

Склад

діючі речовини: дроспіренон, естетролу моногідрат;

1 рожева активна таблетка містить 3 мг дроспіренону та естетролу моногідрат у кількості, що еквівалентна 14,2 мг естетролу;

1 біла таблетка плацебо не містить активних речовин;

допоміжні речовини:

рожеві активні таблетки, вкриті плівковою оболонкою:

ядро таблетки: лактози моногідрат, натрію крохмальгліколят, крохмаль кукурудзяний, повідон K30, магнію стеарат (E470b);

оболонка таблетки: гіпромелоза (E464), гідроксипропілцелюлоза (E463), тальк (E553b), масло бавовняне гідрогенізоване, титану діоксид (E171), оксид заліза червоний (E172);

білі таблетки плацебо, вкриті плівковою оболонкою:

ядро таблетки: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат (E470b);

оболонка таблетки: гіпромелоза (E464), гідроксипропілцелюлоза (E463), тальк (E553b), масло бавовняне гідрогенізоване, титану діоксид (E171), оксид заліза червоний (E172).

Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Активні таблетки: рожеві, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням логотипу у вигляді краплі з одного боку.

Таблетки плацебо: білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням логотипу у вигляді краплі з одного боку.

Фармакотерапевтична група

Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевої сфери. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени та естрогени, фіксовані комбінації.

Код АТХ G03A A18.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Дровеліс містить естроген естетрол і прогестаген дроспіренон. Естетрол – це естроген, який виробляється печінкою плода людини тільки під час вагітності.

Естетрол демонструє антигонадотропну активність, що характеризується дозозалежним зниженням рівнів сироваткового фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ).

Прогестаген дроспіренон проявляє прогестагенні, антигонадотропні, антиандрогенні та помірні антимінералокортикоїдні властивості і не має естрогенної, глюкокортикоїдної або антиглюкокортикоїдної активності. Ці властивості фармакологічно схожі з властивостями природного гормону прогестерону.

Протизаплідний ефект препарату Дровеліс ґрунтується на взаємодії різних факторів, найважливішим з яких є пригнічення овуляції.

Клінічна ефективність і безпека

У всьому світі було проведено два клінічних дослідження, одне основне дослідження в ЄС та Росії та підтримуюче дослідження в США, за участю жінок у віці від 16 до 50 років протягом 13 циклів впродовж 1 року.

В основному дослідженні, що проводилось в ЄС та Росії на основі 14759 циклів, без врахування циклів з допоміжною контрацепцією та циклів без статевої активності, були встановлені такі індекси Перля у жінок віком 18–35 років:

контрацептивні невдачі: 0,26 (верхня межа 95 %, довірчий інтервал 0,77);

контрацептивні невдачі + помилки з боку пацієнок: 0,44 (верхня межа 95 %, довірчий інтервал 1,03).

Дослідження в США виявило вищі індекси Перля, ніж було встановлено в дослідженні, що проводилось в ЄС та Росії. Відомо, що індекси Перля у дослідженнях, проведених у США, вищі, ніж зазначено в дослідженнях, що проводились в ЄС, але причина цієї розбіжності невідома.

У рандомізованому відкритому дослідженні у 97 % жінок з групи застосування препарату Дровеліс відновилась овуляція до кінця наступного після лікування циклу.

Гістологію ендометрію після 13 циклів лікування досліджували у підгрупі (n = 108) в одному клінічному дослідженні. Відхилень від норми не виявлено.

Педіатрична популяція

Європейське агентство з лікарських засобів відстрочило зобов'язання щодо надання результатів досліджень препарату Дровеліс для пероральної контрацепції в одній або кількох підгрупах педіатричної популяції (див. розділ «Діти», щоб отримати інформацію про застосування дітям).

Фармакокінетика.

Естетрол

Всмоктування

Естетрол швидко всмоктується після прийому. Після застосування препарату Дровеліс середня максимальна концентрація естетролу у плазмі крові становить 17,9 нг/мл і досягається через 0,5–2 години після одноразового прийому.

Загальна експозиція естетролу не змінюється при прийомі їжі. $C_{\max}$ естетролу знижується приблизно на 50 % після прийому їжі.

Розподіл

Естетрол не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ). Естетрол помірно зв'язується з білками плазми крові людини (від 45,5 до 50,4 %) і сироватковим альбуміном людини (58,6 %) та слабо зв'язується з альфа-глікопротеїном людини (11,2 %). Естетрол рівномірно розподіляється між еритроцитами та плазмою.

Дослідження *in vitro* показали, що естетрол є субстратом для транспортерів Р-глікопротеїну (P-gp) і білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Однак малоімовірно, що одночасне застосування препаратів, які впливають на активність P-gp та BCRP, призведе до клінічно значущої лікарської взаємодії з естетролом.

Біотрансформація

Після перорального прийому естетрол піддається інтенсивному метаболізму фази 2 з утворенням глюкуронідних і сульфатних кон'югатів. Два основних

метаболіти – естетрол-3-глюкуронід і естетрол-16-глюкуронід – мають незначну естрогенну активність. Домінуючою ізоформою УДФ-глюкуронілтрансферази (UGT) є UGT2B7, що бере участь у біотрансформації естетролу в прямий глюкуронід. Естетрол піддається сульфатації, в основному за допомогою специфічної естрогенсульфотрансферази (SULT1E1).

Виведення

Термінальний період напіввиведення ($T_{1/2}$) естетролу становив приблизно 24 години в умовах рівноважного стану.

Після одноразового прийому 15 мг перорального розчину [^{14}C]-естетролу приблизно 69 % загальної радіоактивності було виявлено в сечі та 21,9 % у калі.

Лінійність/нелінійність

При введенні препарату Дровеліс у 1–5-кратній дозі рівні естетролу в плазмі не демонструють будь-яких суттєвих відхилень від пропорційної дози після одноразового введення, а також у рівноважному стані.

Рівноважний стан

Рівноважний стан досягається через 5 днів. C_{max} естетролу становить приблизно 17,9 нг/мл і досягається через 0,5–2 години після прийому дози. Середня концентрація в сироватці крові становить 2,46 нг/мл. Накопичення дуже обмежене: добова площа під кривою (AUC) у рівноважному стані на 60 % більша, ніж після одноразової дози.

Дроспіренон

Всмоктування

Дроспіренон швидко і майже повністю всмоктується. Після прийому препарату Дровеліс C_{max} становить приблизно 48,7 нг/мл та досягається приблизно через 1–3 год після багаторазового прийому. Біодоступність становить від 76 до 85 %. Загальна експозиція дроспіренону не залежить від прийому їжі до/після прийому таблеток Дровеліс.

