

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
02.08.2013 № 684
Реєстраційне посвідчення
№ UA/13152/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.02.2016 № 77

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

МІЛАНДА
(MILANDA)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить дроспіренону 3 мг та етинілестрадіолу 0,03 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; крохмаль прежелатинізований,; кросповідон, що містить пласдон XL-10 та пласдон XL; повідон; полісорбат 80; магнію стеарат;

плівкова оболонка: Опадрай II жовтий, що містить: спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол, тальк, заліза оксид жовтий (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевої сфери. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Код АТС G03AA10.

Клінічні характеристики.

Показання.

Пероральна контрацепція.

Запобігання вагітності, особливо у разі наявності гормонозалежної затримки рідини, що проявляється набряклістю та підвищенням маси тіла, а також при акне (вугровому висипанні) та надмірній жирності шкіри і волосся (себорей).

Протипоказання.

Препарат Міланда не слід застосовувати за наявності хоча б одного із нижчезазначених станів або захворювань. У разі, якщо будь-який із цих станів або захворювань виникає вперше під час застосування препарату, його прийом слід негайно припинити.

- Венозні або артеріальні тромботичні/тромбоемболійні явища (наприклад тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії, інфаркт міокарда) або цереброваскулярний розлад нині або в анамнезі.
- Наявність нині або в анамнезі продромальних симптомів тромбозу (наприклад транзиторне порушення мозкового кровообігу, стенокардія).
- Наявність тяжких або множинних факторів ризику розвитку венозного або артеріального тромбозу також може бути протипоказанням для застосування.
- Мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі.
- Цукровий діабет з ураженням судин.

- Тяжке захворювання печінки, поки показники функції печінки не повернулися в межі норми.
- Ниркова недостатність тяжкого ступеня або гостра ниркова недостатність.
- Наявність нині або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних).
- Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), що є залежними від статевих гормонів.
- Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.
- Відома чи підозрювана вагітність.
- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого із компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози.

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

Таблетки слід приймати щоденно згідно з порядком, зазначеним на блістері, приблизно в один і той самий час, запиваючи невеликою кількістю рідини. Препарат приймають по 1 таблетці на добу протягом 21 дня поспіль. Приймання таблеток з кожної наступної упаковки слід розпочинати після закінчення 7-денної перерви у застосуванні препарату, під час якої зазвичай настає менструальноподібна кровотеча. Як правило, вона починається на 2-3-й день після прийому останньої таблетки і може не закінчитися до початку застосування таблеток з наступної упаковки.

Початок застосування препарату Міланда

- Гормональні контрацептиви у попередній період (минулий місяць) не застосовувалися

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

- Перехід з іншого комбінованого орального контрацептиву (КОК), вагінального кільця або трансдермального пластиру

Багато розпочати застосування таблеток Міланда наступного дня після прийому останньої гормонвмісної таблетки попереднього КОК, але не пізніше наступного дня після перерви у застосуванні таблеток або після приймання таблеток плацебо попереднього КОК. У випадку застосування контрацептивного вагінального кільця або трансдермального пластиру слід розпочати приймати препарат Міланда у день видалення засобу, але не пізніше дня, коли необхідне наступне застосування цих препаратів.

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

Можна розпочати приймати препарат Міланда в будь-який день після припинення застосування «міні-пілі» (у випадку імпланту 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 приймання препарату.

- Після абортів в I триместрі вагітності

Можна розпочинати застосування препарату Міланда одразу ж. У такому випадку немає необхідності використовувати додаткові засоби контрацепції.

- Після пологів або абортів в II триместрі

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

Рекомендується розпочинати приймати препарат Міланда з 21-28-го дня після пологів або абортів в другому триместрі вагітності. При пізнішому початку застосування таблеток рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів приймання таблеток. Проте якщо статевий акт уже відбувся, то перед початком застосування препарату слід виключити можливу вагітність або дочекатися настання першої менструації.

Що робити у випадку пропуску прийому таблетки

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

Якщо запізнення прийому таблетки *перевищує 12 годин*, контрацептивний захист може знизитися. У такому разі можна керуватися двома основними правилами:

1. Перерва між прийомами таблеток ніколи не може становити більше ніж 7 днів.
2. Адекватне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається безперервним застосуванням таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього у повсякденному житті слід керуватися нижчезазначеними рекомендаціями:

– 1-й тиждень

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. Крім того, протягом наступних 7 днів 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 перерва у застосуванні препарату, тим більший ризик вагітності.

