

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІБЕРАТТІ®

Склад:

діючі речовини: етинілестрадіол, дроспіренон;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою (рожева) містить: етинілестрадіолу 0,02 мг, дроспіренону 3 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, прежелатиновий крохмаль (кукурудзяний), повідон К-30, кроскармелоза натрію, полісорбат 80, магнію стеарат, *оболонка:* opadry® II рожевий (спирт полівініловий частково гідрогенізований, титану діоксид (E 171), макрогол 3350, тальк (E 553b), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид чорний (E 172)).

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, плацебо (біла) містить: лактозу безводну, повідон К-30, магнію стеарат, *оболонка:* opadry® II білий (спирт полівініловий частково гідрогенізований, титану діоксид (E171), макрогол 3350, тальк (E553b)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі рожеві таблетки, вкриті плівковою оболонкою, без гравірування; *плацебо:* круглі білі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, без гравірування.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Протизаплідна дія комбінованих пероральних контрацептивів (КПК) базується на взаємодії різних чинників, найважливішими серед яких є пригнічення овуляції і зміна цервікальної секреції.

Окрім запобігання вагітності, КПК мають ще низку позитивних ефектів, котрі враховуються при виборі методу контролю народжуваності. Менструальний цикл стає регулярним, менструація - менш болючою, а кровотеча зменшується. Це знижує частоту виникнення залізодефіцитної анемії.

Дроспіренон, крім контрацептивних, має додаткові властивості, зокрема антимінералокортикоїдну активність, яка запобігає підвищенню маси тіла та запобігає симптомам, пов'язаним із затримкою рідини. Він протидіє затримці натрію, що обумовлена естрогенами, забезпечуючи дуже добру переносимість та позитивні ефекти при передменструальному синдромі (ПМС). Застосування лікарського вивчалось у зв'язку з передменструальним дисфоричним розладом (ПМДР). ПМДР є тяжкою формою ПМС. У 3 фазі двох плацебо-контрольованих досліджень за участю 500 жінок препарат показав клінічну ефективність щодо мінімізації симптомів ПМДР. У комбінації з етинілестрадіолом дроспіренон виявляє позитивний вплив на ліпідний профіль, підвищуючи вміст ліпопротеїдів високої щільності. Дроспіренон чинить антиандрогенну дію, що виявляється позитивним впливом на шкіру, зменшенням вираженості акне та продукування шкірного сала. Також дроспіренон не протидіє обумовленому етинілестрадіолом збільшенню рівня глобуліну, який зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), що є корисним для зв'язування та інактивації ендогенних андрогенів.

У двох багатоцентрових, подвійних сліпих, рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідженнях ефективності та безпечності застосування лікарського засобу при терапії *acne vulgaris* середньої тяжкості препарат продемонстрував клінічно та статистично значущий ефект як щодо первинних показників ефективності лікування (кількість запальних та незапальних елементів, загальна кількість висипань (елементів), кількість та відсоток жінок з «чистою» та «майже чистою» шкірою, які оцінювалися за шкалою ISGA, так і більшості вторинних показників.

Дроспіренон не має андрогенної, естрогенної, глюкокортикоїдної та антиглюкортикоїдної активності, що в комбінації з антимінералокортикоїдними та антиандрогенними властивостями вказує на подібність фармакологічного та біохімічного профілю дроспіренону до натурального гормону прогестерону. Існують докази зниження ризику раку ендометрія та яєчників при застосуванні КПК. Доведено, що при застосуванні високодозованих КПК

(50 мкг етинілестрадіолу) знижується ризик виникнення кіст яєчників, запальних захворювань тазових органів, доброякісних захворювань молочних залоз та позаматкової вагітності. Чи стосується це низькодозованих КПК, остаточно не встановлено.

Не виявлено особливого ризику для людського організму під час проведення стандартних досліджень токсичності КПК при багаторазовому їх прийманні, генотоксичності, канцерогенної дії та токсичності при репродукції. Проте слід враховувати, що статеві стероїди можуть сприяти росту певних гормонозалежних тканин та пухлин, що існували до цього.