Розподіл

Дроспіренон зв'язується з сироватковим альбуміном і не зв'язується з ГЗСГ або кортикостероїдзв'язувальним глобуліном (КЗГ). Лише 3–5 % загальної концентрації активної речовини в сироватці крові представлено у вигляді вільного стероїду. Середній уявний об'єм розподілу дроспіренону становить $3,7 \pm 1,2$ л/кг.

Біотрансформація

Після перорального прийому дроспіренон інтенсивно метаболізується. Основними метаболітами в плазмі крові є кислотна форма дроспіренону, що утворюється при розкритті лактонового кільця, і 4,5-дигідродроспіренону-3-сульфат, що утворюється внаслідок відновлення та подальшої сульфатації. Дроспіренон також піддається окисному метаболізму, що каталізується цитохромом CYP3A4.

Виведення

Після перорального прийому препарату Дровеліс рівень дроспіренону в сироватці крові знижується з кінцевим періодом напіввиведення приблизно 34 години. Швидкість метаболічного кліренсу дроспіренону в сироватці крові становить $1,5 \pm 0,2$ мл/хв/кг. Дроспіренон у незміненому вигляді виводиться лише у слідових кількостях. Метаболіти дроспіренону виводяться з калом і сечею у співвідношенні виведення приблизно від 1,2 до 1,4. $T_{1/2}$ виведення метаболіту з сечею та калом становить приблизно 40 год.

Лінійність/нелінійність

При введенні у дозі 3–15 мг рівні дроспіренону в плазмі крові не демонструють будь-яких суттєвих відхилень від пропорційної дози після одноразового введення, а також у рівноважному стані.

Рівноважний стан

Рівноважний стан досягається через 10 днів. C_{max} дроспіренону становить приблизно 48,7 нг/мл та досягається приблизно через 1–3 години після прийому дози. Середня концентрація в рівноважному стані протягом 24-годинного періоду дозування становить приблизно 22 нг/мл. Накопичення дуже обмежене, при цьому добова AUC у рівноважному стані на 80 % вища, ніж після одноразової дози.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

Досліджень впливу захворювання нирок на фармакокінетику естетролу не проводили. У дослідженні, проведеному із застосуванням тільки дроспіренону у дозі 3 мг, що вводили перорально протягом 14 днів, стабільні рівні дроспіренону в сироватці крові у жінок з легкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну (CL_{Cr}) 50–80 мл/хв) були порівнянними з такими у жінок з нормальною функцією нирок. Рівні дроспіренону в сироватці крові були в середньому на 37 % вищими у

жінок з помірною нирковою недостатністю (CL_{cr} 30–50 мл/хв) порівняно з такими у жінок з нормальною функцією нирок.

Порушення функції печінки

Естетрол

Було проведено дослідження, у якому жінки з нормальною функцією печінки, легким порушенням функції печінки (клас А за Чайлдом-П'ю), помірним порушенням функції печінки (клас В за Чайлдом-П'ю) та тяжким порушенням функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю) приймали перорально одну дозу 20 мг естетролу моногідрату.

Результати показують, що співвідношення $C_{\max}$ і AUC_{inf} для естетролу було приблизно в 1,7 раза і 1,1 раза вищим, відповідно, у жінок з легким порушенням функції печінки порівняно з жінками з нормальною функцією печінки; приблизно в 1,9 раза та 1 раз вищим, відповідно, у жінок із помірним порушенням функції печінки порівняно з жінками з нормальною функцією печінки та приблизно в 5,4 раза та 1,9 раза вищим, відповідно, у жінок з тяжким порушенням функції печінки порівняно з жінками з нормальною функцією печінки.

Дроспіренон

У дослідженні із застосуванням одноразової дози пероральний кліренс дроспіренону (CL/F) зменшився приблизно на 50 % у добровольців із помірною печінковою недостатністю порівняно з добровольцями з нормальною функцією печінки.

Педіатрична популяція

Фармакокінетика естетролу та дроспіренону у дітей після менархе (віком до 16 років) після прийому препарату Дровеліс не досліджувалася.

Інші особливі групи населення

Етнічні групи

Клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці естетролу або дроспіренону між жінками японської національності та представницями європеоїдної раси після одноразового прийому препарату Дровеліс не спостерігали.

Показання

Для пероральної контрацепції.

Протипоказання

Оскільки епідеміологічні дані щодо комбінованих гормональних контрацептивів (КГК), що містять естетрол, поки відсутні, вважається, що протипоказання для КГК, що містять етинілестрадіол, є застосовними для препарату Дровеліс. КГК не слід застосовувати при нижчезазначених станах. Якщо будь-який зі станів виникає вперше під час застосування препарату Дровеліс, прийом препарату слід негайно припинити.

- Наявність або ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ):
- ВТЕ – наявна ВТЕ, зокрема внаслідок терапії антикоагулянтами, або в анамнезі (наприклад тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА));
- відома спадкова або набута схильність до венозної тромбоемболії, наприклад резистентність до активованого протейну С (у тому числі мутація фактора V Лейдена), дефіцит антитромбіну III, дефіцит протейну С, дефіцит протейну S;
- велике оперативне втручання з тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»);
- високий ризик венозної тромбоемболії у зв'язку з наявністю множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).
- Наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ):
- АТЕ – наявність АТЕ нині, в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда) або продромальний стан (наприклад стенокардія);
- порушення мозкового кровообігу – інсульт нині, в анамнезі або наявність продромального стану (наприклад транзиторна ішемічна атака (ТІА));
- відома спадкова або набута схильність до розвитку артеріальної тромбоемболії, така як гіпергомоцистеїнемія та наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт);
- мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;
- високий ризик артеріальної тромбоемболії у зв'язку з наявністю численних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») або через наявність одного з таких серйозних факторів ризику:
- цукровий діабет із судинними симптомами;
- тяжка артеріальна гіпертензія;
- тяжка дисліпопротеїнемія.
- Наявність тепер або в анамнезі тяжкого захворювання печінки, якщо показники функції печінки не повернулися до норми.
- Тяжка ниркова недостатність або гостра ниркова недостатність.
- Наявність тепер або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних).

- Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), які є залежними від статевих гормонів.
- Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.
- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин, наведених у розділі «Склад».

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

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

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших лікарських засобів на препарат Дровеліс.

Взаємодії можливі з лікарськими засобами, що індукують мікросомальні ферменти. Це може призвести до збільшення кліренсу статевих гормонів, що у свою чергу може спричинити проривну кровотечу та/або втрату ефективності контрацептива.

Терапія

Індукція ензимів може бути виявлена вже через декілька днів лікування. Максимальна індукція ферментів загалом вимірюється через декілька тижнів. Після відміни лікування індукція ферментів може тривати близько 4 тижнів.

