують ін'єкції, можуть почати приймати таблетки замість наступної ін'єкції. Проте усіх випадках необхідно використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому препарату.

*Застосування препарату після абортів в першому триместрі вагітності*

Препарат можна прийняти негайно. У такому разі немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

*Застосування препарату після пологів та після абортів в другому триместрі вагітності*

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

Прийом препарату можна розпочинати з 21-28-го дня після пологів або абортів у другому триместрі вагітності. Якщо початок прийому препарату відкладається, необхідно буде додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому препарату. Проте якщо статевий акт уже відбувся, то перед початком застосування препарату слід виключити можливу вагітність або початок прийому таблетки слід відкласти до наступного менструального циклу.

*Поради у разі пропуску прийому таблеток*

Протизаплідна дія препарату не знижується, якщо час пропуску прийому таблетки **не перевищує 12 годин**.

Препарат необхідно прийняти якомога швидше і надалі таблетки слід приймати у звичний час.

Якщо запізнення з прийомом таблетки **перевищує 12 годин**, контрацептивна надійність препарату може бути знижена. У цьому випадку слід дотримуватися таких правил:

1. Прийом таблетки не слід переривати більш ніж на 7 днів
2. Для адекватного пригнічення системи гіпоталамус–гіпофіз–яєчники таблетки необхідно приймати протягом 7 днів без перерви.

Відповідно до цього у повсякденному житті слід керуватися нижчезазначеними рекомендаціями

*1-й тиждень*

Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку навіть якщо їй доведеться прийняти дві таблетки в один день. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичний час. Протягом наступних 7 днів слід використовувати бар'єрний метод контрацепції (наприклад презерватив). У разі якщо у попередні 7 днів уже відбувся статевий акт, не можна виключити можливість настання вагітності. Чим більше таблеток пропущено, і чим більше перерва у прийманні препарату, тим більший ризик вагітності.

*2-й тиждень*

Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть їй доведеться прийняти дві таблетки в один день. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичний час. За умови якщо жінка регулярно приймала таблетки протягом попередніх 7 днів перед першим пропуском, немає необхідності використовувати додаткові протизаплідні засоби. В іншому разі, якщо було пропущено більше однієї таблетки, необхідно застосовувати бар'єрний метод контрацепції протягом наступних 7 днів.

### *3-й тиждень*

У цей період ризик зниження надійності контрацепції надзвичайно високий через наближення періоду перерви у прийомі таблеток. Проте шляхом зміни схеми прийому таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися нижче викладених рекомендацій, то немає ніякої необхідності у використанні додаткових контрацептивних засобів за умови, що жінка регулярно приймала таблетки протягом попередніх 7 днів до пропуску. Якщо це не так, слід дотримуватися першої з нижче наведених рекомендацій і використовувати додаткові запобіжні методи протягом наступних 7 днів.

1. Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть їй доведеться прийняти дві таблетки в один день. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичний час. Таблетки з наступної упаковки необхідно почати приймати відразу ж після закінчення попередньої, тобто не повинно бути перерви. Мало ймовірно, що у жінки розпочнеться менструально подібна кровотеча до закінчення прийому другої упаковки, але може спостерігатися кровомазання або проривна кровотеча.

2. Жінка припиняє приймати таблетки з поточної упаковки. В такому разі перерва у прийманні препарату повинна становити до 7 днів, включаючи дні пропуску таблеток; приймання таблеток слід почати з наступної упаковки.

Якщо після пропуску в прийманні таблеток відсутня очікувана менструація протягом першої нормальної перерви в прийманні препарату, то ймовірна вагітність. Слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж почати застосування таблеток з нової упаковки.

### *Рекомендації у випадку розладів з боку травного тракту*

У випадку тяжких розладів з боку травного тракту можливе неповне всмоктування препарату; у такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції. Якщо блювання почалось упродовж 3-4 годин після приймання таблетки препарату Дінорет, ця ситуація схожа на пропуск приймання препарату, тому слід дотримуватись інструкцій як у випадку пропуску таблеток.

