

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЖОЗЕГУД®

(ZHOZEGUD)

Склад:

діючі речовини: дроспіренон, етинілестрадіол;

1 таблетка містить дроспіренону 3 мг та етинілестрадіолу 0,02 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; калію полакрилін; повідон K30; магнію стеарат;

оболонка: суміш для плівкового покриття OpadryIIPink 85F34048: поліетиленгліколь (макрогол); титану діоксид (E 171); спирт полівініловий частково гідролізований; тальк; заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172);

1 таблетка плацебо містить: лактоза, моногідрат; калію полакрилін; повідон K30; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; *оболонка:* суміш для плівкового покриття OpadryIIWhite 85F18422: поліетиленгліколь (макрогол); титану діоксид (E 171); спирт полівініловий частково гідролізований, тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки циліндричної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору, та таблетки плацебо циліндричної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени та естрогени, фіксовані комбінації. Код АТХ G03A A12.

Фармакологічні властивості.

Фармокодинаміка.

Індекс Перля контрацептивних невдач: 0,41 (верхній двосторонній 95 % довірчий інтервал: 0,85). Загальний індекс Перля (контрацептивні невдачі помилки з боку пацієнток): 0,80 (верхній двосторонній 95 % довірчий інтервал: 1,30).

Протизаплідна дія препарату Жозегуд® базується на взаємодії різних чинників, найважливішими серед яких є пригнічення овуляції і зміна цервікальної секреції.

У ході три-циклового клінічного дослідження пригнічення овуляції порівняння комбінації дроспіренон 3 мг/етинілестрадіол 0,02 мг при 24-денному та 21-денному режимі, 24-денний режим асоціювався з більшою супресією розвитку фолікулів. Після навмисних помилок у дозуванні протягом третього циклу терапії у переважній більшості жінок із 21-денним режимом спостерігалася активність яєчників, включаючи овуляцію порівняно із жінками з 24-денним режимом. Активність яєчників поверталася до рівнів, що були до початку терапії протягом циклу після терапії у 91,8 % жінок із 24-денним режимом.

Лікарський засіб Жозегуд® – це комбінований оральний контрацептив з етинілестрадіолом та прогестогеном дроспіреноном. У терапевтичних дозах дроспіренон проявляє антианδροгенні та помірні антимінералокортикоїдні властивості. Він не має естрогенної, глюкокортикоїдної та антиглюкокортикоїдної активності. Отже, дроспіренон має схожий фармакологічний профіль з природним прогестероном.

Згідно даних клінічних досліджень помірні антимінералокортикоїдні властивості препарату Жозегуд® призводять до помірного антимінералокортикоїдного впливу.

Було проведено два багатоцентрових, подвійних сліпих, рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідження для оцінки ефективності та безпеки застосування Жозегуд® жінкам з *acne vulgaris* середнього ступеня. Після 6 місяців терапії, порівняно з плацебо, препарат продемонстрував статистично значущий ефект зниження на 15,6 % (49,3 % порівняно з 33,7 %) кількості запальних елементів, 18,5 % (40,6 % порівняно з 22,1 %) кількості незапальних елементів, та 16,5 % (44,6 % порівняно з 28,1 %) загальної кількості висипань. Також більший відсоток суб'єктів, 11,8 % (18,6 % порівняно з 6,8 %), був із «чистою» та «майже чистою» шкірою, які оцінювалися за шкалою ISGA (Investigator's Stated Global Assessment).

Фармакокінетика.

Дроспіренон

Всмоктування. Перорально прийнятий дроспіренон швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація у сироватці крові, що становить 38 нг/мл, досягається приблизно через 1-2 години після одноразового перорального застосування. Біодоступність становить 76-85 %. Одночасне вживання їжі не впливає на біодоступність дроспіренону.

Розподіл. Після перорального застосування концентрація дроспіренону в сироватці крові знижується із середнім кінцевим періодом напіввиведення близько 31-ї години. 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 крові присутні у вільному стані. Спричинене етинілестрадіолом підвищення ГЗСС не впливає на зв'язування дроспіренону з протеїнами сироватки крові. Середній об'єм розподілу дроспіренону становить $3,7 \pm 1,2$ л/кг.

