

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ДАРІЛІЯ
(DARYLIA)

Склад:

діючі речовини: дроспіренон, етинілестрадіол;

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

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

плівкова оболонка: спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол, тальк, лецитин (соевий);

1 таблетка плацебо містить:

діючі речовини: відсутні;

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

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Код АТС G03A A12.

Клінічні характеристики.

Показання.

Пероральна контрацепція.

Протипоказання.

Комбіновані пероральні контрацептиви (КПК) не повинні застосовуватися за наявності одного з нижчезазначених станів або захворювань. У разі, якщо будь-який із цих станів або захворювань виникає вперше під час застосування КПК, прийом препарату слід негайно припинити:

- підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- наявність або вказівка в анамнезі на венозні тромбоемболічні захворювання (наприклад тромбоз глибоких вен, легенева емболія);
- наявність або вказівка в анамнезі на артеріальні тромбоемболічні захворювання (інфаркт міокарда) або продромальний симптом тромбозу, наприклад транзиторне порушення мозкового кровообігу, стенокардія;
- наявність або вказівка в анамнезі на цереброваскулярні захворювання;
- наявність тяжких або множинних факторів ризику щодо венозного або артеріального тромбозу: цукровий діабет з ураженням судин, виражена артеріальна гіпертензія, виражена дисліпопротеїнемія;
- спадкова або набута схильність до венозних або артеріальних тромбозів, така як резистентність до аргоноплазмової коагуляції (АПК), недостатність антитромбіну III, недостатність протеїну С, недостатність протеїну S, гіпергомоцистеїнемія та антифосфоліпідні антитіла (антитіла до кардіоліпіну, вовчаковий антикоагулянт);
- панкреатит, у тому числі в анамнезі, якщо відзначалася виражена гіпертригліцеридемія;
- наявність або вказівка в анамнезі на тяжкі захворювання печінки, доки показники функції печінки не повернуться до нормальних значень;
- ниркова недостатність тяжкого ступеня або гостра ниркова недостатність;
- наявність або вказівка в анамнезі на пухлини печінки (доброякісні або злоякісні);
- відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад статевих органів або молочних залоз), які є залежними від статевих гормонів;
- вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології;
- відома вагітність або підозра на вагітність;
- мігрень з локальними неврологічними симптомами в анамнезі.

Спосіб застосування та дози.

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

Як приймати препарат Дарілія (24+4)

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

Як розпочати прийом препарату Дарілія (24+4)

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

Перехід з іншого комбінованого гормонального контрацептиву (таблетки, вагінальне кільце або трансдермальний пластир). Жінка повинна розпочати прийом препарату Дарілія на наступний день після звичної перерви або після прийому останньої неактивної таблетки попереднього КПК. При переході з вагінального кільця або трансдермального пластиру прийом таблеток Дарілія бажано розпочинати в день видалення попереднього засобу, але не пізніше дня, коли повинне відбуватися заплановане використання вагінального кільця або трансдермального пластиру.

Перехід з методу, який базується на застосуванні лише прогестагену («міні-пілі», ін'єкції, імплантати) або внутрішньоматкової системи з прогестагеном. Жінка може розпочати прийом препарату Дарілія в будь-який день після припинення прийому «міні-пілі» (у разі імплантата або внутрішньоматкової системи – в день їх видалення, у випадку ін'єкції – замість наступної ін'єкції). Однак у всіх випадках рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому препарату.

Після абортів у першому триместрі вагітності. Застосування препарату слід розпочати негайно в той же день після операції. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

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

Жінкам необхідно рекомендувати розпочинати прийом препарату Дарілія з 21-28-го дня після пологів або абортів у другому триместрі вагітності. Якщо жінка пізніше розпочинає прийом таблеток, слід рекомендувати додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому таблеток. Однак якщо статевий акт уже відбувся, то перед початком застосування КПК необхідно виключити вагітність або жінці слід дочекатися першої менструації.

Пропуск прийому таблетки.

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

Якщо запізнення в прийомі таблетки *не перевищує 12 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 12 годин*, контрацептивний захист може знизитися. В такому випадку необхідно керуватися двома основними правилами:

1. Перерва у прийомі таблеток ніколи не може становити більше 4 днів.

2. Адекватне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається при безперервному прийомі таблеток протягом 7 днів. Відповідно до цього в повсякденному житті слід керуватися такими рекомендаціями:

Дні 1-7

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

вище ризик вагітності.