Короткострокове лікування

Жінки, які приймають лікарські засоби, що індукують ферменти, мають тимчасово використовувати бар'єрний метод або інший метод контрацепції додатково до КГК. Бар'єрний метод слід застосовувати протягом усього терміну лікування відповідним препаратом і ще протягом 28 днів після припинення його застосування. Якщо терапія розпочинається після застосування останніх рожевих активних таблеток КГК з упаковки, білі таблетки плацебо не слід приймати, а прийом таблеток з наступної упаковки КГК слід розпочати одразу після рожевих таблеток з попередньої упаковки.

Довгострокове лікування

Жінкам при довгостроковій терапії діючими речовинами, що індукують ферменти печінки, рекомендується інший відповідний негормональний метод контрацепції.

Нижчезазначені взаємодії були зафіксовані згідно з опублікованими даними.

*Діючі речовини, що збільшують кліренс КГК (індукція ферментів), наприклад барбітурати, бозентан, карбамазепін, фенітоїн, примідон, рифампіцин; препарати, що застосовуються при ВІЛ-інфекції (наприклад ритонавір, невірапін та ефавіренц), також, можливо, фелбамат, гризеофульвін, окскарбазепін, топірамат і препарати, до складу яких входить рослинний лікарський засіб звіробій (*Hypericum perforatum*).*

Речовини з непостійним впливом на кліренс КГК

При одночасному застосуванні з КГК велика кількість комбінацій інгібіторів ВІЛ-протеази та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, включаючи комбінації з інгібіторами вірусу гепатиту С (ВГС), можуть підвищувати або знижувати концентрації естрогену або прогестинів у плазмі крові. Сукупний вплив таких змін може бути клінічно значущим у деяких випадках.

Тому для виявлення потенційних взаємодій та будь-яких інших рекомендацій слід ознайомитися з інформацією щодо медичного застосування лікарського засобу для лікування ВІЛ/ВГС, що приймається одночасно. При наявності будь-яких сумнівів жінкам додатково слід використовувати бар'єрний метод контрацепції при терапії інгібіторами протеази або інгібіторами нуклеозидної зворотної транскриптази.

Діючі речовини, що знижують кліренс КГК (інгібітори ферментів)

Клінічна значущість потенційної взаємодії з інгібіторами ферментів залишається невідомою.

Одночасне застосування сильних інгібіторів СYP3A4 може підвищити плазмові концентрації естрогену або прогестину, або обох компонентів.

Можлива взаємодія з дроспіреноном

У дослідженні багаторазових доз комбінації дроспіренон (3 мг/добу)/етинілестрадіол (0,02 мг/добу) та сильного інгібітора СYP3A4 кетоконазолу протягом 10 днів збільшувався показник $AUC_{(0-24 \text{ год})}$ дроспіренону та етинілестрадіолу у 2,7 та 1,4 раза відповідно .

Можлива взаємодія з естетролом

Естетрол переважно глюкуронізується ферментом UGT2B7 (див. розділ «Фармакокінетика»). Не спостерігали клінічно значущої взаємодії естетролу з сильним інгібітором UGT вальпроєвою кислотою.

Вплив препарату Дровеліс на інші лікарські засоби

Пероральні контрацептиви можуть впливати на метаболізм інших препаратів. З огляду на це можуть змінюватися концентрації діючих речовин у плазмі крові та тканинах – як підвищуватися (наприклад, циклоспорин), так і знижуватися (наприклад, ламотриджин).

На підставі досліджень взаємодії *in vivo* у жінок-добровольців, які застосовували омепразол, симвастатин або мідазолам як субстрати-маркери, встановлено, що взаємодія дроспіренону в дозі 3 мг з іншими діючими речовинами є малоймовірною.

За результатами досліджень взаємодії *in vivo* встановлено, що взаємодія естетролу, що входить до складу препарату Дровеліс, з іншими діючими речовинами є малоймовірною.

Фармакодинамічні взаємодії

Одночасне застосування з препаратами для лікування гепатиту С, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір і застосовуються з дасабувіром, з рибавірином або без нього, може збільшити ризик підвищення рівня АЛТ у жінок, які приймають лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, наприклад КГК (див. розділ «Особливості застосування»). У жінок, які приймали лікарські засоби, що містять естрогени, відмінні від етинілестрадіолу, підвищення АЛТ було подібним до тих жінок, які не приймали естрогенів; однак через обмежену кількість жінок, які приймають ці інші естрогени, необхідно дотримуватися обережності при одночасному застосуванні з комбінованою терапією лікарськими засобами омбітасвір/паритапревір/ритонавір і дасабувір з рибавірином або без нього, а також при одночасному застосуванні з глекапревіром/пібрентасвіром або софосбувіром/ велпатасвіром/ воксилапревіром (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів без ниркової недостатності одночасне застосування дроспіренону та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) не виявило значного впливу на рівень калію в сироватці крові. Однак одночасне застосування препарату Дровеліс з антагоністами альдостерону або калійзберігаючими діуретиками не вивчали. У цьому випадку слід перевірити рівень калію в сироватці крові під час першого циклу лікування. Див. також розділ «Особливості застосування».

Педіатрична популяція

Дослідження взаємодії проводили лише у дорослих.

Особливості щодо застосування

Рішення про призначення препарату Дровеліс слід приймати з урахуванням індивідуальних факторів ризику у жінки, наявних на момент призначення, у тому числі факторів ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), а також ризику ВТЕ, пов'язаного з прийомом препарату Дровеліс, порівняно з іншими комбінованими гормональними контрацептивами (КГК) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Попередження

За наявності будь-яких станів або факторів ризику, зазначених нижче, слід обговорити з жінкою доцільність застосування препарату Дровеліс перед прийняттям рішення про початок його прийому.

У разі загострення або при перших проявах будь-яких із вказаних станів або факторів ризику жінкам рекомендується звернутись до лікаря та визначити необхідність припинення прийому препарату Дровеліс. Всі наведені нижче дані засновані на епідеміологічних даних, отриманих при застосуванні КГК, що містять етинілестрадіол. Дровеліс містить естетрол. Оскільки поки що відсутні епідеміологічні дані щодо КГК, що містять естетрол, попередження вважаються застосовними до препарату Дровеліс.

У разі підозрюваної або підтвердженої АТЕ або ВТЕ слід припинити застосування КГК. Якщо розпочата антикоагулянтна терапія, слід забезпечити альтернативну негормональну адекватну контрацепцію через тератогенний вплив антикоагулянтів (кумарини).