– 2-й тиждень

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. За умови правильного застосування таблеток протягом 7 днів перед пропуском немає необхідності використовувати додаткові протизаплідні засоби. В іншому разі або при пропуску більше ніж 1 таблетки рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом 7 днів.

– 3-й тиждень

Ризик зниження надійності зростає при наближенні перерви у застосуванні таблеток. Однак при дотриманні схеми приймання таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися одного з нижченаведених варіантів, то не виникне необхідності використання додаткових контрацептивних засобів за умови правильного застосування таблеток протягом 7 днів до пропуску. Якщо це не так, рекомендується дотримуватися першого з нижченаведених варіантів і використовувати додаткові застережні методи протягом наступних 7 днів.

1. Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. Таблетки з наступної упаковки слід приймати одразу ж після закінчення попередньої, тобто не повинно бути перерви між прийманням таблеток з різних упаковок. Малоімовірно, що у жінки почнеться менструальноподібна кровотеча до закінчення застосування таблеток з другої упаковки, хоча під час приймання таблеток може спостерігатися кровомазання або проривна кровотеча.
2. Можна також припинити застосування таблеток з поточної упаковки. В такому разі перерва між прийомами препарату повинна становити до 7 днів, включаючи дні пропуску таблеток; приймання таблеток слід почати з наступної упаковки.

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

Рекомендації у випадку розладів з боку травного тракту

У випадку тяжких розладів з боку травного тракту можливе неповне всмоктування препарату; у такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції. Якщо блювання почалось упродовж 3-4 годин після прийому таблетки Міланда, ця ситуація схожа на пропуск застосування препарату, тому дотримуйтеся інструкції для випадку пропуску прийому таблеток. При сильній діареї необхідно звернутися до лікаря.

Як змінити час настання менструації або як затримати менструацію

Щоб затримати менструацію, слід продовжувати приймати таблетки препарату Міланда із нової упаковки і не робити перерви у застосуванні препарату. За бажання термін приймання можна

продовжити аж до закінчення таблеток із другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або кровомазання. Зазвичай приймання препарату Міланда відновлюється після 7-денної перерви у застосуванні таблеток.

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

Побічні реакції.

Найбільш поширеними побічними реакціями при застосуванні препарату Міланда є нудота і болючість молочних залоз. Ці побічні реакції виникали у більше, ніж 6 % жінок, які приймають препарат.

Серйозними побічними реакціями є артеріальна і венозна тромбоемболія.

Частота побічних реакцій підсумована у таблиці нижче. У кожній колонці побічні реакції представлені у порядку зменшення тяжкості. Частота визначається як часті (від $\geq 1/100$ до $\leq 1/10$) і поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$). Інші побічні реакції, що спостерігалися тільки у постмаркетинговий період і частота яких не може бути оцінена, зазначені у колонці «Частота невідома».

Органи та системи	Часті (від $\geq 1/100$ до $\leq 1/10$)	Поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	Частота невідома
Психічні порушення	Зміни настрою, депресія/пригнічений настрій, зниження та відсутність лібідо		
Неврологічні розлади	Мігрень		
Судинні порушення		Венозна і артеріальна тромбоемболія	
Шлунково-кишкові розлади	Нудота		
Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини			Мультиформна еритема
Розлади репродуктивної системи та молочних залоз	Болючість молочних залоз, нерегулярні маткові кровотечі, кров'янисті виділення зі статевих органів		

Побічні реакції з дуже низькою частотою або із затримкою початку розвитку симптомів, які розглядаються як такі, що пов'язані з групою комбінованих оральних контрацептивів, зазначені нижче (див. також «Протипоказання», «Особливості застосування»)

Пухлини

- Частота випадків діагностики раку молочної залози незначно підвищена серед жінок, які приймають КОК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози є незначним на тлі загального ризику раку молочної залози. Причинний взаємозв'язок із застосуванням КОК не встановлений.
- Пухлини печінки (злоякісні і доброякісні)