Дні 8-14

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

Дні 15-24

Вірогідність зниження контрацептивного ефекту значна через наближення фази таблеток плацебо. Однак при дотриманні схеми прийому таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися одного з наступних варіантів, то не виникне необхідності застосовувати додаткові контрацептивні засоби за умови правильного прийому таблеток протягом 7 днів до пропуску. В іншому випадку рекомендується дотримуватися першого із зазначених нижче варіантів і використовувати додаткові методи контрацепції протягом наступних 7 днів.

1. Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичний час до тих пір, доки активні таблетки не закінчаться, але 4 таблетки плацебо приймати не слід, потрібно відразу почати прийом таблеток із наступної блістерної упаковки. Малоімовірно, що у жінки розпочнеться менструальноподібна кровотеча до закінчення прийому таблеток з другої упаковки, хоча при прийомі таблеток можуть спостерігатися кров'янисті виділення або проривна кровотеча.

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

Якщо жінка пропустила прийом таблеток і у неї відсутня менструальноподібна кровотеча під час першої звичної перерви у прийомі препарату, слід розглянути ймовірність вагітності.

Рекомендації у випадку порушень з боку шлунково-кишкового тракту.

У разі тяжких порушень з боку шлунково-кишкового тракту (блювання, діареї) можливе неповне всмоктування препарату. У такому випадку слід застосовувати додаткові засоби контрацепції. Якщо протягом 3-4 годин після прийому таблетки сталося блювання, необхідно якомога швидше прийняти нову таблетку (з іншої упаковки), яка замінить попередню. Нову таблетку необхідно прийняти впродовж 12 годин після звичного часу прийому. Якщо пройшло більше 12 годин, необхідно дотримуватися правил прийому препарату, зазначених у розділі «Пропуск прийому таблетки». Якщо жінка не хоче змінювати свою звичну схему прийому препарату, їй необхідно прийняти додаткову(і) таблетку(и) з іншої упаковки. Як змістити час виникнення кровотечі «відміни». Щоб затримати день початку менструації, жінці слід пропустити прийом таблеток плацебо і почати прийом активних таблеток *Дарілія* з нової упаковки. При бажанні термін прийому можна продовжити аж до закінчення другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або кров'янисті виділення. Регулярне застосування препарату *Дарілія* відновлюється після прийому фази таблеток плацебо.

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

Побічні реакції.

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

При одночасному застосуванні дроспіренону і етинілестрадіолу повідомлялося про наступні побічні реакції:

	Частота виникнення побічних реакцій
--	-------------------------------------

Система органів	Часто	Нечасто	Рідко
	($\geq 1/100$, $< 1/10$)	($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
Інфекції та інвазії			Кандидоз
З боку кровоносної та лімфатичної системи			Анемія, тромбоцитопенія
З боку імунної системи			Алергічні реакції
З боку ендокринної системи			Ендокринні захворювання
Обмін речовин			Підвищений апетит, анорексія, гіперкаліємія, гіпонатріємія
З боку психіки	Емоційна лабільність	Депресія, зниження лібідо, нервозність, сонливість	Аноргазмія, безсоння
З боку нервової системи	Головний біль	Запаморочення, парестезія	Запаморочення, тремор
З боку органів зору			Кон'юнктивіт, сухість очей, порушення функції зору
З боку серця			Тахікардія
З боку судинної системи		Мігрень, варикозна хвороба, артеріальна гіпертензія	Флебіт, захворювання судин, носова кровотеча, непритомність
З боку травної системи	Нудота	Біль у животі, блювання, диспепсія, метеоризм, гастрит, діарея	Здуття живота, шлунково-кишкові порушення, відчуття переповнення живота, грижа стравохідного отвору діафрагми, кандидоз ротової порожнини, запор, сухість порожнини рота
З боку печінки та жовчовивідних шляхів			Болючість жовчного міхура, холецистит