Циркуляторні розлади

Ризик виникнення ВТЕ

На тлі застосування будь-якого КГК підвищується ризик розвитку ВТЕ порівняно з таким при відсутності застосування. **Застосування препаратів, які містять низькі дози етинілестрадіолу (< 50 мкг етинілестрадіолу) у поєднанні з левоноргестрелом, норгестиматом або норетистероном, асоціюються з найнижчим ризиком розвитку ВТЕ. Поки що невідомо, як ризик при застосуванні препарату Дровеліс співвідноситься з цим зниженим ризиком. Рішення про застосування будь-якого препарату, який не належить до групи препаратів з найменшим ризиком розвитку ВТЕ, має бути прийняте тільки після обговорення з жінкою. Необхідно переконатися, що вона усвідомлює ризик розвитку ВТЕ, пов'язаний із застосуванням КГК, ступінь впливу наявних у неї факторів ризику на рівень цього ризику і той факт, що ризик ВТЕ є найвищим протягом першого року застосування препарату.**

За деякими даними ризик ВТЕ може зростати при відновленні застосування КГК після перерви тривалістю 4 тижні і більше.

У жінок, які не застосовують КГК і не є вагітними, частота виникнення ВТЕ становить приблизно 2 випадки на 10000 жінок на рік. Однак у будь-якої окремо взятої жінки рівень ризику може бути значно вищим залежно від наявних у неї основних факторів ризику (див. нижче).

Епідеміологічні дослідження у жінок, які використовують низькі дози (< 50 мкг етинілестрадіолу) комбінованих гормональних контрацептивів, показали, що з 10000 жінок приблизно у 6–12 розвинеться ВТЕ протягом одного року.

Встановлено¹, що з 10 000 жінок, які застосовують КГК, що містять етинілестрадіол та дроспіренон, у 9–12 жінок розвинеться ВТЕ протягом одного року. Це порівнюється з показником приблизно 6 пацієнток² на 10000 жінок, які застосовують КГК, що містять левоноргестрел.

Поки що невідомо, як ризик розвитку ВТЕ при прийомі КГК, що містить естетрол і дроспіренон, порівнюється з ризиком при застосуванні КГК з низькими дозами левоноргестрелу.

Кількість випадків ВТЕ за рік при застосуванні низькодозових КГК була меншою, ніж зазвичай очікується протягом вагітності або у післяпологовий період.

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

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

¹Ці показники отримано на основі всіх даних епідеміологічних досліджень з урахуванням відносних ризиків, пов'язаних із прийомом різних КГК, порівняно із застосуванням КГК, що містять левоноргестрел.

²У середньому 5–7 випадків на 10 000 жінок-років на основі розрахунку відносного ризику застосування КГК, що містять левоноргестрел, порівняно з таким у жінок, які не отримують КГК (близько 2,3–3,6 випадку).

Фактори ризику розвитку ВТЕ

На тлі застосування КГК ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень може значно збільшуватися у жінок з додатковими факторами ризику, особливо при наявності множинних факторів ризику (див. таблицю 1).

Препарат Дровеліс протипоказаний жінкам з наявністю множинних факторів ризику, на підставі яких їх можна віднести до групи високого ризику розвитку венозного тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик розвитку ВТЕ. КГК не слід призначати, якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 1

Фактори ризику розвитку ВТЕ

Фактор ризику	Примітка
Ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м ²).	Ризик значно підвищується при збільшенні ІМТ. Особливо потребує уваги при наявності у жінок інших факторів ризику.
Тривала іммобілізація, велике оперативне втручання, будь-яка операція на ногах або на органах малого таза, нейрохірургічні втручання або обширна травма. Примітка: тимчасова іммобілізація, у тому числі повітряний переліт тривалістю більше 4 годин, також може бути фактором ризику ВТЕ, особливо для жінок з іншими факторами ризику.	У таких випадках рекомендується припинити застосування таблеток (у разі планового оперативного втручання щонайменше за 4 тижні) та не відновлювати застосування раніше ніж через 2 тижні після повного відновлення рухової активності. Щоб уникнути неочікуваної вагітності, слід використовувати інший метод контрацепції. Слід розглянути доцільність антитромботичної терапії, якщо застосування препарату Дровеліс не було припинено заздалегідь.

Обтяжений сімейний анамнез (ВТЕ у рідного брата/сестри або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років).	У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.
Інші медичні стани, пов'язані з ВТЕ	Рак, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічне запальне захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.
Збільшення віку	Особливо понад 35 років.

Немає єдиної думки щодо можливого впливу варикозного розширення вен та поверхневого тромбофлебиту на розвиток або прогресування венозного тромбозу.

Необхідно звернути увагу на підвищений ризик розвитку тромбоемболії під час вагітності, особливо протягом перших 6 тижнів після пологів (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Симптоми ВТЕ (ТГВ та ТЕЛА)

У разі виникнення нижчезазначених симптомів жінці слід терміново звернутися за медичною допомогою та повідомити лікаря про те, що вона приймає КГК.

Симптоми ТГВ можуть включати:

- однобічний набряк ноги та/або стопи або ділянки уздовж вени на нозі;
- біль або підвищену чутливість у нозі, що може відчуватися тільки при стоянні або ходьбі;
- відчуття жару в ураженій нозі; почервоніння або зміну кольору шкіри на нозі.

Симптоми ТЕЛА можуть включати:

- раптову задишку нез'ясованої етіології або прискорене дихання;
- раптовий початок кашлю, який може супроводжуватися кровохарканням;
- раптовий біль у грудній клітці;

переднепритомний стан або запаморочення;

швидке або нерегулярне серцебиття.

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

Інші ознаки оклюзії судин можуть включати раптовий біль, набряк та незначне посиніння кінцівки.

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

Ризик розвитку АТЕ

Епідеміологічні дослідження виявили, що застосування будь-яких КГК асоціюється із підвищеним ризиком артеріальної тромбоемболії (інфаркт міокарда) або цереброваскулярних подій (наприклад ТІА, інсульт). Артеріальні тромбоемболічні явища можуть призводити до летальних наслідків.

Фактори ризику розвитку АТЕ

При застосуванні КГК ризик розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень або цереброваскулярних подій зростає у жінок із факторами ризику (див. таблицю 2). Препарат Дровеліс протипоказаний, якщо у жінки є один серйозний або множинні фактори ризику розвитку АТЕ, які можуть підвищити ризик розвитку артеріального тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик розвитку АТЕ. КГК не слід призначати, якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 2

Фактори ризику розвитку АТЕ

Фактор ризику	Примітка
Збільшення віку	Особливо понад 35 років.

Паління	Жінкам, які бажають застосовувати КГК, слід рекомендувати відмовитися від паління. Жінкам віком від 35 років, які продовжують палити, слід наполегливо рекомендувати інший метод контрацепції.
Артеріальна гіпертензія	
Ожиріння (ІМТ більше 30 кг/м ²)	Ризик значно підвищується при збільшенні ІМТ. Особливо потребує уваги при наявності у жінок інших факторів ризику.
Обтяжений сімейний анамнез (артеріальна тромбоемболія у рідного брата/сестри або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років).	У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.
Мігрень	Зростання частоти виникнення або тяжкості мігрені під час застосування КГК (може бути продромальним станом перед розвитком цереброваскулярних подій) може стати причиною негайного припинення прийому.
Інші стани, пов'язані з небажаними реакціями з боку судин	Цукровий діабет, гіпергомоцистеїнемія, вади клапанів серця, фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія та системний червоний вовчак.