Фармакокінетика.

Дроспіренон

Всмоктування

Перорально прийнятий дроспіренон швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація у сироватці, що становить 35 нг/мл, досягається приблизно через 1 - 2 години після одноразового перорального приймання. Біодоступність становить 76 - 85 %. Одночасне вживання їжі не впливає на біодоступність.

Розподіл

Після перорального застосування рівень дроспіренону в крові знижується в дві фази з періодом напіввиведення $1,6 \pm 0,7$ години та $27,0 \pm 7,5$ год. відповідно.

Дроспіренон зв'язується із сироватковим альбуміном, при цьому не з'єднуючись із ГЗСС, та кортикоїдозв'язуючим глобуліном. Тільки 3 - 5 % його загальної кількості в сироватці присутні у вільному стані. Спричинене етинілестрадіолом підвищення ГЗСС не впливає на зв'язування дроспіренону з протеїнами сироватки. Середній об'єм розподілу дроспіренону становить $3,7 \pm 1,2$ л/кг.

Метаболізм

Дроспіренон повністю метаболізується після перорального застосування. Головними метаболітами в плазмі є кислотні форми дроспіренону, що утворюються при відкритті лактонового кільця, та 4,5-дигідро-дроспіренон-3-сульфат, ці метаболіти формуються без залучення системи P450.

У незначній кількості дроспіренон метаболізується цитохромом P450 3A4 та продемонстрував здатність інгібувати цей фермент, а також цитохром P450 1A1, цитохром P450 2C9 і цитохром P450 2C19 *in vitro*.

Виведення з організму

Швидкість метаболічного кліренсу дроспіренону із сироватки становить приблизно $1,5 \pm 0,2$ мл/хв/кг. Дроспіренон виділяється у незмінній формі тільки у дуже незначній кількості. Метаболіти виділяються із сечею та калом у співвідношенні від 1,2 до 1,4. Період напіввиведення метаболітів із сечею та калом становить приблизно 40 годин.

Стан рівноваги

Упродовж циклу застосування максимальна рівноважна концентрація дроспіренону в сироватці, що становить приблизно 60 нг/мл, досягається між 7-м та 14-м днем приймання. Рівні дроспіренону у крові збільшувалися в 2 - 3 рази як наслідок співвідношення термінального періоду напіввиведення та інтервалу дозування. Подальше збільшення рівня дроспіренону після терапії спостерігалася між циклами 1 і 6, проте після цього не відзначалося подальшо.

Окремі групи пацієнток

Жінки із порушенням функції нирок

Рівноважна концентрація дроспіренону в сироватці у жінок з нирковою недостатністю легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 50 - 80 мл/хв) була порівнянною із такою жінок із нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну більше 80 мл/хв). Рівень дроспіренону в сироватці був у середньому на 37 % вищим у жінок із нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30 - 50 мл/хв) порівняно з цим показником у жінок із нормальною функцією нирок. Застосування дроспіренону продемонструвало добру переносимість у всіх групах пацієнток. Показано, що приймання дроспіренону не має клінічно значущого ефекту на концентрацію калію в сироватці.

Жінки з порушенням функції печінки

У жінок із печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (клас В за Чайлдом - П'ю) залежність середньої концентрації дроспіренону в сироватці від часу була порівнянною із цим показником у жінок із нормальною функцією печінки упродовж фаз всмоктування/розподілу зі схожими значеннями C_{max} . Зниження концентрації дроспіренону в сироватці під час термінальної фази розподілу була приблизно у 1,8 разу більшою у добровольців із печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості, ніж у добровольців із нормальною функцією печінки. У добровольців із печінковою недостатністю середнього ступеня спостерігалось приблизно 50 % зниження уявного кліренсу при пероральному застосуванні порівняно із цим показником у жінок із нормальною функцією печінки. Зазначене зменшення кліренсу не спричинило будь-якої різниці в концентраціях калію в крові між двома групами добровольців. Навіть за наявності діабету та при одночасному лікуванні спіронолактоном (два фактори, що зумовлюють схильність до гіперкаліємії) не спостерігалось зростання концентрації калію у сироватці вище верхньої межі нормального діапазону. Можна зробити висновок, що дроспіренон добре переноситься пацієнтками із печінковою недостатністю легкого або середнього ступеня (клас В за Чайлдом - П'ю).