### *Як змінити час настання менструації або як затримати менструацію*

Щоб затримати виникнення менструації слід продовжувати приймати таблетки препарату Дінорет з нової упаковки і не робити перерви у прийомі препарату. Якщо є бажання, термін прийому препарату можна продовжити аж до закінчення таблеток з другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або кровомазання. Зазвичай приймання препарату Дінорет відновлюють після 7-денної перерви у прийманні таблеток.

Щоб змістити час настання менструації на інший день тижня, рекомендується скоротити перерву в прийманні таблеток на стільки днів, на скільки бажано. Слід зазначити, що чим коротшою буде перерва, тим частіше спостерігається відсутність менструально подібної кровотечі та проривна кровотеча або кровомазання протягом приймання таблеток з другої упаковки (як і у випадку затримки настання менструації).

### *Пацієнти літнього віку*

Препарат Дінорет не показаний жінкам після настання менопаузи.

### *Пацієнти з порушенням функції печінки*

Препарат Дінорет протипоказаний жінкам із захворюваннями печінки тяжкого ступеня.

### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

Застосування препарату Дінорет пацієнтам з порушеннями функції нирок спеціально не вивчалось. Наявні дані не свідчать про необхідність зміни способу застосування у цієї групи пацієнтів.

### **Побічні реакції.**

У кожній колонці побічні реакції представлені у порядку зменшення тяжкості. Частота небажаних реакцій визначається як: часті (від  $\geq 1/100$  до  $\leq 1/10$ ), нечасті (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) і поодинокі (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ). Інші побічні реакції, які спостерігалися тільки у постмаркетингових дослідженнях і частота яких не може бути оцінена, зазначені у колонці «Частота невідома».

Органи та системи	Часті ( $\geq 1/100$ )	Нечасті ( $\geq 1/1000$ і $< 1/100$ )	Поодинокі ( $< 1/1000$ )	Частота невідома
Інфекції та інвазії		Вагініт/ вульвовагініт, вагінальний кандидоз або інші грибкові вульвовагінальні інфекції.	Сальпінгоофорит, інфекції, сечовивідних шляхів, цистит, мастит, цервіцит, грибкові інфекції, кандидоз, герпес ротової порожнини, грип, бронхіт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні захворювання.	
Доброякісні, злоякісні і новоутворення нез'ясованої природи (включно з кістами і поліпами)			Лейоміома матки, ліпома молочної залози.	
З боку крові та лімфатичної системи			Анемія.	
З боку імунної системи			Гіперчутливість.	
З боку ендокринної системи			Вірильний синдром.	
Метаболічні порушення та порушення харчування		Підвищення апетиту.	Анорексія.	
З боку психіки		Пригнічений настрій.	Депресія, ментальні розлади, безсоння, розлади сну, а гресія.	Зміна настрою, підвищення лібідо, зниження лібідо.
З боку нервової системи	Головний біль.	Запаморочення, мігрень.	Ішемічний інсульт, порушення мозкового кровообігу, дистонія.	
З боку органів зору			Сухість слизової оболонки ока, подразнення очей, осцилопсія, порушення зору.	Непереносимість контактних лінз.

З боку органів слуху та рівноваги			Раптова втрата слуху, дзвін у вухах, вертиго, порушення слуху.	
З боку серця			Кардіоваскулярні порушення, тахікардія (включаючи збільшення частоти серцевих скорочень).	
З боку судин		Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.	Тромбоз/емболія легеневої артерії, тромбофлебіт, діастолічна гіпертензія, циркуляторні ортостатичні порушення, припливи, варикоз, порушення з боку вен, болючість вен.	
З боку дихальної системи			Бронхіальна астма, гіпервентиляція.	
З боку травної системи		Біль у черевній порожнині (включно біль у верхній та нижній частині живота, дискомфорт у черевній порожнині, здуття), нудота, блювання, діарея.	Гастрит, ентерит, диспепсія.	
З боку шкіри та її похідних		Акне, алопеція, висип (включно макулярний висип), свербіж (включно генералізований свербіж).	Дерматит алергічний, дерматит атопічний / нейродерміт, екзема, псоріаз, гіпергідроз, хлоазма, пігментація / гіперпігментація, себорея, лупа, гірсутизм, захворювання шкіри, шкірні	Кропив'янка, вузлувата еритема, мультиформна еритема.