Симптоми АТЕ

У разі виникнення нижчезазначених симптомів жінці слід терміново звернутися за медичною допомогою та повідомити лікаря, що вона приймає КГК.

Симптомами цереброваскулярного розладу можуть бути:

раптове оніміння або слабкість обличчя, рук або ніг, особливо одnobічне;

раптове порушення ходи, запаморочення, втрата рівноваги або координації;

раптова сплутаність свідомості, порушення мовлення або розуміння;

раптове погіршення зору на одне або обидва ока;

раптовий сильний або тривалий головний біль без визначеної причини;

втрата свідомості або непритомність з судомами або без них.

Тимчасовість симптомів може свідчити про транзиторну ішемічну атаку (ТІА).

Симптомами інфаркту міокарда (ІМ) можуть бути:

біль, дискомфорт, тиск, тяжкість, відчуття стискування або розпирання в грудях, руці або за грудниною;

дискомфорт з іррадіацією в спину, щелепу, горло, руку, шлунок;

відчуття переповненості шлунка, порушення травлення або ядуха;

посилене потовиділення, нудота, блювання або запаморочення;

надзвичайна слабкість, неспокій або задишка;

швидке або нерегулярне серцебиття.

Пухлини

Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на підвищення ризику розвитку раку шийки матки при тривалому застосуванні КГК, що містять етинілестрадіол (> 5 років). Проте це твердження залишається суперечливим, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховують супутні фактори ризику, наприклад статеву поведінку та інші фактори, зокрема інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ).

Застосування КГК у високих дозах (50 мкг етинілестрадіолу) знижує ризик раку ендометрію та яєчників. Залишається підтвердити, чи ці дані можуть стосуватися і КГК, що містять естетрол.

Метааналіз даних 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику (ВР 1,24) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КГК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після закінчення застосування КГК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики

раку молочної залози у жінок, які застосовують нині або нещодавно застосовували КГК, є незначним щодо рівня загального ризику раку молочної залози. Відзначено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які коли-небудь приймали КГК, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не застосовував КГК. Підвищення ризику може бути зумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які застосовують КГК, так і біологічною дією КГК або поєднанням обох факторів.

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

Гепатит С

Під час клінічних досліджень за участю пацієнтів, які проходили курс лікування вірусного гепатиту С (ВГС) за допомогою лікарських засобів, що містять омбітасвір/паритапревір/ ритонавір та дасабувір, з рибавірином або без нього, було відмічено значне підвищення рівня АЛТ, що перевищувало верхню межу норми у 5 разів. Крім того, зростання АЛТ спостерігали у пацієнтів, які застосовували глекапревір/пібрентасвір або софосбувір/ велпатасвір/ воксилапревір одночасно з лікарськими засобами, що містять етинілестрадіол, такими як КГК. У жінок, які приймали лікарські засоби, що містять естрогени, відмінні від етинілестрадіолу, підвищення АЛТ було подібним до тих жінок, які не приймали естрогенів; однак через обмежену кількість жінок, які приймають ці інші естрогени, необхідно дотримуватися обережності при одночасному застосуванні з комбінованою терапією лікарськими засобами омбітасвір/паритапревір/ритонавір і дасабувір з рибавірином або без нього, а також при одночасному застосуванні з глекапревіром/пібрентасвіром або софосбувіром/ велпатасвіром/ воксилапревіром. Дивіться також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Інші стани

Прогестогенний компонент препарату Дровеліс є антагоністом альдостерону із калійзберігаючими властивостями. У більшості випадків застосування не очікується підвищення рівнів калію в сироватці крові. Однак в клінічному дослідженні у деяких пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції нирок і супутнім застосуванням калійзберігаючих лікарських засобів рівні калію в сироватці крові дещо, але не суттєво підвищувалися під час застосування 3 мг

дроспіренону протягом 14 днів. Тому рекомендується контролювати рівень калію в сироватці крові у першому циклі прийому препарату Дровеліс у пацієнтів з нирковою недостатністю та перед початком застосування препарату утримувати рівень калію сироватки крові не вище верхньої межі норми, особливо при одночасному застосуванні калійзберігаючих лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Жінки з гіпертригліцеридемією або сімейним анамнезом щодо цього порушення належать до групи ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КГК.

Хоча незначне підвищення артеріального тиску було описано у багатьох жінок, які приймають КГК, клінічно значуще підвищення артеріального тиску є поодиноким явищем. Взаємозв'язку між застосуванням КГК та клінічно значущою артеріальною гіпертензією не встановлено. Однак, якщо під час застосування КГК розвивається стійка клінічно значуща артеріальна гіпертензія, лікареві слід призупинити прийом таблеток і лікувати артеріальну гіпертензію. Якщо це доцільно, застосування КГК можна відновити після досягнення нормотонії за допомогою антигіпертензивної терапії.

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань у під час вагітності та при застосуванні КГК, але їх взаємозв'язок із застосуванням КГК 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.

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

Гострі або хронічні розлади функції печінки можуть потребувати припинення застосування КГК, поки показники функції печінки не повернуться у межі норми. При рецидиві холестатичної жовтяниці, що раніше виникала у період вагітності або попереднього застосування статевих гормонів, приймання КГК слід припинити.

Хоча КГК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність і толерантність до глюкози, немає даних щодо потреби змінювати терапевтичний режим для жінок із цукровим діабетом, які приймають низькодозовані КГК (що містять < 50 мкг етинілестрадіолу). Проте жінки, які страждають на цукровий діабет, повинні ретельно обстежуватися протягом застосування КГК, особливо на початку лікування.

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

Депресивний настрій і депресія є частими побічними реакціями при застосуванні гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може бути тяжкою і є відомим фактором ризику суїцидальної поведінки та самогубства. Жінок слід інформувати про необхідність звернутися до лікаря у разі перепадів настрою і симптомів депресії, навіть якщо вони виникають невдовзі після початку лікування.

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

Медичне обстеження/консультація.

Перед початком або відновленням прийому препарату Дровеліс рекомендується зібрати повний медичний анамнез (включаючи сімейний анамнез) і виключити вагітність. Слід виміряти артеріальний тиск, провести об'єктивне дослідження, беручи до уваги протипоказання (див. розділ «Протипоказання») та застереження (див. розділ «Особливості застосування»). Важливо звернути увагу жінок на ризик виникнення венозного і артеріального тромбозу, включаючи ризик, пов'язаний із застосуванням препарату Дровеліс, порівняно з ризиком при застосуванні інших КГК щодо симптомів ВТЕ і АТЕ, а також на відомі фактори ризику та дії у разі підозри на тромбоз.