З боку шкіри та підшкірної клітковини		Акне, свербіж, висипання	Хлоазма, екзема, алопеція, вугровий дерматит, сухість шкіри, вузликова еритема, гіпертрихоз, шкірні захворювання, шкірні стрії, контактний дерматит, фотодерматит, «вузли» на шкірі
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини		Біль у спині, біль у кінцівках, судоми м'язів	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Біль у грудях, метрорагія*, аменорея	Вагінальний кандидоз, тазовий біль, збільшення молочних залоз, фіброкістоз молочної залози, маткова /вагінальна кровотеча*, виділення з геніталій, припливи крові, вагініт, менструальні порушення, дисменорея, гіпоменорея, менорагія, сухість вагіни, позитивний мазок Папаніколау	Болісний статевий акт, вульвоваїніт, посткоїтальна кровотеча, кровотеча відміни, кіста молочної залози, гіперплазія молочної залози, неоплазія молочної залози, поліпи шийки матки, атрофія ендометрія, кіста яєчника, збільшення матки
Загальні розлади		Астенія, посилене потовиділення, набряк (генералізований, периферичний та набряк обличчя)	Дискомфорт
Дослідження		Збільшення маси тіла	Зменшення маси тіла

* нерегулярність менструацій зазвичай минає при продовженні застосування препарату.

Такі серйозні побічні реакції були зареєстровані у жінок, які приймають протизаплідні засоби (описані в розділі «Особливості застосування»):

- венозні й артеріальні тромбоемболічні розлади;
- артеріальна гіпертензія;
- пухлини печінки;
- поява або погіршення станів, зв'язок яких з прийомом пероральних контрацептивів не доведений: хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, епілепсія, мігрень, ендометріоз, міома матки, порфірія, системний червоний вовчак, герпес вагітних, хорея Сиденгама, гемолітико-уремічний синдром, холестатична жовтяниця;
- хлоазми;

- гострі або хронічні порушення функції печінки можуть потребувати відміни пероральних контрацептивів до нормалізації лабораторних маркерів функції печінки;
- у жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть викликати або посилити симптоми ангіоневротичного набряку.

Частота діагностики раку молочної залози серед жінок, які приймають пероральні контрацептиви, незначно підвищена. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, підвищення є невеликим порівняно із загальним ризиком розвитку раку молочної залози. Причинно-наслідковий зв'язок з прийомом пероральних контрацептивів не доведений. Докладну інформацію див. у розділах «Протипоказання» і «Особливості застосування».

Передозування.

Дотепер немає жодних даних про передозування препарату *Дарілія*. На підставі загальних даних про застосування КПК виділяють такі симптоми, які можуть спостерігатися при передозуванні: нудота, блювання, а у молодих жінок – незначна кровотеча з піхви. Ніяких антидотів не існує, лікування симптоматичне.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Препарат *Дарілія* протипоказаний у період вагітності. У разі настання вагітності під час застосування препарату *Дарілія* прийом препарату необхідно негайно припинити. Відомі результати епідеміологічних досліджень інших КПК не вказують на підвищення ризику появи вроджених вад у дітей, народжених жінками, які приймали пероральні контрацептиви до вагітності, так як і на існування тератогенної дії при ненавмисному прийомі пероральних контрацептивів на ранніх термінах вагітності. Відомі дані щодо застосування препарату *Дарілія* в період вагітності не дають змоги зробити висновок про негативний вплив на вагітність, здоров'я плода чи новонародженого. Дотепер надійних епідеміологічних даних немає.

Період годування груддю. Гормональні протизаплідні засоби можуть зменшувати кількість грудного молока та змінювати його склад. У невеликій кількості діючі речовини, що входять до складу препарату, та їх метаболіти проникають у грудне молоко та можуть впливати на дитину. Жінка не повинна застосовувати препарат *Дарілія* до повного припинення годування груддю.

Діти. Препарат *Дарілія* не призначений для застосування дітям.

Особливості застосування.

За наявності будь-якого із зазначених нижче станів/факторів ризику слід ретельно зважувати потенційний ризик та очікувану користь від застосування КПК у кожному окремому випадку і обговорити його з жінкою до того, як вона вирішить розпочати застосування препарату *Дарілія*. При загостренні, посиленні або першому виникненні будь-якого із зазначених нижче станів або факторів ризику жінці рекомендується звернутися до лікаря, який може прийняти рішення про необхідність припинення застосування препарату.

Порушення системи кровообігу

Частота венозних та артеріальних тромботичних і тромбоемболічних захворювань у жінок без факторів ризику, які приймали КПК з низькою дозою естрогенів (менше 50 мкг етинілестрадіолу), такі як *Дарілія*, становить приблизно від 20 до 40 випадків на 100 000 жінок на рік, але цей ризик варіює від рівня прогестрогену. Це порівнянно з цифрами від 5 до 10 випадків на 100 000 жінок, які не застосовують контрацептиви.