З боку кістково-м'язової системи і сполучних тканин			реакції, целюліт («апельсинова кірка»), павукоподібний невис. Біль у спині, дискомфорт у м'язах та кістках, міалгія, біль в кінцівках.	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Болючість молочних залоз (відчуття дискомфорту та напруженості).	Аномальні кровотечі (в тому числі менорагія, гіпоменорея, олігоменорея, аменорея), міжменструальні кров'янисті виділення (в тому числі вагінальні кровотечі і метрорагії), збільшення молочних залоз (включаючи нагрудання і набухання молочних залоз), набряк молочних залоз, дисменорея, генітальні/вагінальні виділення, кіста яєчника, тазовий біль.	Дисплазія шийки матки, кіста придатків матки, болючість придатків матки, кіста молочної залози, фіброзно-кістозна мастопатія, диспареунія, галакторея, менструальні порушення.	Набухання молочних залоз.
Загальні розлади		Втома (в тому числі слабкість і нездужання).	Біль у молочних залозах, п ериферичні набряки, л рипоподібний стан, запалення, пірексія, д ратівливість.	Затримка рідини.
Дані обстежень		Зміна маси тіла (у тому числі збільшення або зменшення маси тіла, флуктуація).	Підвищення рівня тригліцеридів у крові, л іперхолестеринемія.	

Вроджені, сімейні та генетичні порушення	Прояви безсимптомної полімастії.
---	--

Можуть виникати також наступні серйозні побічні реакції на фоні застосування КОК:

- ☐ венозна тромбоемболія;
- ☐ артеріальна тромбоемболія;
- ☐ цереброваскулярні порушення;
- ☐ артеріальна гіпертензія;
- ☐ гіпертригліцеридемія що може становити ризик розвитку панкреатиту;
- ☐ зміни в толерантності до глюкози або вплив на периферичну інсулінорезистентність;
- ☐ пухлини печінки (злоякісні та доброякісні);
- ☐ розлади функції печінки, зокрема ризик виникнення гепатиту;
- ☐ хлоазма;
- ☐ у жінок зі спадковою схильністю до ангіоневротичного набряку екзогенні естрогени можуть викликати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку;
- ☐ захворювання, зв'язок розвитку або загострення яких з прийомом КОК остаточно не з'ясований: жовтяниця або свербіж, пов'язані з холестазом; утворення каменів у жовчному міхурі; порфірія; системний червоний вовчак, гемолітичний уремичний синдром; хорея Сиденхама; герпес вагітних; втрата слуху внаслідок отосклерозу, хвороба Крона, виразковий коліт, рак шийки матки та інші порушення з боку крові.

Серед жінок, які приймають КОК, частота випадків діагностики раку молочної залози незначно підвищена. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози є незначним на фоні рівня ризику раку молочної залози в загальній популяції. Причинний взаємозв'язок із застосуванням КОК не встановлений.

### ***Передозування.***

Не було ніяких повідомлень про серйозні несприятливі ефекти від передозування. При одночасному прийманні декількох таблеток може спостерігатися нудота, блювання або незначна піхвова кровотеча у молодих дівчат. Антидотів до препарату не існує і подальше лікування повинно бути симптоматичним.

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

Препарат протипоказаний до застосування у період вагітності. У разі виникнення вагітності під час застосування препарату Дінорет його приймання необхідно припинити. Проте результати епідеміологічних досліджень не вказують на підвищення ризику появи вроджених вад у дітей, які народилися від жінок, які приймали КОК до вагітності, так само як і на існування тератогенної дії при ненавмисному прийманні КОК у ранні терміни вагітності.