Метаболізм. Дроспіренон значною мірою метаболізується після перорального застосування. Головними метаболітами у плазмі є кислотні форми дроспіренону, що утворюються при відкритті лактонового кільця, та 4,5-дигідро-дроспіренон-3-сульфат, які утворюються шляхом гідратації з подальшим сульфатуванням. Дроспіренон також є об'єктом окиснювального метаболізму, що каталізується CYP3A4. *In vitro* дроспіренон може слабко або помірно пригнічувати ферменти цитохрому P450: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4.

Виведення з організму. Швидкість метаболічного кліренсу дроспіренону із сироватки крові 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 крові, що становить приблизно 70 нг/мл, досягається після 8 днів застосування. Рівні дроспіренону у крові кумулювали в 3 рази як наслідок співвідношення термінального періоду напіввиведення та інтервалу дозування.

Окремі групи пацієнтів

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

Жінки з порушенням функції печінки.

У дослідженні застосування разової дози кліренс дроспіренону при пероральному застосуванні знижувався приблизно на 50 % в осіб із помірною печінковою недостатністю порівняно з добровольцями з нормальною функцією печінки. Виявлене відхилення кліренсу дроспіренону в осіб із помірною печінковою недостатністю не зумовлювало будь-яких явних відмінностей відносно концентрації калію у сироватці крові. Навіть при наявності цукрового діабету та супутньої терапії спіронолактоном (два фактори, що можуть провокувати гіперкаліємію) не спостерігалось підвищення концентрації калію в сироватці крові вище верхньої межі норми. Можна зробити висновок, що дроспіренон добре переноситься особами із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю).

Етнічні групи. Не спостерігалось клінічно значущої різниці у фармакокінетиці дроспіренону або етинілестрадіолу у жінок японської національності та європейців.

Етинілестрадіол

Всмоктування. При пероральному застосуванні етинілестрадіол швидко і повністю всмоктується. Максимальна сироваткова концентрація, що дорівнює 33 пкг/мл, досягається протягом 1-2 годин після одноразового перорального застосування. 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, при незмінній у решти.

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 та КЗГ у сироватці крові. Уявний об'єм розподілу становить приблизно 5 л/кг.

Метаболізм. Етинілестрадіол значною мірою метаболізується у ШКТ та при першому проходженні через печінку. Етинілестрадіол метаболізується, головним чином, шляхом гідроксилювання ароматичного кільця з утворенням широкого спектра гідроксилюваних 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.

In vitro етинілестрадіол є зворотнім інгібітором CYP2C19, CYP1A1 та CYP1A2, а також на основі механізму дії – інгібітором CYP3A4/5, CYP2C8 та CYP2J2.

Виведення з організму. Етинілестрадіол практично не виводиться у незмінній формі. Метаболіти етинілестрадіолу виводяться із сечею та жовчю 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 крові збільшується в 2,0-2,3 рази.

Доклінічні дані з безпеки.

У лабораторних тварин ефекти дроспіренону та етинілестрадіолу були обмежені такими, що асоціювалися з відомою фармакологічною дією. Зокрема, дослідження з виявлення репродуктивної токсичності у тварин показали наявність видоспецифічних ембріотоксичного та фетотоксичного впливів. При експозиції, що перевищує таку у користувачів лікарського засобу Жозегуд[®], у деяких видів тварин спостерігали вплив на статеву диференціацію. Дослідження з оцінки екологічного ризику показали, що етинілестрадіол та дроспіренон потенційно можуть становити загрозу для водного середовища (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Пероральна контрацепція.

Протипоказання.

Комбіновані гормональні контрацептиви (КГК) не слід застосовувати при наявності хоча б одного із нижчезазначених станів. У разі якщо будь-який із цих станів виникає вперше під час застосування КГК, прийом лікарського засобу слід негайно припинити.