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) може розвиватися під час застосування всіх комбінованих пероральних контрацептивів, однак її частота менша, ніж частота, пов'язана з вагітністю (60 випадків на 100 000 вагітностей). ВТЕ призводить до летального наслідку у 1-2 % випадків. Ступінь ризику ВТЕ при застосуванні препарату *Дарілія* дотепер ще не встановлений. Додатковий ризик виникнення ВТЕ максимальний протягом першого року застосування комбінованого протизаплідного засобу.

Був виявлений зв'язок між застосуванням КПК і збільшенням ризику тромбоемболії артерій (інфаркт міокарда, транзиторні ішемічні атаки).

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

Симптомами венозних або артеріальних тромботичних/тромбоемболічних або цереброваскулярних явищ можуть бути:

- односторонній біль у нижніх кінцівках або їх набряк;
- раптовий сильний біль у грудях з або без іррадіації в ліву руку;
- раптова задишка;
- кашель, що раптово почався;
- будь-який незвичний, сильний, тривалий головний біль;
- раптова часткова або повна втрата зору;
- диплопія;
- порушення мовлення або афазія;
- запаморочення;
- втрата свідомості з парціальним епілептичним нападом або без нього;
- слабкість або дуже виражене раптове оніміння одного боку або однієї частини тіла;
- порушення моторики;
- раптова поява болю внизу живота або по всьому животу, нудота, блювання, порушення відходження кишкових газів і калу, симптоми подразнення очеревини.

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

- збільшення віку;
- сімейний анамнез (венозна або артеріальна тромбоемболія у близьких родичів у відносно ранньому віці). Якщо передбачається спадкова схильність, жінці потрібна консультація фахівця перед призначенням будь-якого КПК;
- тривала іммобілізація, радикальні хірургічні втручання, будь-які хірургічні операції на нижніх кінцівках, значні травми. У цих випадках рекомендується припинити застосування препарату *Дарілія* (при планових операціях не менше ніж за 4 тижні до її проведення) і не відновлювати його прийом раніше ніж через 2 тижні після закінчення ремобілізації. Додатково можливе призначення антитромботичної терапії, якщо прийом таблеток *Дарілія* не був припинений у рекомендований термін;
- ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м²);
- немає єдиної думки щодо можливої ролі варикозних вен і поверхневого тромбофлебіту у розвитку ВТЕ;
- куріння (у поєднанні з інтенсивним курінням і підвищенням віку ризик зростає, особливо у жінок старше 35 років);
- дисліпопротеїнемія;
- артеріальна гіпертензія;
- мігрень;
- захворювання клапанів серця;
- фібриляція передсердь.

Наявність одного із серйозних факторів ризику або множинних факторів ризику захворювання артерій або вен може бути протипоказанням. Жінки, які застосовують КПК, повинні негайно звертатися до лікаря при виникненні симптомів можливого тромбозу. У випадках підозри на тромбоз або при підтвердженому тромбозі прийом препарату *Дарілія* необхідно припинити. Потрібно підібрати адекватний метод контрацепції у зв'язку з тератогенністю антикоагулянтної терапії (кумарини).

Необхідно враховувати підвищення ризику розвитку тромбоемболії у післяпологовий період.

До інших захворювань, які можуть бути пов'язані із серйозними циркуляторними розладами, належать: цукровий діабет, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічне запальне захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.

Збільшення частоти і тяжкості мігрені або її загострення під час застосування КПК (що може бути продромальним симптомом порушення мозкового кровообігу) може потребувати термінового припинення застосування КПК.

Пухлини

Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на додаткове підвищення ризику розвитку раку шийки матки при тривалому (більше 5 років) застосуванні КПК, проте це твердження все ще суперечливе, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховують супутні фактори ризику, наприклад взяття мазка із шийки матки та статеву поведінку, включаючи використання бар'єрних методів контрацепції.

Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків

діагностики раку молочної залози у жінок, які застосовують у даний час або нещодавно застосовували КПК, є незначним відносно загального ризику раку молочної залози. Результати досліджень не підтверджують причинно-наслідкового зв'язку. Підвищення ризику може бути обумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, що застосовують КПК, так і біологічною дією КПК або поєднанням обох факторів. Відзначено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які коли-небудь приймали КПК, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не приймав КПК.