Інші стани

- Вузликоса еритема.
- Жінки з гіпертригліцеридемією (підвищений ризик розвитку панкреатиту при застосуванні КОК).
- Артеріальна гіпертензія.
- Розвиток або загострення захворювань, для яких зв'язок із прийомом КОК не з'ясований остаточно: жовтяниця або свербіж, пов'язані з холестазом; утворення каменів у жовчному міхурі; порфірія; системний червоний вовчак, гемолітичний уремичний синдром; хорея Сиденхама; герпес вагітних; втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.
- У жінок зі спадковою схильністю до ангіоневротичного набряку екзогенні естрогени можуть викликати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.
- Порушення функції печінки.
- Зміни переносимості глюкози або вплив на периферичну інсулінорезистентність.
- Хвороба Крона, виразковий коліт.
- Хлоазма.
- Підвищена чутливість (у тому числі такі симптоми, як висипання, кропив'янка).

Передозування.

При застосуванні комбінованих пероральних контрацептивів можливі нудота, блювання або у молодих дівчат – піхвова кровотеча.

Лікування. Терапія симптоматична. Спеціального антидоту не існує.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний у період вагітності.

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

Наявні дані щодо застосування препарату у період вагітності занадто обмежені для того, щоб зробити висновки стосовно негативного впливу препарату Міланда на перебіг вагітності, здоров'я плода та новонародженого. На даний час ще немає жодних відповідних епідеміологічних даних.

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

Діти.

Препарат показаний для застосування тільки після настання першої менструації.

Особливості застосування.

Циркуляторні порушення

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

Ризик виникнення венозної тромбоемболії є найвищим протягом першого року застосування КОК. Такий підвищений ризик існує після початку застосування КОК або відновлення застосування (після 4-тижневої або більшої перерви у прийманні таблеток) того самого або іншого

перорального контрацептиву. Дані досліджень свідчать, що цей підвищений ризик зберігається переважно упродовж перших 3 місяців.

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

ВТЕ може загрожувати життю або призводити до летального наслідку (у 1-2 % випадків ВТЕ).

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

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

Симптомами тромбозу глибоких вен можуть бути: односторонній набряк ноги або ділянки уздовж вени на нозі; біль або підвищена чутливість у нозі, що може відчуватися тільки при стоянні або ходьбі, відчуття жару в ураженій нозі; почервоніння або зміна кольору шкіри на нозі.

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

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

Симптомами інфаркту міокарда можуть бути: біль, дискомфорт, відчуття стиснення, тяжкість у грудях, руці або нижче груднини; дискомфортне відчуття, що віддає у спину, щелепу, горло, руку, шлунок; відчуття переповнення шлунка, порушення травлення або ядуха; посилене потовиділення, нудота, блювання або запаморочення; надзвичайна слабкість, тривожний стан або задишка; швидке або нерегулярне серцебиття.

Артеріальні тромбоемболічні явища можуть загрожувати життю або призводити до летального наслідку.

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

- вік;
- ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м²);
- ускладнений сімейний анамнез (наприклад випадки венозної або артеріальної тромбоемболії у братів чи сестер або батьків у відносно молодому віці). Якщо існує або є підозра на спадкову схильність, рекомендується звернутися за консультацією до лікаря перед початком застосування будь-якого КОК;
- тривала іммобілізація, радикальні хірургічні втручання, будь-які хірургічні операції на нижніх кінцівках, значні травми. У цих випадках рекомендується припинити застосування КОК (при планових операціях – щонайменше за 4 тижні до їх проведення) і не починати знову його приймати раніше ніж через 2 тижні після повного відновлення рухливості;
- паління (при інтенсивному палінні ризик зростає з віком). *При застосуванні КОК варто припинити паління, особливо якщо вік перевищує 35 років*);
- дисліпопротеїнемія;
- артеріальна гіпертензія;
- мігрень;
- захворювання клапанів серця;
- фібриляція передсердь.

Немає єдиної думки щодо можливої ролі варикозного ураження вен і поверхневого тромбофлебіту у розвитку венозної тромбоемболії.