Етнічні групи

Вплив етнічних факторів на фармаїнетику дроспіренону та етинілестрадіолу вивчався після одноразового та повторного щоденного прийому молодими здоровими жінками білої та азіатської раси. Результати показали, що етнічні відмінності не чинили клінічно вагомого впливу на фармаїнетичні властивості дроспіренону та етинілестрадіолу.

Етинілестрадіол

Всмоктування

При пероральному застосуванні етинілестрадіол швидко і повністю всмоктується. Максимальна сироваткова концентрація, що дорівнює 88 - 100 пкг/мл, досягається протягом 1 - 2 годин після одноразового перорального приймання. Абсолютна біодоступність внаслідок пресистемної кон'югації і метаболізму при першому проходженні через печінку становить приблизно 60 %. Одночасне вживання їжі зменшує біодоступність етинілестрадіолу приблизно у 25 % досліджуваних.

Розподіл

Рівні етинілестрадіолу у сироватці зменшуються двофазно, термінальна фаза характеризується періодом напіввиведення, що приблизно дорівнює

24 години. Етинілестрадіол міцно, проте неспецифічно, зв'язується з альбумінами сироватки (приблизно 98,5 %) та індукує збільшення концентрації ГЗСС у сироватці. Уявний об'єм розподілу дорівнює приблизно 5 л/кг.

Метаболізм

Етинілестрадіол метаболізується, головним чином, шляхом гідроксильовання ароматичного кільця з утворенням широкого спектра гідроксильованих та метильованих метаболітів, які присутні у вільному стані та як кон'югати з глюкуронідами та сульфатами. Метаболічний кліренс етинілестрадіолу становить приблизно 5 мл/хв/кг.

Виведення з організму

Етинілестрадіол практично не виводиться у незмінній формі. Метаболіти етинілестрадіолу виводяться із сечею та жовчу у співвідношенні 4 : 6. Період напіввиведення метаболітів становить майже 1 добу.

Стан рівноваги

Стан рівноваги досягається у другій половині циклу застосування, коли концентрація етинілестрадіолу в сироватці збільшується в 1,4 - 2,1 разу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Пероральна контрацепція (особливо підходить для жінок з гормонозалежною затримкою рідини та пов'язаними з нею симптомами); лікування нетяжкої форми вугрів звичайних у жінок, які обрали пероральну контрацепцію для запобігання вагітності; лікування симптомів передменструального дисфоричного розладу (ПМДР) у жінок, які обрали пероральну контрацепцію для запобігання вагітності.

Протипоказання.

Лікарський засіб Лібератті® 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 прояви (наприклад тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії, інфаркт міокарда) або церебро-васкулярний розлад нині або в анамнезі.
- Наявність нині або в анамнезі продромальних симптомів тромбозу (наприклад транзиторне порушення мозкового кровообігу, стенокардія).
- Наявність тяжких або множинних факторів ризику розвитку венозного або артеріального тромбозу.
- Мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі.
- Цукровий діабет з ураженням судин.
- Тяжке захворювання печінки, поки показники функції печінки не повернулися в межі норми.
- 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 з компонентів препарату.

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 КПК або обрати інший метод контрацепції. При лікуванні препаратами, що індукують мікосомальні 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 фенітоїн, барбітурати, примідон, карбамазепін, рифампіцин і, можливо, також окскарбазепін, топірамат, фельбамат, гризеофульвін та лікарські засоби, що містять звіробій).

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

Результати деяких клінічних досліджень дають можливість припустити, що enteroгепатична циркуляція естрогенів може знижуватися при прийманні певних антибіотиків, що можуть знижувати концентрацію етинілестрадіолу (наприклад антибіотики 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.

Лібератті® може вплинути на метаболізм інших лікарських засобів. Відповідно, концентрація в плазмі та тканинах може збільшуватися (наприклад циклоспорин) або зменшуватися (наприклад ламотриджин).