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 в період годування груддю. Діючі речовини, що входять до складу препарату, та/або їх метаболіти у невеликих кількостях можуть виділятися в грудне молоко.

### ***Діти.***

Препарат показаний для застосування за призначенням лікаря тільки після встановлення сталого менструального циклу.

### ***Особливості застосування.***

#### **Циркуляторні порушення**

На підставі результатів епідеміологічних досліджень припускається існування зв'язку між застосуванням КОК та підвищенням ризику виникнення венозних та артеріальних тромботичних і тромбоемболічних захворювань, таких як інфаркт міокарда, тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії та цереброваскулярні явища. Наведені стани виникають рідко.

Ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ) є найвищим протягом першого року застосування КОК. Такий підвищений ризик існує після початку застосування КОК або відновлення застосування (після 4-тижневого або більшого проміжку у прийманні таблеток) того самого або іншого орального контрацептиву. Дані на підставі великого проспективного дослідження свідчать, що цей підвищений ризик зберігається переважно упродовж перших 3 місяців.

Загальний ризик розвитку ВТЕ у жінок, які застосовують низькодозовані контрацептиви (< 50 мкг етинілестрадіолу) у 2-3 рази вищий, ніж для тих, які їх ніколи не застосовували, і залишається нижчим, ніж ризик, асоційований з вагітністю і пологами.

ВТЕ мати летальні наслідки (у 1-2 % випадків ВТЕ).

ВТЕ, що виявляється у вигляді венозного тромбозу та/або емболії легеневої артерії, може виникнути при застосуванні будь-якого КОК.

Надзвичайно рідко повідомлялося про виникнення тромбозу в інших кровоносних судинах, наприклад артеріях і венах печінки, нирок, мезентеріальних судинах, судинах головного мозку або сітківки у жінок, які застосовують КОК.

Симптоми тромбозу глибоких вен можуть включати: односторонній набряк ноги 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.

Симптоми емболії легеневої артерії можуть включати: раптову задишку нез'ясованої етіології або прискорене дихання; раптовий кашель, можливо з кров'ю; раптовий біль у грудній клітці, що може посилюватися при глибокому диханні; тривожний стан; запаморочення; швидке або нерегулярне серцебиття. Деякі з цих симптомів (наприклад задишка, кашель) є неспецифічними або можуть бути неправильно інтерпретовані як більш поширені або менш тяжкі явища (наприклад інфекції дихальних шляхів).

Артеріальне тромбоемболічне явище може включати цереброваскулярний розлад, оклюзію судин або інфаркт міокарда. Симптоми цереброваскулярного розладу можуть включати: раптове оніміння обличчя, руки або ноги, особливо одностороннє; раптову сплутаність свідомості, порушення мовлення або розуміння; раптове погіршення зору одного або обох очей; раптове порушення ходьби, запаморочення, втрату рівноваги або координації; раптовий, сильний або тривалий головний біль без визначеної причини; втрату свідомості або зомління із судомами або без них. Інші симптоми оклюзії судин можуть включати: раптовий біль, набряк або легке посиніння кінцівок; гострий живіт.

Симптоми інфаркту міокарда можуть включати: біль, дискомфорт, відчуття стиснення, важкість, відчуття стиснення або важкості у грудній клітці, руці або нижче груднини; дискомфортне відчуття, що віддає у спину, щелепу, горло, руку, шлунок; відчуття переповненого шлунка, нетравлення шлунка або ядуху; посилене потовиділення, нудоту, блювання або запаморочення; надзвичайну слабкість, тривожний стан або задишку; швидке або нерегулярне серцебиття.

Артеріальні тромбоемболічні явища можуть призводити до летальних наслідків.