Необхідно брати до уваги підвищення ризику розвитку тромбоемболії у післяпологовому періоді. До інших захворювань, які можуть бути асоційовані з циркуляторними розладами, належать: цукровий діабет; системний червоний вовчак; гемолітичний уремічний синдром; хронічні запальні захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія. Підвищення частоти випадків виникнення мігрені або її посилення під час застосування КОК (що може бути передвісником порушення мозкового кровообігу) може потребувати термінового припинення застосування КОК.

Біохімічні показники, що можуть бути характерними при спадковій або набутій схильності до венозних або артеріальних тромбозів, включають: резистентність до активованого протеїну С (АРС), гіпергомоцистеїнемію, дефіцит антитромбіну III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S, антифосфоліпідні антитіла (антикардіоліпінові антитіла), вовчаковий антикоагулянт.

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

Пухлини

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

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

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

Злоякісні новоутворення можуть бути небезпечними для життя та призводити до летального наслідку.

Інші стани

У пацієток з нирковою недостатністю може бути обмеженою здатність до виведення калію. У ході дослідження було виявлено, що прийом дроспіренону не впливає на концентрацію калію в сироватці у пацієток з нирковою недостатністю легкого і середнього ступеня тяжкості. Ризик розвитку гіперкаліємії теоретично можливий тільки у пацієток з нирковою недостатністю, в яких концентрація калію в сироватці крові до лікування знаходилася у верхніх межах контрольного діапазону і які додатково приймають калійзберігаючі препарати.

Жінки з гіпертригліцеридемією або сімейним анамнезом щодо цього порушення становлять групу ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КОК.

Хоча повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які приймають КОК, клінічно значуще підвищення артеріального тиску є рідкісним явищем. Проте якщо тривала клінічно виражена артеріальна гіпертензія виникає під час застосування КОК, то

буде слушним відмінити КОК та лікувати гіпертензію. Якщо це доцільно, застосування КОК може бути відновлено після досягнення нормотонії за допомогою антигіпертензивної терапії.

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

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

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

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

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

Препарат містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Медичне обстеження

Перед початком або відновленням приймання препарату Міланда рекомендується зібрати повний медичний анамнез та пройти повне медичне обстеження. При застосуванні КОК слід проходити періодичні обстеження. Проведення таких періодичних обстежень є важливим, оскільки стани, зазначені в розділі «Протипоказання» (наприклад транзиторна ішемічна атака) або фактори ризику (наприклад сімейний анамнез відносно венозного або артеріального тромбозу) можуть вперше виникнути вже під час застосування КОК.

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

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

Зниження ефективності

Ефективність комбінованих пероральних контрацептивів може знижуватись у випадку пропуску прийому таблетки, розладів шлунково-кишкового тракту або застосування інших лікарських засобів.

Контроль циклу

При прийманні пероральних контрацептивів можуть спостерігатися міжменструальні кров'яністі виділення (кровомазання або проривні кровотечі), особливо протягом перших кількох місяців. Нерегулярні піхвові кров'яністі виділення зазвичай припиняються у міру адаптації організму до препарату (зазвичай після 3 циклів приймання таблеток).

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

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

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

Не проводили досліджень щодо впливу на здатність керувати автотранспортом або механізмами. У жінок, які приймають комбіновані оральні контрацептиви, не повідомлялося про вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

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

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

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

Основні метаболіти дроспіренону в плазмі крові утворюються без залучення системи цитохрому P450. Інгібітори цієї ферментної системи не впливають на метаболізм дроспіренону.

Міланда може вплинути на метаболізм інших лікарських засобів. Відповідно, концентрація в плазмі та тканинах може збільшуватися (наприклад циклоспорину) або зменшуватися (ламотриджину).

На підставі досліджень інгібування *in vitro* та досліджень взаємодії *in vivo* у жінок-добровольців, які застосовували омепразол, симвастатин та мідазолам як субстрати-маркери, встановлено, що взаємодія дроспіренону в дозі 3 мг з метаболізмом інших препаратів є малоімовірною.

Інші форми взаємодії

При одночасному застосуванні Міланди з препаратами, що здатні підвищувати рівень калію в сироватці, теоретично можливим є його підвищення. Такі препарати включають антагоністи рецепторів ангіотензину II, калійзберігаючі діуретики та антагоністи альдостерону. Проте в ході досліджень взаємодії дроспіренону (в комбінації з естрадіолом) з інгібіторами АПФ або індометацином не спостерігалось жодної клінічно або статистично достовірної різниці концентрації калію в сироватці.