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 Лібератті® з препаратами, що здатні підвищувати рівень калію в сироватці, теоретично можливим є його підвищення.

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.

Особливості застосування.

Циркуляторні порушення

На підставі результатів епідеміологічних досліджень припускається існування зв'язку між застосуванням КПК 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 КПК. Такий підвищений ризик існує після початку застосування КПК або відновлення застосування (після 4-тижневого або більшого проміжку у прийманні таблеток) того самого або іншого перорального контрацептиву. Дані на підставі великого проспективного дослідження 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, які їх ніколи не застосовували, і залишається нижчим, ніж ризик, асоційований з вагітністю і пологами. ВТЕ може загрожувати життю або призводити до летальних наслідків (у 1-2 % випадків ВТЕ).

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

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 КПК.

Симптомами тромбозу глибоких вен можуть бути: односторонній набряк ноги або ділянки уздовж вени на нозі; біль або підвищення чутливості 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 однобічне; 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 із судомами або без них. Інші симптоми оклюзії судин можуть включати: раптовий біль, набряк або легке посиніння кінцівок; "гострий" живіт.

Симптомами інфаркту міокарда можуть бути: біль, дискомфорт, відчуття стиснення, важкість, відчуття стиснення або важкості у грудях, руці або нижче груднини; дискомфортне відчуття, що віддає у спину, щелепу, горло, руку, шлунок; відчуття переповнення шлунка, нетравлення їжі 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 летальних наслідків.

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 КПК;
- тривала іммобілізація, радикальні хірургічні втручання, будь-які хірургічні операції на нижніх кінцівках, значні травми. У цих випадках рекомендується припинити застосування КПК (при плановій операції щонайменше за 4 тижні до її проведення) і відновити його прийом можна не раніше ніж через 2 тижнів після повного відновлення рухливості;
- паління (при інтенсивному палінні з віком ризик зростає). При застосуванні КПК варто припинити паління, особливо якщо вік перевищує 35 років);

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

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

Необхідно враховувати підвищення ризику розвитку тромбоемболії у післяпологовий період.

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 серпоподібно-клітинна анемія.

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

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 КПК (< 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 КПК, проте 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 результатів 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику ($BP = 1,24$) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КПК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після закінчення застосування КПК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, що застосовують нині або нещодавно застосовували КПК, 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 КПК, так і біологічною дією КПК або поєднанням обох факторів. Відмічено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які коли-небудь приймали КПК, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не приймав КПК.

У поодиноких випадках у жінок, які застосовують КПК, 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, виявлення збільшення печінки або ознак внутрішньочеревної кровотечі при диференційній діагностиці слід враховувати можливість наявності пухлини печінки при застосуванні КПК.

Злоякісні новоутворення можуть призводити до летальних наслідків.

Інші стани

У пацієток з нирковою недостатністю може бути обмеженою здатність до виведення калію. У ході клінічного 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 до лікування знаходилася у верхніх межах контрольного діапазону і які додатково приймають калійзберігаючі препарати.

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

Хоча повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які приймають КПК, клінічно значуще підвищення

артеріального тиску є рідкісним явищем. Проте якщо тривала клінічно виражена артеріальна гіпертензія виникає під час застосування КПК, то буде слушним відмінити КПК та лікувати артеріальну гіпертензію. Якщо це доцільно, застосування КПК може бути відновлено після досягнення нормотонії за допомогою антигіпертензивної терапії.

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

При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може виникнути необхідність припинити приймання КПК, 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 КПК слід припинити.

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

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

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 КПК.

Кожна таблетка з діючими речовинами містить 44 мг лактози моногідрату. За наявності рідкісних спадкових захворювань непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або мальабсорбції глюкози-галактози рекомендується враховувати цю кількість лактози.