- Наявність або ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ).
 - о венозна тромбоемболія на даний час, зокрема внаслідок терапії антикоагулянтами, або в анамнезі (наприклад тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА));
 - о відома спадкова або набута схильність до венозної тромбоемболії, така як резистентність до активованого протеїну С (у тому числі мутація фактора V Лейдена), дефіцит антитромбіну-III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S;
 - о великі оперативні втручання із тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»);
 - о високий ризик венозної тромбоемболії через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

- Наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ).
 - о наявність артеріальної тромбоемболії на даний час або в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда) або наявність продромальних симптомів (наприклад стенокардія);
 - о порушення мозкового кровообігу на даний час або в анамнезі, наявність продромальних симптомів (наприклад транзиторна ішемічна атака (ТІА));
 - о відома спадкова або набута схильність до артеріальної тромбоемболії, така як гіпергомоцистеїнемія та антитіла до фосфоліпідів (антитіла до кардіоліпінів, вовчаковий антикоагулянт);
 - о мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;
 - о високий ризик артеріальної тромбоемболії через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») або через наявність одного серйозного фактору ризику, такого як:
 - цукровий діабет із судинними ускладненнями;
 - тяжка артеріальна гіпертензія;
 - тяжка дисліпопротеїнемія.
- Наявність тяжкого захворювання печінки на даний час або в анамнезі, поки показники функції печінки не повернулися у межі норми.
- Ниркова недостатність тяжкого ступеня або гостра ниркова недостатність.
- Наявність пухлин печінки на даний час або в анамнезі (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.
- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого із компонентів лікарського засобу.
- Наявний рак молочної залози поточний або в анамнезі, який може бути гормоночутливим [див. розділ "Попередження та запобіжні заходи", підрозділ "Злоякісні новоутворення"].

Лікарський засіб Жозегуд® протипоказаний при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що містять омбігасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір або глекапревір/пібрентасвір, або софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі заходи безпеки.

Цей лікарський засіб може становити небезпеку для навколишнього середовища (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід

утилізувати відповідно до локальних вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

- Вплив інших лікарських засобів на лікарський засіб Жозегуд®

Взаємодії можливі з лікарськими засобами, що індукують мікросомальні ферменти. Це призведе до збільшення кліренсу статевих гормонів, що у свою чергу спричиняє зміни характеру менструальної кровотечі та/або втрати ефективності контрацептива.

Терапія

Індукція ферментів може бути виявлена через декілька днів лікування. Максимальна індукція ферментів загалом спостерігається 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 КОК. Бар'єрний метод слід застосовувати протягом усього терміну лікування відповідним препаратом і ще протягом 28 днів після припинення його застосування. Якщо терапія розпочинається у період застосування останніх таблеток КОК з упаковки, то прийом таблеток з наступної упаковки КОК слід розпочати одразу після попередньої без звичного інтервалу без застосування таблеток.

Довгострокове лікування

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

Нижчезазначені взаємодії були зафіксовані згідно з опублікованими даними.

Діючі речовини, що збільшують кліренс КОК (зниження ефективності КОК через індукцію ферментів), наприклад:

барбітурати, бозентан, карбамазепін, фенітоїн, примідон, рифампіцин; препарати, що застосовуються при ВІЛ-інфекції: ритонавір, невірапін та ефавіренц; також, можливо, фелбамат, гризеофульвін, окскарбазепін, топірамат і рослинні лікарські засоби, що містять екстракт звіробою (*Hypericum perforatum*).

Діючі речовини із непостійним впливом на кліренс КОК

При одночасному застосуванні з КОК 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. У разі 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 КОК (інгібітори ферментів)

Клінічна значущість потенційної взаємодії з інгібіторами ферментів залишається нез'ясованою.

Одночасне застосування сильних інгібіторів CYP3A4 може підвищити плазмові концентрації естрогену або прогестину, або обох компонентів.

У дослідженні багаторазових доз комбінації дроспіренон (3 мг/добу)/етинілестрадіол (0,002 мг/добу) та сильного інгібітора CYP3A4 кетоконазолу, що застосовувався одночасно, протягом 10 днів збільшувалося значення $AUC_{(0-24h)}$ дроспіренону та етинілестрадіолу у 2,7 та 1,4 раза відповідно.