У рідкісних випадках у жінок, які застосовують КПК, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки. В окремих випадках ці пухлини викликали 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 КПК.

Інші стани

У пацієток з нирковою недостатністю може знижуватися здатність до виведення калію. Відомо, що прийом дроспіренону не впливає на концентрацію калію в сироватці у пацієток з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості. Ризик розвитку гіперкаліємії теоретично можливий тільки в тих пацієток з нирковою недостатністю, у яких концентрація калію в сироватці до лікування знаходилася у верхніх межах контрольного діапазону і які додатково приймають калійзберігаючі препарати. У таких пацієток рекомендується перевіряти рівень калію в сироватці крові протягом першого циклу лікування, особливо при одночасному застосуванні калійзберігаючих засобів (додатково див. розділ «*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*»).

Жінки з гіпертригліцеридемією або ті, що мають це порушення в сімейному анамнезі, належать до групи ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КПК.

Хоча незначне підвищення артеріального тиску було описано у багатьох жінок, які приймають КПК, клінічно значуще підвищення артеріального тиску відмічалось рідко. Тільки в рідкісних випадках необхідне негайне припинення прийому КПК. Якщо під час застосування КПК у випадках існуючої раніше артеріальної гіпертензії значення артеріального тиску постійно підвищені або значне підвищення артеріального тиску адекватно не відповідає на гіпотензивну терапію, прийом КПК слід припинити. За необхідності застосування КПК може бути продовжено, якщо за допомогою іпотензивної терапії досягнуті нормальні значення артеріального тиску.

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

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть викликати або посилити симптоми ангіоневротичного набряку.

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

Хоча КПК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність і толерантність до глюкози, немає даних щодо необхідності змінювати терапевтичний режим для жінок з діабетом, які приймають низькодозовані КПК (що містять $\leq 0,05$ мг етинілестрадіолу). Проте жінки, які страждають на цукровий діабет, повинні бути під постійним ретельним наглядом протягом усього періоду застосування КПК. Відомі випадки виникнення хвороби Крона та виразкового коліту на тлі застосування КПК можуть бути пов'язані із застосуванням КПК, але цей зв'язок не доведений. Також повідомлялося про погіршення стану при ендогенній депресії, епілепсії, хворобі Крона та виразковому коліті на тлі застосування КПК. Іноді може виникати хлоазма, особливо у жінок з хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінки, схильні до виникнення хлоазми, повинні уникати тривалого впливу прямих сонячних променів або ультрафіолетового опромінювання під час приймання КПК.

Допоміжні речовини

1 активна таблетка містить 48,53 мг лактози моногідрату, 1 таблетка плацебо містить 37,26 мг лактози безводної. Пацієнтки з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю Лаппа або порушеннями всмоктування глюкози-галактози, які перебувають на безлактазній дієті, не повинні застосовувати цей препарат.

Препарат *Дарілія* містить соєвий лецитин, тому у пацієнток з алергічною реакцією на сою в анамнезі можуть виникати незначні алергічні ефекти від лецитину.

Медичне обстеження/консультації

Перед початком застосування КПК необхідно ретельно вивчити анамнез пацієнтки, включаючи сімейний, і провести медичне обстеження, враховуючи протипоказання

(див. розділ «Протипоказання») і побічні реакції (див. розділ «Побічні реакції»).

Необхідно, щоб пацієнтка уважно прочитала інструкцію для медичного застосування та дотримувалася зазначених у ній рекомендацій. Частота і характер медичних оглядів повинні ґрунтуватися на існуючих нормах медичної практики з урахуванням індивідуальних особливостей кожної жінки. Слід попередити пацієнтку, що пероральні контрацептиви не захищають від ВІЛ-інфекції (СНІДу) та інших захворювань, що передаються статевим шляхом.

Зниження ефективності.

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

Контроль циклу.

При застосуванні КПК можуть спостерігатися міжменструальні кровотечі (кров'янисті виділення або проривні кровотечі), особливо протягом перших місяців застосування препарату. Враховуючи це, обстеження при появі будь-яких нерегулярних кровотеч слід проводити тільки після періоду адаптації організму до препарату, що становить приблизно три цикли.

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

У деяких жінок може не настати менструальна кровотеча під час перерви в прийомі КПК. Якщо КПК приймали згідно з вказівками, описаними у розділі «Спосіб застосування та дози», то вагітність малоімовірна. Проте якщо застосування контрацептиву здійснювалося нерегулярно або якщо менструальна кровотеча відсутня протягом двох циклів, то перед продовженням застосування КПК необхідно виключити вагітність.