Медичне обстеження

Перед початком або відновленням приймання препарату Лібератті® рекомендується зібрати повний медичний анамнез та зробити повне медичне обстеження. При застосуванні КПК слід проходити періодичні обстеження. Проведення таких періодичних обстежень є важливим, оскільки стани, зазначені в розділі «Протипоказання» (наприклад,

транзиторна ішемічна атака і тощо.) або фактори ризику (наприклад сімейний анамнез відносно венозного або артеріального тромбозу) можуть вперше виникнути вже під час застосування КПК.

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.

Лібератті® 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 разі 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, повинні розглянутися 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 прийомі препарату. У випадку приймання КПК відповідно до вказівок вагітність малоімовірна. Проте, якщо прийом контрацептиву відбувався нерегулярно або якщо менструальноподібні кровотечі відсутні протягом двох циклів перед продовженням застосування КПК, необхідно виключити вагітність.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Препарат протипоказаний до застосування у період вагітності. У разі виникнення вагітності під час застосування лікарського засобу Лібератті® його прийом необхідно припинити негайно. Проте результати епідеміологічних досліджень не вказують на підвищення ризику появи вроджених вад у дітей, матері яких приймали КПК до вагітності, так само, як і на існування тератогенної дії при ненавмисному прийомі КПК протягом вагітності.

Дослідження на тваринах показали наявність небажаних ефектів протягом вагітності та лактації (див. розділ «Фармакологічні властивості»). На основі цих досліджень на тваринах не можна виключати небажані ефекти внаслідок гормональної дії діючих речовин. Однак загальний досвід застосування КПК під час вагітності не свідчить про існуючий небажаний вплив у людини.

Наявні дані щодо прийому препарату під час вагітності занадто обмежені для того, щоб зробити висновки стосовно негативного впливу лікарського засобу Лібератті® на перебіг вагітності, здоров'я плода та новонародженого. На даний час немає жодних відповідних епідеміологічних даних.

При відновленні застосування Лібератті® слід враховувати підвищення ризику розвитку ВТЕ у післяпологовому періоді (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Годування груддю.

КПК можуть впливати на годування груддю, оскільки під їх впливом може зменшуватись кількість грудного молока, а також змінюватись його склад. Зважаючи на це, КПК не рекомендується приймати в період годування груддю. Невеликі кількості контрацептивних стероїдів та/або їх метаболіти можуть проникати у грудне молоко під час застосування КПК. Ці кількості можуть вплинути на дитину.

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

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

Спосіб застосування та дози.

При правильному застосуванні комбінованих пероральних контрацептивів (КПК) ризик настання вагітності становить приблизно 1 % на рік. У разі пропуску прийому таблеток або у разі їх неправильного застосування ризик настання вагітності 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 28 днів поспіль. Приймання таблеток з кожної наступної упаковки слід розпочинати на наступний день після закінчення попередньої упаковки.

До комплекту упаковки входить тримач для блістеру, в який можна покласти блістер, коли його необхідно взяти з собою та календарна шкала.

Блістер містить 24 таблетки з діючими речовинами (рожеві таблетки) та 4 таблетки плацебо (білі таблетки), що не містять діючих речовин.

Початок застосування препарату Лібератті®:

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

- *Перехід з іншого комбінованого перорального контрацептиву (КПК), вагінального кільця або трансдермального пластиру:*

Бажано розпочати приймання таблеток Лібератті® наступного дня після приймання останньої гормонівмісної таблетки попереднього КПК, але не пізніше наступного дня після перерви у прийманні таблеток або після приймання таблеток плацебо попереднього КПК. У разі застосування контрацептивного вагінального кільця або трансдермального пластиру слід розпочати приймати Лібератті® 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 приймання Лібератті® у будь-який день після припинення приймання «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 аборту в першому триместрі вагітності:*

можна починати прийом Лібератті® одразу ж. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

- *Після пологів або аборту в другому триместрі:*

у випадку годування груддю див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю». Рекомендується розпочинати приймання Лібератті® з 21-28-го дня після пологів або аборту в другому триместрі вагітності. При пізнішому початку приймання 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 разі пропуску приймання таблетки

Пропуском у прийманні таблеток плацебо можна знехтувати. Проте їх слід вилучити з упаковки, щоб уникнути ненавмисного подовження фази застосування плацебо. Нижчезазначені вказівки стосуються тільки пропуску прийому рожевих таблеток, що містять діючі речовини.