Еторикоксиб у дозах від 60 до 120 мг/добу продемонстрував підвищення плазмових концентрацій етинілестрадіолу у 1,4-1,6 раза відповідно при одночасному застосуванні із комбінованим гормональним контрацептивом, що містить 0,035 мг етинілестрадіолу.

- Вплив лікарського засобу Жозегуд® на інші лікарські засоби

КОК можуть впливати на метаболізм деяких діючих речовин. Відповідно, концентрації у плазмі крові та у тканинах можуть або підвищуватися (наприклад, циклоспорин), або знижуватися (наприклад, ламотриджин).

На підставі досліджень взаємодії *in vivo* у жінок-добровольців, які застосовували омепразол, симвастатин та мідазолам як субстрати-маркери, встановлено, що клінічно значуща взаємодія дроспіренону в дозі 3 мг з іншими активними субстанціями, що індукуються цитохромом P450, є малоімовірною.

Клінічні дані свідчать про те, що етинілестрадіол пригнічує кліренс субстратів CYP1A2, що, у свою чергу, викликає слабке (наприклад, теофілін) або помірне (наприклад, тизанідин) підвищення їх плазмових концентрацій.

Фармакодинамічні взаємодії

Наявна інформація щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів, які отримували лікарські засоби для лікування інфекцій вірусного гепатиту С (ВГС), що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір і дасабувір з додаванням рибавіріну або без такого, було виявлено підвищення трансамінази (АЛТ) більше ніж у 5 разів вище верхньої межі норми (ВМН). Це відбувалося зі значно більшою частотою у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, зокрема і комбіновані гормональні контрацептиви (КГК). Крім того, у разі лікування глекапревіром/пібрентасвіром або софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром спостерігалось підвищення АЛТ у жінок, які приймали лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Тому, жінкам, які застосовують лікарський засіб Жозегуд®, необхідно тимчасово перейти на альтернативний метод контрацепції (наприклад контрацептиви, що містять тільки прогестаген, або негормональні методи) перед початком терапії із застосуванням зазначеної комбінації лікарських засобів. Застосування лікарського засобу Жозегуд® можна відновити через 2 тижні

після завершення терапії зазначеною комбінацією.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок одночасне застосування дроспіренону та інгібіторів АПФ або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) не показало значущого впливу на рівні калію сироватки крові. Однак одночасне застосування лікарського засобу Жозегуд® та антагоністів альдостерону або калійзберігаючих діуретиків не досліджувалося. У цьому випадку рівень калію у сироватці крові потрібно досліджувати протягом першого циклу лікування (див. також розділ «Особливості застосування»).

Інші форми взаємодії

Лабораторні аналізи

Застосування контрацептивних стероїдів може впливати на результати деяких лабораторних аналізів, таких як біохімічні параметри функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, на концентрацію у плазмі транспортних білків, таких як глобулін, що зв'язує кортикостероїди, на концентрацію у плазмі крові фракцій ліпідів/ліпопротеїнів, на показники вуглеводного обміну, коагуляції та фібринолізу. Зазвичай такі зміни перебувають у межах норми. Дроспіренон збільшує активність реніну та альдостерону у плазмі крові, що індукується його помірною антимінералокортикоїдною активністю.

Особливості застосування.

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

Попередження

При наявності будь-яких станів або факторів ризику, зазначених нижче, слід обговорити з жінкою доцільність застосування лікарського засобу Жозегуд®.

У разі загострення або при перших проявах будь-яких із вказаних станів або факторів ризику жінкам рекомендується звернутися до лікаря та визначити необхідність припинення прийому лікарського засобу Жозегуд®.