Фактори, що підвищують ризик виникнення венозних або артеріальних тромботичних/тромбоемболічних явищ або цереброваскулярного розладу:

- вік;
- ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м<sup>2</sup>);
- ускладнений сімейний анамнез (наприклад випадки венозної або артеріальної тромбоемболії у братів чи сестер або батьків у відносно молодому віці). Якщо є спадкова схильність або підозра на неї, рекомендується звернутися за консультацією до лікаря перед початком застосування будь-якого КОК;
- тривала іммобілізація, радикальні хірургічні втручання, будь-які хірургічні операції на нижніх кінцівках, значні травми. У цих випадках рекомендується припинити застосування КОК (при планових операціях щонайменше за 4 тижні до проведення) і не починати знову його прийом раніше 2 тижнів після повного відновлення рухливості;
- паління (при інтенсивному палінні з віком ризик зростає) **При застосуванні КОК варто припинити паління, особливо якщо вік перевищує 35 років**);



- дисліпопротеїнемія;
- артеріальна гіпертензія;
- мігрень;
- вади клапанів серця;
- фібриляція передсердь.

Немає єдиної думки щодо можливої ролі варикозних вен і поверхневого тромбофлебиту у розвитку ВТЕ. Необхідно брати до уваги підвищення ризику розвитку тромбоемболії у післяпологовому періоді.

До інших захворювань, які можуть бути асоційовані з циркуляторними розладами, належать: цукровий діабет, системний червоний вовчак, гемолітичний уремичний синдром, хронічні запальні захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібно-клітинна анемія.

Підвищення частоти випадків виникнення мігрені або її посилення під час застосування КОК (що може бути передвісником порушення мозкового кровообігу) може потребувати термінового припинення застосування КОК.

Біохімічні показники, що можуть бути характерними для спадкової або набутої схильності до венозних або артеріальних тромбозів, включають: резистентність до активованого протейну С (APC), гіпергомоцистеїнемію, дефіцит антитромбіну III, дефіцит протейну С, дефіцит протейну S, антифосфоліпідні антитіла (антикардіоліпінові антитіла), вовчаковий антикоагулянт.

Аналізуючи співвідношення ризик/користь, рекомендується враховувати той факт, що адекватне лікування станів, про які згадувалося вище, може знижувати пов'язаний з ними ризик виникнення тромбозів, а також і те, що ризик виникнення тромбозів, асоційованих з вагітністю, вищий, ніж при використанні низькодозованих КОК (<0,05 мг етинілестрадіолу).

### Пухлини

Найважливішим фактором ризику розвитку раку шийки матки є персистенція папіломавірусу. Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на додаткове підвищення ризику розвитку раку шийки матки при довготривалому застосуванні КОК, проте це твердження залишається суперечливим, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховують супутні фактори ризику, наприклад скринінг стану шийки матки та статеву поведінку, включаючи використання бар'єрних методів контрацепції.

Результати досліджень вказують на незначне підвищення відносного ризику розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після закінчення застосування КОК. Оскільки рак молочної залози у жінок до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, що приймають у даний час або нещодавно застосовували КОК, є незначним щодо загального ризику раку молочної залози. Результати цих досліджень не надають доказів існування причинного взаємозв'язку. Підвищення ризику може бути обумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК, так і біологічною дією КОК або поєднанням обох факторів. Відмічено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які коли-небудь приймали КОК, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не вживав КОК.

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

### Інші стани

Жінки з гіпертригліцеридемією або з цим порушенням у сімейному анамнезі становлять групу ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КОК.

Хоча повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які приймають КОК, клінічно значуще підвищення артеріального тиску є рідкісним явищем. Проте якщо тривала клінічно виражена артеріальна гіпертензія виникає під час застосування КОК, то буде слушним відмінити КОК та лікувати артеріальну гіпертензію. Якщо це доцільно, застосування КОК може бути відновлено після досягнення нормотонії за допомогою антигіпертензивної терапії.