Якщо запізнення в прийманні рожевої таблетки не перевищує 24 години, протизаплідна 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 прийманням рожевої таблетки перевищує 24 години, контрацептивний захист може знизитися. У такому разі слід керуватися двома основними правилами:

1. Перерва у прийманні таблеток ніколи не повинна перевищувати 4 дні.
2. Адекватне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається безперервним прийманням таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього у повсякденному житті потрібно керуватися нижчезазначеними рекомендаціями:

- День 1-7

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 прийомів таблеток пропущено і чим ближчий період застосування таблеток плацебо, тим більший ризик вагітності.

- День 8-14

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. За умови, що жінка правильно приймала таблетки протягом 7 днів перед пропуском, немає необхідності використовувати додаткові протизаплідні засоби. Якщо це не так або пропущено більше ніж однієї таблетки, рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом 7 днів.

- День 15-24

Ризик настання вагітності при наближенні періоду застосування таблеток плацебо. Однак, при дотриманні схеми приймання таблеток, можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися однієї з нижченаведених рекомендацій, то не виникне необхідності використовувати додаткові контрацептивні засоби за умови правильного приймання таблеток протягом 7 днів до пропуску. Якщо це не так, рекомендується дотримуватися першої з нижченаведених рекомендацій і використовувати додаткові контрацептивні засоби 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 до закінчення застосування таблеток рожевого кольору з діючими речовинами. 4 таблетки плацебо приймати не потрібно. Таблетки з наступної упаковки слід почати приймати одразу ж після застосування останньої рожевої таблетки. Малоімовірно, що менструальноподібна кровотеча почнеться до закінчення приймання всіх рожевих таблеток з другої упаковки, хоча під час приймання таблеток можуть спостерігатися кровомазання або проривна кровотеча.
2. Можна також припинити приймання таблеток з поточної упаковки. В такому разі перерва у прийманні препарату повинна становити 4 дні, включаючи дні пропуску таблеток; приймання таблеток слід почати з наступної упаковки.

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

Рекомендації на випадок розладів з боку шлунково-кишкового тракту

У випадку тяжких розладів з боку шлунково-кишкового тракту можливе неповне всмоктування препарату. У такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції. Якщо блювання почалось упродовж 3 - 4 годин після приймання таблетки Лібератті[®], слід дотримуватись рекомендацій як у випадку пропуску таблеток.

Як змінити час настання менструації або затримати менструацію

Щоб затримати менструацію, слід продовжувати приймати таблетки з діючими речовинами (рожеві) препарату Лібератті[®] із нової упаковки і не робити перерви у прийманні гормональних таблеток препарату. Якщо є бажання термін приймання можна продовжити аж до закінчення рожевих таблеток із другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або кровомазання. Зазвичай приймання препарату Лібератті[®] відновлюють після приймання таблеток плацебо, що не містять гормони.

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

Пацієнти похилого віку

Лібератті[®] не показаний після настання менопаузи.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Лібератті[®] протипоказаний жінкам із захворюваннями печінки тяжкого ступеня.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Лібератті® протипоказаний жінкам з тяжкою нирковою недостатністю або гострою нирковою недостатністю.

Діти. Цей лікарський засіб показаний для застосування за призначенням лікаря тільки після настання сталих менструацій.

Передозування.

Дотепер немає жодних даних клінічних досліджень щодо передозування таблетками препарату Лібератті®. Як свідчить досвід застосування комбінованих пероральних контрацептивів при передозуванні може спостерігатися нудота, блювання, у молодих дівчат - піхвова кровотеча. Спеціального антидоту не існує, лікування повинно бути симптоматичним.

Побічні реакції.

Найбільш поширеними побічними реакціями при застосуванні Лібератті® для запобігання вагітності та для лікування акне помірного ступеня є нудота, болючість молочних залоз, маткові та вагінальні кровотечі. Ці побічні реакції виникали більше ніж у

3 % пацієнтів. Найпоширенішими побічними реакціями при застосуванні препарату Лібератті® для лікування предменструального дисфоричного синдрому є нудота, болючість молочних залоз та непланові маткові кровотечі. Ці побічні реакції виникали більше ніж у 10 % пацієнтів.