Лабораторні дослідження

Застосування контрацептивів може впливати на результати окремих лабораторних тестів, включаючи біохімічні показники функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, а також рівні транспортних білків плазми, таких як кортикостероїдзв'язуючий глобулін і фракції ліпідів/ліпопротеїнів, показники вуглеводного обміну і фібринолізу. Зміни зазвичай відбуваються у межах лабораторних норм. Внаслідок своєї невеликої антимінералокортикоїдної активності дроспіренон підвищує активність реніну та альдостерону плазми крові.

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

Вплив препарату на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами з підвищеним ризиком травматизму не вивчався. Однак для прийняття рішення щодо керування автомобілем або роботи з іншими механізмами необхідно враховувати, що препарат може спричинити сонливість, порушення функції зору та запаморочення

(див. розділ «Побічні реакції»), що може негативно впливати на психомоторну діяльність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодія пероральних контрацептивів та інших лікарських засобів може призводити до проривних кровотеч і/або втрати ефективності контрацептиву.

Печінковий метаболізм. Може спостерігатися взаємодія з лікарськими препаратами, що індукують мікросомальні ферменти (наприклад з фенітоїном, барбітуратами, примідоном, карбамазепіном, рифампіцином і, можливо, також оксикарбазепіном, топірамамом, фельбамамом, ритонавіром, гризеофульвіном та лікарськими засобами, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*)); це може спричинити підвищення кліренсу статевих гормонів. Максимальна ферментативна індукція зазвичай не

проявляється протягом 2-3 тижнів, але може потім зберігатися принаймі протягом 4 тижнів після припинення медикаментозної терапії.

Для жінок, які тривалий час застосовують препарати, що впливають на ферменти печінки, необхідно розглянути можливість застосування інших методів контрацепції.

Ентерогепатична циркуляція. Ймовірно, що ентерогепатична циркуляція естрогенів може знижуватися при застосуванні певних антибіотиків, які можуть знижувати концентрацію етинілестрадіолу (наприклад антибіотиків пеніцилінового і тетрациклінового ряду).

При лікуванні будь-яким із наведених вище класів препаратів жінка повинна тимчасово використовувати бар'єрний метод додатково до прийому КПК або обрати інший метод контрацепції.

При лікуванні препаратами, що індукують мікросомальні ферменти, бар'єрний метод слід використовувати протягом всього періоду лікування відповідним препаратом і ще протягом 28 днів після припинення його прийому.

При лікуванні антибіотиком (за винятком рифампіцину і гризеофульвіну) бар'єрний метод слід використовувати ще протягом 7 днів після його скасування.

У разі якщо супутня терапія триває довше терміну застосування активних таблеток в упаковці, таблетки плацебо необхідно викинути і відразу почати прийом активних таблеток із наступної упаковки.

Основні метаболіти дроспіренону у плазмі утворюються без участі системи цитохрому P450. Таким чином, мало ймовірно, що інгібітори цієї ензимної системи впливають на метаболізм дроспіренону.

Вплив на інші лікарські засоби. Пероральні контрацептиви можуть впливати на метаболізм інших препаратів. З огляду на це, вони можуть змінювати концентрацію діючих речовин у плазмі та тканинах: як підвищувати (наприклад при застосуванні циклоспорину), так і знижувати (наприклад при застосуванні ламотриджину).

На підставі відомих досліджень інгібування *in vitro* і взаємодії *in vivo*, проведених за участі жінок-добровольців, які приймали омепразол, симвастатин і мідазолам як індикатори-субстрати, вплив дроспіренону в дозі 3 мг на метаболізм інших лікарських засобів мало ймовірний.

Інші взаємодії. У пацієток з 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 препарату *Дарілія* та антагоністів альдостерону чи калійзберігаючих діуретиків не вивчалось. У цьому випадку необхідно дослідження рівня калію в сироватці крові протягом першого циклу прийому препарату (див. також розділ «Особливості застосування»).

Примітка. Для встановлення потенційної можливості взаємодії з лікарськими засобами, які застосовуються одночасно з КПК, рекомендується ознайомитися з інструкціями для медичного застосування цих препаратів.

Фармакологічні властивості.