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань під час вагітності та при застосування КОК, але їх взаємозв'язок із застосуванням КОК 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 схильністю до ангіоневротичного набряку екзогенні естрогени можуть викликати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може виникнути необхідність припинення приймання КОК, доки показники функції печінки не повернуться до нормальних значень. При рецидиві холестатичної жовтяниці, що вперше виникла під час вагітності або попереднього приймання статевих гормонів, застосування КОК слід припинити.

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

Хвороба Крона та виразковий коліт можуть бути пов'язані із застосуванням КОК.

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

Кожна таблетка препарату містить лактозу. За наявності рідкісних спадкових захворювань непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або мальабсорбції глюкози-галактози рекомендується враховувати цю кількість лактози.

#### *Медичне обстеження*

Перед початком або відновленням приймання препарату Дінорет рекомендується збір повного медичного анамнезу та повне медичне обстеження. При застосуванні КОК слід проходити періодичні обстеження.

Проведення таких періодичних обстежень є важливим, оскільки історию, зазначені в розділі “Протипоказання” (наприклад транзиторна ішемічна атака, тощо), або фактори ризику (наприклад у сімейному анамнезі венозний або артеріальний тромбоз) можуть вперше виникнути вже під час застосування КОК.

Частота і характер цих обстежень повинні ґрунтуватися на існуючих нормах медичної практики з урахуванням індивідуальних особливостей кожної жінки, проте загалом включають вимірювання артеріального тиску, обстеження молочних залоз, органів черевної порожнини та тазу, включаючи цитологічне дослідження шийки матки.

***Дінорет, як і інші комбіновані пероральні контрацептиви, не захищає від зараження ВІЛ-інфекцією (СНІД) чи будь-яким іншим захворюванням, що передається статевим шляхом.***

#### *Зниження ефективності*

Ефективність комбінованих пероральних контрацептивів може знижуватись у випадку пропуску приймання таблетки, розладів з боку травного тракту або застосування інших лікарських засобів.

#### *Контроль циклу*

При прийманні пероральних контрацептивів можуть спостерігатися міжменструальні кров'яністі виділення (кровомазання або проривні кровотечі), особливо протягом перших кількох місяців. Зважаючи на це, оцінку нерегулярних піхвових кров'янистих виділень можливо проводити лише після періоду адаптації організму до препарату (зазвичай після 3 циклів приймання таблеток).

Якщо нерегулярні кров'яністі виділення зберігаються після періоду адаптації або з'являються після періоду регулярних кровотеч, слід розглянути негормональні причини кровотеч та провести відповідне діагностування, включаючи обстеження з метою виключення наявності пухлин та вагітності. До діагностичних заходів можна включити кюретаж.

У деяких жінок може не настати менструальноподібна кровотеча під час перерви в прийомі препарату. У випадку приймання КОК відповідно до вказівок вагітність мало ймовірна. Проте, якщо прийом контрацептиву відбувався нерегулярно або якщо менструальноподібні кровотечі відсутні протягом двох циклів перед продовженням застосування КОК, необхідно виключити вагітність.

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

Досліджень впливу препарату на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами не проводилося. Ефекти КОК на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами не відзначалися.

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

Взаємодія пероральних контрацептивів та інших лікарських засобів (індукторів ферментів, деяких антибіотиків) може призводити до проривної кровотечі та/або втрати ефективності контрацептиву. При лікуванні будь-яким із цих препаратів слід тимчасово застосовувати бар'єрний метод додатково до приймання КОК або обрати інший метод контрацепції. При лікуванні препаратами, що індукують мікросомальні ферменти, бар'єрний метод слід застосовувати протягом всього терміну лікування відповідним препаратом і ще протягом 28 днів після припинення його застосування.

При лікуванні антибіотиком (за винятком рифампіцину і гризеофульвіну) бар'єрний метод слід використовувати ще протягом 7 днів після його відміни. У разі якщо бар'єрний метод все ще застосовується, а таблетки в поточній упаковці вже закінчилися, слід почати застосовувати таблетки з наступної упаковки без перерви в прийомі препарату.