Необхідно, щоб пацієнтка уважно прочитала інструкцію для медичного застосування та дотримувалася зазначених у ній рекомендацій. Частота і характер оглядів повинні ґрунтуватися на існуючих нормах медичної практики з урахуванням індивідуальних особливостей кожної жінки.

Слід попередити, що пероральні контрацептиви не захищають від вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) та/або синдрому набутого імунодефіциту (СНІД) та інших захворювань, що передаються статевим шляхом.

Зниження ефективності

Ефективність КГК може знижуватися у разі пропуску прийому таблетки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), розладів шлунково-кишкового тракту під час застосування рожевих активних таблеток (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або одночасного прийому інших лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Контроль циклу

При застосуванні КГК можуть спостерігатися нерегулярні кровотечі (кровомазання або проривні кровотечі), особливо протягом перших місяців застосування препарату. Тому оцінка нерегулярних кровотеч може мати значення лише після трьох циклів адаптації. Нерегулярні кровотечі або кровомазання виникали в 14–20 % жінок при застосуванні препарату Дровеліс. В більшості з цих випадків спостерігалось кровомазання.

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

У деяких жінок (6–8 %) може не настати кровотеча відміни під час прийому таблеток плацебо. Якщо прийом препарату Дровеліс відбувався згідно з вказівками, описаними у розділі «Спосіб застосування та дози», вагітність малоймовірна. Проте, якщо прийом препарату Дровеліс відбувався нерегулярно або якщо кровотечі відміни відсутні протягом двох циклів, перед продовженням застосування необхідно виключити вагітність.

Лабораторні дослідження

Застосування контрацептивних стероїдів може впливати на результати окремих лабораторних аналізів, включаючи біохімічні показники функції печінки, щитовидної залози, функції надниркових залоз та нирок; а також рівень (транспортних) білків плазми крові, таких як кортикостероїдзв'язувальний глобулін (КЗГ) і фракції ліпідів/ліпопротеїнів; показники вуглеводного обміну та показники згортання крові і фібринолізу. Зміни зазвичай відбуваються у межах нормальних значень лабораторних показників. Дроспіренон спричиняє підвищення активності реніну плазми крові та альдостерону плазми крові, зумовлене його слабкою антимінералокортикоїдною активністю.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить лактозу.

Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Препарат Дровеліс не показаний до застосування у період вагітності.

У разі настання вагітності під час застосування препарату Дровеліс його прийом необхідно припинити негайно.

Існує обмежена кількість даних щодо застосування препарату Дровеліс вагітними жінками.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. З огляду на досвід застосування тваринам не можна виключити шкідливий вплив гормональної дії активних речовин.

При відновленні застосування препарату Дровеліс слід враховувати підвищення ризику розвитку ВТЕ у післяпологовий період (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Період годування груддю

Невеликі кількості контрацептивних стероїдів та/або їхні метаболіти можуть проникати у грудне молоко під час застосування КГК. Ці кількості можуть вплинути на дитину.

КГК можуть впливати на годування груддю, оскільки під їхнім впливом може зменшуватись кількість грудного молока, а також змінюватись його склад. Тому застосування КГК не слід рекомендувати доти, доки жінка не припинить повністю грудне вигодовування, а жінкам, які бажають годувати груддю, слід запропонувати альтернативний метод контрацепції.

Фертильність

Препарат Дровеліс показаний для пероральної контрацепції. Інформацію про відновлення фертильності див. у розділі «Фармакодинаміка».

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

Препарат Дровеліс не впливає або має незначний вплив на здатність керування транспортними засобами та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Дозування

Як приймати препарат Дровеліс

Слід приймати одну таблетку на добу протягом 28 днів поспіль. Таблетки необхідно приймати щодня приблизно в один і той самий час, у разі необхідності

запиваючи невеликою кількістю рідини, у порядку, зазначеному на блістерній упаковці. Кожна упаковка починається з 24 рожевих активних таблеток, а потім продовжується 4 білими таблетками плацебо. Кожну наступну упаковку починають на наступний день після останньої таблетки попередньої упаковки.

Надаються стикери з позначенням семи днів тижня, відповідний стикер із вказаним днем тижня слід наклеїти на блістер як індикатор того, коли була прийнята перша таблетка.

Кровотеча відміни зазвичай починається на 2–3 день після початку прийому білих таблеток плацебо і може не закінчитися до початку прийому таблеток з наступної упаковки (див. підрозділ «Контроль циклу» у розділі «Особливості застосування»).

Як почати прийом препарату Дровеліс

Якщо у попередній місяць гормональну контрацепцію не проводили

Прийом таблеток слід розпочинати в перший день природного менструального циклу (тобто в перший день менструальної кровотечі), при цьому додаткові заходи контрацепції не потрібні.

Якщо перша таблетка прийнята на 2–5 день менструального циклу, лікарський засіб буде ефективним лише після перших 7 послідовних днів прийому рожевих активних таблеток. Тому протягом перших 7 днів необхідно додатково використовувати надійний бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив. Перед початком прийому препарату Дровеліс слід виключити можливість вагітності.

Перехід з КГК (комбіновані пероральні контрацептиви (КПК), вагінальне кільце або трансдермальний пластир)

Баžано, щоб жінка почала прийом таблеток Дровеліс на наступний день після прийому останньої активної таблетки попереднього КПК; у таких випадках прийом препарату Дровеліс не слід починати пізніше наступного дня після звичної перерви у прийомі таблеток або прийому неактивних таблеток попереднього КПК. При переході з вагінального кільця або трансдермального пластиру прийом препарату Дровеліс баžано розпочинати в день видалення попереднього засобу; у таких випадках прийом препарату Дровеліс слід розпочинати не пізніше запланованої процедури.

Перехід з методу, який базується на застосуванні лише прогестогену (таблетки, що містять тільки прогестоген, ін'єкції, імплант) або внутрішньоматкової системи з прогестагеном (ВМС).

Жінка може розпочати приймати препарат Дровеліс в будь-який день після припинення прийому таблеток, що містять тільки прогестоген (у разі імпланта або ВМС – 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 I триместрі вагітності

Приймання препарату слід розпочати негайно. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

Після пологів або аборту у II триместрі вагітності

Жінкам необхідно рекомендувати розпочинати прийом препарату з 21–28-го дня після пологів або аборту у II триместрі вагітності. Якщо жінка пізніше починає 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 КГК слід виключити можливу вагітність або жінці слід дочекатися першої менструації.

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

Що робити у разі пропуску прийому таблеток

Білі таблетки плацебо з останнього ряду блістера можна не враховувати. Однак від них слід відмовитися, щоб уникнути ненавмисного подовження фази прийому таблеток плацебо.

Інформація, викладена нижче, стосується лише **пропуску прийому рожевих активних таблеток**.