Лабораторні аналізи

Застосування контрацептивних стероїдів може впливати на результати певних лабораторних аналізів. Дроспіренон спричиняє збільшення активності реніну та альдостерону в плазмі, що індукується його помірною антимінералокортикоїдною активністю.

Фармакологічні властивості.

Фармокодинаміка. Протизаплідна дія комбінованих оральних контрацептивів (КОК) базується на взаємодії різних чинників, найважливішими з яких є пригнічення овуляції і зміни цервікальної секреції.

Окрім захисту від вагітності, КОК мають ще низку позитивних властивостей, які слід враховувати при виборі методу контролю народжуваності. Цикл стає регулярнішим, менструація менш

болючою, а кровотеча зменшується. Останнє може знизити частоту виникнення залізодефіцитної анемії.

Крім контрацептивних, дроспіренон має й інші властивості, зокрема антимінералокортикоїдну активність, за рахунок якої попереджується підвищення маси тіла та інші симптоми, пов'язані із затримкою рідини. Він протидіє затримці натрію, що обумовлена естрогенами, забезпечуючи дуже добру переносимість та поліпшення стану при передменструальному синдромі. У комбінації з етинілестрадіолом дроспіренон виявляє позитивний вплив на ліпідний профіль, підвищуючи вміст ліпопротеїнів високої щільності. Дроспіренон чинить антиандрогенну дію, що виявляється позитивним впливом на шкіру, зменшенням проявів акне та вироблення шкірного сала. Також дроспіренон не протидіє обумовленому етинілестрадіолом збільшенню рівня глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), а це корисно для зв'язування та інактивації ендогенних андрогенів.

Дроспіренон не виявляє ніякої андрогенної, естрогенної, глюкокортикоїдної та антиглюкокортикоїдної активності. Це в комбінації з антимінералокортикоїдними та антиандрогенними властивостями вказує на подібність фармакологічного та біохімічного профілю дроспіренону з натуральним гормоном прогестерону. Крім цього, існують докази зниження ризику раку ендометрія та яєчників при застосуванні КОК.

Доведено, що при застосуванні високодозованих КОК (50 мкг етинілестрадіолу) знижується ризик виникнення кіст яєчників, запальних захворювань тазових органів, доброякісних захворювань молочної залози та позаматкової вагітності. Чи стосується це низькодозованих КОК, остаточно не встановлено.

Доклінічні дані з безпеки.

Дані доклінічних досліджень не вказують на існування особливого ризику для людського організму на підставі стандартних досліджень токсичності при повторному застосуванні, генотоксичності, канцерогенності та репродуктивної токсичності. Проте слід брати до уваги, що статеві стероїди можуть сприяти росту певних гормонозалежних тканин та пухлин.

Фармакокінетика.

Дроспіренон

Перорально прийнятий дроспіренон швидко і повністю всмоктується. Пікова концентрація у сироватці крові, що становить 37 нг/мл, досягається приблизно через 1-2 години після одноразового перорального прийому. Біодоступність дорівнює приблизно 76-85 %. Одночасний прийом їжі не впливає на біодоступність.

Етинілестрадіол

При пероральному введенні етинілестрадіол швидко і повністю всмоктується. Пікова сироваткова концентрація, що дорівнює 54-100 пкг/мл, досягається протягом 1-2 годин.

Етинілестрадіол не виводиться у незміненому вигляді. Метаболіти етинілестрадіолу виводяться з сечею та жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення метаболітів становить майже 1 день.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: плоскі, круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

21 таблетка у блістері з календарною шкалою. 1 блістер у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник.

Алвоген ІПКo С.ар.л.

Місцезнаходження.

5, Руе Хайєнхафф, L-1736, Зеннінгерберг, Люксембург.

Виробник.

Лабораторіос Леон Фарма С.А.

Місцезнаходження.

С/Ла Валліна с/н, Полігоно Індастріал Наватеджера, Віллаквілаамбре, 24008-Леон, Іспанія.

Дата останнього перегляду. 09.02.2016