Може спостерігатися взаємодія з лікарськими засобами, що індукують мікросомальні ферменти, збільшуючи кліренс статевих гормонів (наприклад з фенітоїном, барбітуратами, примідоном, карбамазепіном, рифампіцином і, можливо, також окскарбазепіном, топіраматом, фельбаматом, гризеофульвіном та лікарськими засобами, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*)).

Також інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад ритонавір) і нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (наприклад невірапін) та їх комбінації можуть впливати на метаболізм у печінці.

Результати деяких клінічних досліджень дають можливість припустити, що ентерогепатична циркуляція естрогенів може знижуватися при прийманні певних антибіотиків, що можуть знижувати концентрацію етинілестрадіолу (наприклад антибіотиків пеніцилінового і тетрациклінового ряду).

Дієногест метаболізується за участю цитохрому P450(CYP) 3A4. Відомо, що інгібітори цитохрому P450 (CYP) 3A4, наприклад протигрибкові засоби азольної групи (такі як кетоконазол), циметидин, верапаміл, макроліди (наприклад еритроміцин), дилтіазем, антидепресанти та грейпфрутовий сік можуть підвищувати рівень дієногесту у плазмі.

Оральні контрацептиви можуть вплинути на метаболізм інших лікарських засобів. Відповідно, концентрація в плазмі крові та тканинах може збільшуватися (наприклад циклоспорин) або зменшуватися (наприклад ламотриджин). Однак на підставі даних *in vitro* інгібування ферментів системи цитохрому P450 дієногестом в терапевтичній дозі є малоімовірним.

### **Лабораторні аналізи**

Застосування контрацептивних стероїдів може впливати на результати певних лабораторних аналізів, в тому числі на біохімічні параметри функції печінки, щитоподібної залози, наднирникових залоз та нирок, концентрацію в плазмі крові білків (носіїв), таких як глобулін, що зв'язує кортикостероїди і фракції ліпідів /ліпопротеїнів, параметри вуглеводного обміну, а також параметри коагуляції і фібринолізу. Зазвичай такі зміни перебувають у межах норми.

### **Фармакологічні властивості.**

#### **Фармакодинаміка.**

Контрацептивна дія КОК базується на взаємодії різних факторів, найважливішими з яких є супресія овуляції і зміна цервікальної секреції. Окрім запобігання вагітності, КОК мають ще низку позитивних властивостей, які можуть бути застосовані при виборі методу контрацепції. Менструальний цикл стає регулярним, менструація зазвичай менш болючою, зменшується крововтрата. Останнє сприяє зниженню частоти залізодефіцитної анемії.

Прогестагенний компонент препарату Дінорет – дієногест – є сильним прогестагеном та вважається єдиним похідним норетистерону з антиандрогенними властивостями. Наявність антиандрогенного ефекту була доведена за участю обмеженої кількості пацієнтів із запальною формою вугрів звичайних. Дієногест позитивно впливає на ліпідний профіль, при цьому підвищується вміст ліпопротеїнів високої щільності.

Існують докази зниження ризику раку ендометрія і раку яєчників. Крім того, було доведено, що при застосуванні високодозованих КОК (50 мкг етинілестрадіолу) знижується ризик виникнення кіст яєчників, запальних захворювань органів таза, доброякісних захворювань молочних залоз і позаматкової вагітності. Необхідно з'ясувати, чи стосується це низькодозованих КОК.

Результати стандартних доклінічних досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні, генотоксичності, канцерогенності та репродуктивної токсичності не вказують на існування будь-якого специфічного ризику для людського організму. Проте слід зауважити, що статеві стероїди можуть сприяти росту попередньо існуючих певних гормонозалежних тканин та пухлин.

#### *Фармакокінетика.*

##### Етинілестрадіол

##### *Всмоктування*

При пероральному застосуванні етинілестрадіол швидко і повністю всмоктується. Після прийому препарату Дінорет максимальна концентрація у сироватці крові становить приблизно 67 пкг/мл і досягається упродовж 1,5–4 годин. Після всмоктування і ефекту «першого проходження» етинілестрадіол метаболізується значною мірою; таким чином, середня біодоступність при прийомі препарату всередину становить близько 44 %.