Якщо запізнення у прийманні рожевої активної таблетки **не перевищує 12 годин**, контрацептивна дія препарату не знижується. Пропущену таблетку треба прийняти одразу, як тільки це з'ясувалося. Наступну таблетку з цієї упаковки слід приймати у звичний час.

Якщо запізнення з прийомом забутої рожевої активної таблетки **перевищує 12 годин**, контрацептивний захист може зменшитися. У разі пропуску прийому таблетки необхідно керуватися двома основними правилами:

1. Рекомендований інтервал прийому таблеток без гормонів становить 4 дні, прийом таблеток не можна припиняти більше ніж на 4 дні.

2. Адекватне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається безперервним прийомом таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього у повсякденному житті слід керуватися такими рекомендаціями:

1-7 дні прийому препарату

Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичайний час. Крім того, протягом наступних 7 днів послідовного прийому рожевих таблеток слід використовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив. У разі якщо у попередні 7 днів відбувся статевий акт, слід враховувати можливість настання вагітності. Чим більше таблеток пропущено і чим ближче час прийому таблеток плацебо, тим вищий ризик настання вагітності.

8-17 дні прийому препарату

Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, як тільки згадає про пропуск, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього вона продовжує приймати таблетки у звичайний час. За умови, що жінка правильно приймала таблетки протягом 7 днів перед пропуском, немає необхідності застосовувати додаткові протизаплідні засоби. В іншому разі або при пропуску більше однієї таблетки рекомендується використовувати додатковий метод контрацепції протягом 7 днів послідовного прийому активних рожевих таблеток.

18-24 дні прийому препарату

Вірогідність зниження контрацептивного ефекту значна через близький інтервал прийому таблеток плацебо. Однак, коригуючи графік прийому таблеток, можна запобігти зниженню контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися одного з нижчевикладених 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 запропонованих варіантів і використовувати додаткові методи протягом наступних 7 днів послідовного прийому активних рожевих таблеток.

1. Жінка повинна прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, як тільки жінка згадає про пропуск, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього таблетки слід приймати у звичний час, поки рожеві таблетки з активною речовиною не закінчатся. Усі 4 таблетки плацебо останнього ряду не приймаються. Жінка повинна розпочати прийом таблеток з

наступної упаковки відразу після завершення прийому рожевих таблеток з попередньої упаковки. Кровотеча відміни малоїмовірна, поки не закінчиться прийом рожевих активних таблеток з другої упаковки, але можуть відзначатися незначні кров'янисті виділення або проривні кровотечі у дні прийому активних рожевих таблеток.

2. Жінка може також припинити прийом активних рожевих таблеток з поточної упаковки. У цьому випадку необхідно приймати по 1 таблетці плацебо останнього ряду протягом 4 днів, включаючи дні пропуску, потім почати прийом таблеток з нової упаковки.

Якщо жінка пропустила прийом таблеток і у неї відсутня менструальноподібна кровотеча під час прийому таблеток плацебо, слід розглянути імовірність вагітності.

Рекомендації у разі порушень з боку шлунково-кишкового тракту

У разі тяжких порушень з боку шлунково-кишкового тракту (блювання, діарея) можливе неповне всмоктування препарату; у такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції. Якщо протягом 3–4 годин після прийому таблетки сталося блювання, необхідно якомога швидше прийняти нову таблетку, що замінює попередню. Нову рожеву активну таблетку, якщо можливо, необхідно прийняти впродовж 12 годин після звичайного часу прийому. Якщо пройшло більше 12 годин, необхідно дотримуватися правил прийому препарату, зазначених у підрозділі «Що робити у разі пропуску прийому таблетки». Якщо жінка не хоче змінювати свою звичайну схему прийому препарату, їй необхідно прийняти додаткову таблетку(и) з іншої упаковки.

Як змінити час виникнення кровотечі «відміни»

Якщо жінка хоче відстрочити день початку менструальної кровотечі, вона повинна розпочати прийом таблеток препарату Дровеліс з наступної упаковки, пропустивши прийом таблеток плацебо. Продовжувати прийом препарату з наступної упаковки можна так довго, як бажає жінка (аж до закінчення активних рожевих таблеток в упаковці). У цей період можуть виникати проривні кровотечі або мажучі виділення. Після прийому таблеток плацебо жінка повинна відновити регулярний прийом препарату Дровеліс.

Якщо жінка хоче перенести початок кровотечі на інший день тижня, то слід скоротити період прийому таблеток плацебо на стільки днів, на скільки вона хоче. Чим коротший цей інтервал, тим вищий ризик відсутності кровотечі відміни і появи проривних кровотеч і мажучих виділень під час прийому другої упаковки (також як і в разі перенесення початку кровотечі).

Окремі категорії пацієнтів

Пацієнтки літнього віку

Препарат Дровеліс не показаний після настання менопаузи.

Пацієнтки з порушенням функції нирок

Препарат Дровеліс цілеспрямовано не досліджували у пацієнтів з нирковою недостатністю. Препарат Дровеліс протипоказаний жінкам з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнтки з порушеннями функції печінки

Дослідження для оцінки впливу захворювання печінки на фармакокінетику естетролу представлено в розділі «Фармакокінетика». Результати дослідження вказують на те, що підвищення концентрації естетролу в плазмі крові у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки може мати клінічне значення. Згідно з наявними на даний момент даними, препарат Дровеліс протипоказаний жінкам із тяжкими захворюваннями печінки, поки показники функції печінки не нормалізуються (див. розділ «Протипоказання»).

Згідно з наявними на даний момент даними, корекція дози препарату Дровеліс для пацієнтів з легким або помірним порушенням функції печінки не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

Перорально.

Діти.

Препарат Дровеліс показаний для застосування тільки після менархе. Безпеку та ефективність застосування препарату Дровеліс дітям віком до 16 років не вивчали. Дані відсутні.

Передозування

Дотепер немає жодних даних про передозування препаратом Дровеліс.

На підставі загальних даних про застосування комбінованих пероральних контрацептивів виділяють симптоми, які можуть спостерігатися у разі передозування рожевими активними таблетками: нудота, блювання та кровотеча відміни. Кровотеча відміни може виникнути навіть у дівчат перед настанням

першої менструації, якщо вони випадково прийняли лікарський засіб. Ніяких антидотів не існує, подальше лікування повинно бути симптоматичним.

Побічні ефекти

Резюме профілю безпеки

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося, були метрорагія (4,3 %), головний біль (3,2 %), акне (3,2 %), вагінальна кровотеча (2,7 %) та дисменорея (2,4 %).

Табличний список побічних реакцій

Встановлені побічні реакції наведено нижче (див. таблицю 3).

Побічні реакції перераховані відповідно до класифікації систем органів MedDRA та розподілені за частотою таким чином: часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) та поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$).