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

Дарілія, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, – це комбінований пероральний контрацептив, що містить етинілестрадіол і прогестоген дроспіренон. У терапевтичній дозі дроспіренон виявляє антиандрогенні і слабкі антимінералокортикоїдні властивості. Він позбавлений будь-якої естрогенної, глюкокортикоїдної та антиглюкокортикоїдної активності. Це забезпечує дроспіренону фармакологічний профіль, дуже схожий на натуральний гормон прогестерон. Слабкі антимінералокортикоїдні властивості препарату призводять до слабого антимінералокортикоїдного ефекту.

Відомо, що застосування високодозованих КПК (50 мкг етинілестрадіолу) знижує ризик раку ендометрія і яєчників. Чи стосується це низькодозованих КПК, остаточно не встановлено.

Фармакокінетика.

Дроспіренон (3 мг)

Всмоктування. При пероральному прийомі дроспіренон швидко і майже повністю абсорбується.

Максимальна концентрація активної речовини в сироватці – 38 нг/мл – досягається через 1-2 години після одноразового прийому. Біодоступність коливається від 76 до 85 %. Вживання їжі не впливає на біодоступність дроспіренону.

Розподіл. Після перорального прийому сироватковій концентрації дроспіренону зменшувалися з кінцевим періодом напіввиведення 31 година. Дроспіренон зв'язується із сироватковим альбуміном та не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), або кортикостероїдглобуліном (КСГ). Тільки 3-5 % від загальної сироваткової концентрації активної речовини являють собою вільний гормон. Індуковане

етинілестрадіолем підвищення ГЗСГ не впливає на зв'язування дроспіренону білками сироватки. Середній очікуваний об'єм розподілу становить $3,7 \pm 1,2$ л/кг.

Метаболізм. Після перорального прийому дроспіренон екстенсивно метаболізується. Більшість метаболітів у плазмі представлені кислотними формами дроспіренону, що утворилися при розкритті лактонового кільця, та 4,5-дигідро-дроспіренон-3-сульфатом, які утворюються без участі системи P450. За відомими даними досліджень *in vitro*, дроспіренон незначною мірою метаболізується цитохромом P450 3A4 та здатний інгібувати цей фермент, а також цитохром P450 1A1, цитохром P450 2C9 та цитохром P450 2C19 *in vitro*.

Виведення. Швидкість метаболічного кліренсу дроспіренону в сироватці становить $1,5 \pm 0,2$ мл/хв/кг. Дроспіренон виділяється лише у слідових кількостях у незміненому стані. Метаболіти дроспіренону екскретуються з калом та сечею у співвідношенні приблизно 1,2:1,4; період напіввиведення метаболітів становить приблизно 40 годин.

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

Окремі категорії пацієнтів.

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

Недостатність функції печінки. Відомо, що у добровольців з помірними порушеннями функції печінки кліренс однієї дози після перорального прийому був знижений приблизно на 50 % порівняно з таким показником у добровольців. Зазначене зменшення кліренсу дроспіренону у добровольців з помірною нирковою недостатністю не призводить до будь-яких значущих розходжень щодо концентрації калію в сироватці. Навіть при діабеті і одночасному лікуванні спіронолактоном (два чинники, які можуть провокувати схильність до розвитку гіперкаліємії) не відзначалося збільшення концентрації калію в сироватці вище верхньої межі норми. Можна зробити висновок, що дроспіренон добре переноситься пацієнтами з легкою та помірною печінковою недостатністю (клас В за системою Чайлд-П'ю).

Етинілестрадіол (0,02 мг)

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

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

Метаболізм. Етинілестрадіол повністю метаболізується (кліренс метаболітів становить приблизно 5 мл/хв /кг).

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

Рівноважна концентрація. Стан рівноважної концентрації досягається протягом другої половини циклу, причому сироватковий рівень етинілестрадіолу акумулюється з кратністю приблизно 2 – 2,3.

Етнічні групи

Відомо, що клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці дроспіренону і етинілестрадіолу у жінок європейської та монголоїдної рас відзначено не було.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка. По 28 (24+4) таблеток у блістері; по 1 (1x24+4) або по 3 (3x24+4) блістери в картонній упаковці. У картонну упаковку вкладено плаский картонний футляр для зберігання блістера.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ «Гедеон Нхтер», Угорщина.

Місцезнаходження. Н-1103, Будапешт, вул. Дебрї, 19-21, Угорщина.