##### *Розподіл*

Етинілестрадіол міцно, але неспецифічно зв'язується із сироватковим альбуміном (приблизно 98 %) та індукує збільшення сироваткових концентрацій глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ).

Етинілестрадіол має передбачуваний об'єм розподілу близько 2,8–8,6 л/кг.

##### *Метаболізм*

Етинілестрадіол зв'язується як у слизовій оболонці тонкого кишечника, так і в печінці. Етинілестрадіол метаболізується головним чином шляхом ароматичного гідроксилювання, проте додатково утворюється цілий ряд гідроксильованих і метильованих метаболітів, серед яких існують як вільні метаболіти, так і кон'югати з глюкуронідами або сульфатами. Був визначений діапазон метаболічного кліренсу, який становить 2,3–7 мл/хв/кг.

##### *Виведення з організму*

Рівень етинілестрадіолу в сироватці крові знижується двофазно з періодами напіввиведення 1 год і 10–20 год відповідно. Етинілестрадіол не виводиться з організму у незміненому вигляді; його метаболіти виводяться з сечею і жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення метаболітів становить приблизно один день.

##### *Стан рівноваги*

Стан рівноваги досягається протягом другої половини циклу застосування, коли концентрація етинілестрадіолу в сироватці крові вдвічі вища порівняно з одноразовим прийомом препарату.

##### Дієногест

##### *Всмоктування*

При пероральному застосуванні дієногест швидко і майже повністю всмоктується. Після прийому препарату Дінорет максимальна концентрація у сироватці крові становить приблизно 51 пкг/мл і досягається упродовж 2,5 години. Середня біодоступність дієногесту в комбінації з етинілестрадіолом становить приблизно 96 %.

##### *Розподіл*

Дієногест зв'язується із сироватковим альбуміном, але не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), або з глобуліном, що зв'язує кортикостероїди (ГЗК). 10 % від загальної концентрації дієногесту у сироватці знаходяться у вигляді вільного стероїду, тоді як 90 % – неспецифічно зв'язані з альбуміном. Дієногест має уявний об'єм розподілу близько 3745 л.

##### *Метаболізм*

Дієногест метаболізується переважно шляхом гідроксилювання, проте кон'югація також відіграє важливу роль при утворенні ендокринологічно неактивних метаболітів. Ці метаболіти швидко виводяться з плазми крові у такий спосіб, що крім дієногесту в незміненому стані в плазмі крові не виявляється жодного його метаболіту. Після одноразового застосування загальний кліренс становить 3,6 л/год.

##### *Виведення з організму*

Дієногест має період напіввиведення, що дорівнює 8,5-10,8 години. Лише незначна кількість дієногесту виводиться нирками у незміненому стані. Після застосування дози препарату 0,1 мг/кг співвідношення виведення сполуки нирками та з фекаліями становило 3:1. Після прийому всередину 86 % застосованої дози виводиться протягом 6 днів, більша частина сполуки виводиться в перші 24 години, в основному із сечею.

#### *Стаціонарний стан*

Сироваткові рівні глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG), не впливають на фармакокінетику дієногесту. При щоденному застосуванні сироватковий рівень дієногесту збільшується в 1,5 раза, а стаціонарний стан досягається через 4 дні.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

##### *Основні фізико-хімічні властивості:*

Білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Без сторонніх включень.

*Термін придатності.* 3 роки.

##### **Умови зберігання.**

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

**Упаковка.** По 21 таблетці в блістері, по 1 або 3 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

##### **Виробник.**

Лабораторіос Леон Фарма, С.А., Іспанія.

##### **Місцезнаходження.**

С/Ла Валліна с/н, Полігоно Індустріал Наватеджера, Віллакілаамбре, 24008 Леон, Іспанія.