Таблиця 3

Список побічних реакцій

Клас системи органів	Часті	Нечасті	Поодинокі
Інфекційні та паразитарні захворювання		Грибкова інфекція Вагінальна інфекція Інфекції сечовивідних шляхів	Мастит
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (у тому числі кісти та поліпи)			Фібroadенома молочної залози

Клас системи органів	Часті	Нечасті	Поодинокі
Розлади з боку імунної системи			Підвищена чутливість
Розлади метаболізму та харчування		Розлад апетиту	Гіперкаліємія Затримка рідини
Психічні розлади	Розлади настрою ⁽¹⁾ Розлад лібідо	Депресія ⁽²⁾ Тривожний розлад ⁽³⁾ Безсоння Емоційний розлад ⁽⁴⁾ Стрес	Нервозність
Розлади з боку нервової системи	Головний біль	Мігрень Запаморочення Парестезії Сонливість	Амнезія
Розлади з боку органів зору			Порушення зору Розмитість зору Сухість очей
Розлади з боку органів слуху та лабіринту			Запаморочення

Клас системи органів	Часті	Нечасті	Поодинокі
Судинні розлади		Припливи	Артеріальна гіпертензія Венозний тромбоз Тромбофлебіт Артеріальна гіпотензія Варикозне розширення вен
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Біль у животі Нудота	Здуття живота Блювання Діарея	Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба Коліт Порушення моторики шлунково-кишкового тракту Запор Диспепсія Метеоризм Сухість у роті Набряк губ

Клас системи органів	Часті	Нечасті	Поодинокі
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Акне	Алопеція Гіпергідроз ⁽⁵⁾ Захворювання шкіри (6)	Дерматит ⁽⁷⁾ Порушення пігментації ⁽⁸⁾ Гірсутизм Себорея Свербіж Набряк обличчя Кропив'янка Зміна кольору шкіри
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини		Біль у спині	Спазми м'язів Дискомфорт в кінцівках Набряк суглобів Біль у кінцівках
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів			Спазм сечового міхура Аномальний запах сечі
Вагітність, післяпологовий період та перинатальні стани			Позаматкова вагітність

Клас системи органів	Часті	Нечасті	Поодинокі
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Біль у молочних залозах Метрорагія Вагінальна кровотеча Дисменорея Менорагія	Аномальна кровотеча відміни ⁽⁹⁾ Набряк молочних залоз Вульвовагінальний розлад ⁽¹⁰⁾ Вагінальні виділення Передменструальний синдром Ущільнення молочних залоз ⁽¹¹⁾ Спазм матки Маткова кровотеча Менометрорагія Диспареунія	Кіста яєчника Порушення лактації Розлад ендометрію Дисфункціональні маткові кровотечі Тазовий біль Порушення з боку сосків Зміна кольору молочних залоз Коїтальні кровотечі
Загальні розлади та зміни у місці введення		Втома Набряк Біль у грудях Ненормальне самопочуття	Нездужання ⁽¹²⁾ Біль Гіпертермія

Клас системи органів	Часті	Нечасті	Поодинокі
Дослідження	Коливання маси тіла	Підвищений рівень печінкових ферментів Порушення рівня ліпідів	Підвищення артеріального тиску Відхилення від норми тестів на визначення функції нирок Підвищення вмісту калію в крові Підвищення рівня глюкози в крові Зниження рівня гемоглобіну Зниження рівня сироваткового феритну Кров в сечі

- (1) У тому числі лабільність афектів, гнів, ейфорія, дратівливість, зміна настрою та перепади настрою.
- (2) Включаючи пригнічений настрій, депресивні симптоми, плаксивість і депресію.
- (3) Включаючи збудження, тривожність, генералізований тривожний розлад і панічні атаки.
- (4) Включаючи емоційний розлад, емоційний стрес і плач.
- (5) Включаючи нічну пітливість, гіпергідроз і холодний піт.
- (6) Включаючи сухість шкіри, висип і набряк шкіри.
- (7) Включаючи дерматит та екзему.
- (8) Включаючи хлоазму та гіперпігментацію шкіри.

- (9) Включаючи аномальну кровотечу відміни, аменорею, порушення менструального циклу, нерегулярні менструації, олігоменорею та поліменорею.
- (10) Включаючи запах з вагіни, вульвовагінальний дискомфорт, вульвовагінальну сухість, вульвовагінальний біль, вульвовагінальний свербіж і вульвовагінальне відчуття печіння.
- (11) Включаючи ущільнення молочної залози та фіброзно-кістозну хворобу молочної залози.
- (12) Включаючи нездужання та зниження працездатності.

Опис окремих побічних реакцій

У жінок, які приймали КГК, спостерігався підвищений ризик розвитку артеріальних або венозних тромботичних/тромбоемболічних ускладнень, у тому числі інфаркту міокарда, інсульту, тразиторних ішемічних атак, венозного тромбозу та тромбоемболії легеневої артерії. Більш детальна інформація представлена у розділі «Особливості застосування».

Нижчезазначені серйозні побічні реакції були зареєстровані у жінок, які приймають КГК, що також описано в розділі «Особливості застосування»

- венозні тромбоемболічні розлади;
- артеріальні тромбоемболічні розлади;
- артеріальна гіпертензія;
- пухлини печінки;
- поява або загострення захворювань, зв'язок яких з прийомом КГК не з'ясований остаточно: хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, епілепсія, міома матки, порфірія, системний червоний вовчак, герпес вагітних, хорея Сіденгама, гемолітико-уремічний синдром, холестатична жовтяниця;
- хлоазма;
- гострі або хронічні порушення функції печінки, що можуть потребувати скасування застосування КГК до нормалізації показників функції печінки;
- екзогенні естрогени можуть спричиняти або посилити симптоми спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.

Частота діагностування раку молочної залози у жінок, які приймають КГК, дещо підвищена. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається зрідка, збільшення кількості випадків діагностування раку молочної залози у жінок, які застосовують нині або нещодавно застосовували КГК, є незначним щодо рівня загального ризику раку молочної залози. Взаємозв'язок із застосуванням КГК невідомий. Докладну інформацію див. у розділах

«Протипоказання» та «Особливості застосування».

Взаємодії

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: [https://aisf.dec.gov.ua/..](https://aisf.dec.gov.ua/)

Термін придатності

4 роки.

Умови зберігання

Цей лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Лікарські засоби, що містять дроспіренон, можуть становити небезпеку для навколишнього середовища. Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Упаковка

По 28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері (24 рожеві активні таблетки та 4 білі таблетки плацебо); по 1 або по 3, або по 6, або по 13 блістерів разом із картонним футляром для зберігання блістера та 1, 3, 6 або 13 самоклеючими тижневими календарями-стикерами у картонній коробці з маркуванням українською та англійською мовами.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Місцезнаходження виробника та адреса місця впровадження його діяльності.

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.