Серйозними побічними реакціями є артеріальна і венозна тромбоемболія.

Частота побічних реакцій, про які повідомлялося у ході клінічних досліджень препарату в якості перорального контрацептиву та в якості лікування акне помірного ступеня жінок, які обрали пероральну контрацепцію (N=3565), а також для усунення симптомів ПМДР у жінок, які обрали пероральну контрацепцію (N=289), підсумована у таблиці нижче. У кожній колонці побічні реакції представлені у порядку зменшення тяжкості. Частота визначається як: часті ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) 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 в колонці «Частота невідома».

Органи та системи	Часті ($\geq 1/100$)	Нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Поодинокі ($< 1/1000$)	Частота невідома
Психічні розлади	Зміни настрою Депресія/пригнічений настрій	Зниження і втрата лібідо		
Нервова система	Мігрень			
Судинні порушення			Венозні та артеріальні тромбоемболічні порушення* (оклюзія периферичних глибоких вен, тромбоз і емболія/оклюзія легневих судин, тромбоз, емболія та інфаркт, інфаркт міокарда/церебральний інфаркт та інсульт, не визначений як геморагічний)	

Шлунково-кишковий тракт	Нудота			
Шкіра та підшкірна клітковина				Мультиформна еритема
Репродуктивна система та молочні залози	Болючість молочних залоз, нерегулярні маткові кровотечі, кров'янисті виділення зі статевих органів			

* Частоту оцінено на підставі епідеміологічних досліджень, що включали групу комбінованих пероральних контрацептивів. Частота знаходиться на межі як «дуже рідкісні».

Про венозні та артеріальні тромбоемболічні явища та мігрені див. також у розділі «Протипоказання», «Особливості застосування».

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

Пухлини

- **Серед жінок, які приймають КПК, частота випадків діагностики раку молочної залози дуже незначно підвищена. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози є незначним на тлі рівня ризику раку молочної залози в загальній популяції. Причинний взаємозв'язок із застосуванням КПК не встановлений.**
- **Пухлини печінки (злоякісні і доброякісні)**

Інші стани

- Вузликоса еритема.
- У жінок з гіпертригліцеридемією (підвищений ризик розвитку панкреатиту при застосуванні КПК).
- Артеріальна гіпертензія.
- Захворювання, зв'язок розвитку або загострення яких з прийомом КПК остаточно не з'ясований: жовтяниця або свербіж, пов'язані з холестаазом; утворення каменів у жовчному міхурі; порфірія; системний червоний вовчак, гемолітичний уремичний синдром; хорея Сиденхама; герпес вагітних; втрата слуху внаслідок отосклерозу.
- У жінок зі спадковою схильністю до ангіоневротичного набряку екзогенні естрогени можуть зумовити 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 висипи, кропив'янка, анафілаксія).
- Збільшення маси тіла, головний біль, втома, свербіж, блювання, цервікальна дисплазія, гіперкаліємія.

Термін придатності. 3 роки.

Не використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 0,02 мг/3 мг, № 28 (24 + 4) у блістері; по 1 блістеру разом з календарною шкалою та тримачем для блістеру у коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Лабораторіос Леон Фарма, С.А./Laboratorios Leon Farma, S.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вул. Ла Валліна б/н, Полігоно Індустріаль Наватехера, Вільякіламбре, Леон, Іспанія/
C/ La Vallina s/n, Poligono Industrial Navatejera, Villaquilambre, Leon, Spain.

Заявник.

Фармюніон БСВ Девелопмент Лтд./Pharmunion BSV Development Ltd.

Місцезнаходження заявника.

Арх. Макаріу ІІІ, 69 Тлаіс Тауер, 3-й поверх, офіс 301, 1070 Нікосія, Кіпр/
Arch. Makariou III, 69 Tlais Tower, 3rd fl., off. 301, 1070 Nicosia, Cyprus.