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

- Циркуляторні розлади

Ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ)

Застосування будь-яких КГК підвищує ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) у жінок, які їх застосовують, порівняно з тими, які їх не отримують. **Лікарські засоби, що містять левоноргестрел, норгестимат або норетистерон, асоціюються з нижчим ризиком ВТЕ.**

Застосування інших лікарських засобів, таких як Жозегуд[®], може призводити до підвищення ризику удвічі. Рішення про застосування лікарських засобів, окрім тих, що мають найнижчий ризик розвитку ВТЕ, слід приймати лише після обговорення з жінкою. Необхідно переконатися, що вона усвідомлює ризик розвитку ВТЕ, асоційований із застосуванням лікарського засобу Жозегуд[®], ступінь впливу наявних у неї факторів ризику та той факт, що ризик ВТЕ є найвищим протягом першого року застосування. За деякими даними ризик ВТЕ може зростати при відновленні застосування КГК після перерви у 4 тижні або довше.

У двох з 10 000 жінок, які не приймають КГК та не є вагітними, розвивається ВТЕ протягом року. Однак у кожної окремої жінки ризик може бути значно вищим залежно від наявних у неї факторів ризику (див. нижче).

Встановлено¹, що з 10 000 жінок, які застосовують КГК, що містять дроспіренон, у 9 - 12 жінок розвинеться ВТЕ протягом одного року. Це порівнюється з показником 6² у жінок, які застосовують КГК, що містять левоноргестрел.

В обох випадках кількість випадків ВТЕ за рік була меншою, ніж зазвичай очікується протягом вагітності або у післяпологовому періоді.

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

Кількість випадків ВТЕ на 10 000 жінок за один рік



¹ Ці 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.

² У 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

Ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень у жінок, які застосовують КГК, може бути значно вищим при наявності додаткових факторів ризику, особливо множинних (див. таблицю 1).

Застосування лікарського засобу Жозегуд[®] протипоказане жінкам з множинними факторами ризику, що може підвищити ризик 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. Якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим, не слід призначати КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Фактори ризику розвитку ВТЕ

Фактор ризику

Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м²)

Тривала іммобілізація, велике оперативне втручання, операція на застосування лікарського засобу (у разі планового нижніх кінцівок або органах таза, нейрохірургічні втручання або обширна травма.

Примітка: тимчасова іммобілізація, у тому числі перельоти > 4 годин, також можуть бути фактором ризику розвитку ВТЕ, особливо у жінок з іншими факторами ризику.

Сімейний анамнез (венозна тромбоемболія у когось із родичів або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років).

Інші стани, пов'язані з ВТЕ

Вік

Примітка

Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла.

Особливо потребує уваги при наявності інших факторів ризику.

У таких ситуаціях рекомендується припинити оперативного втручання щонайменше за 4 тижні та не відновлювати застосування раніше ніж через 2 тижні після повного відновлення рухової активності.

З метою уникнення небажаної вагітності слід застосовувати інші методи контрацепції.

Слід розглянути доцільність антитромботичної терапії, якщо застосування лікарського засобу Жозегуд® не було припинено попередньо.

У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.

Рак, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічне запальне захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія. Особливо у віці понад 35 років

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

Необхідно звернути увагу на підвищений ризик розвитку тромбоемболії у період вагітності, особливо протягом 6 тижнів після пологів (інформацію щодо періоду вагітності або годування груддю див. у розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Симптоми ВТЕ (тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії)

Жінкам слід порадити у разі появи нижчевказаних симптомів негайно звернутися до лікаря та повідомити про те, що вони застосовують КГК.

Симптомами ТГВ можуть бути: односторонній набряк ноги та/або ступні 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 ТЕЛА можуть бути: раптова задишка нез'ясованої етіології або прискорене дихання; раптовий кашель, можливо з кров'ю; раптовий біль у грудній клітці; переднепритомний стан або 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 як інфекції дихальних шляхів).

Інші прояви васкулярної оклюзії можуть включати раптовий біль, набряк, гострий живіт та незначне посиніння кінцівки.

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

Ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ)

За даними епідеміологічних досліджень застосування будь-яких КГК асоціюється із підвищеним ризиком артеріальної тромбоемболії (інфаркт міокарда) або цереброваскулярних подій (транзиторна ішемічна атака, інсульт). Артеріальні тромбоемболічні явища можуть мати летальний наслідок.

Фактори ризику розвитку АТЕ

При застосуванні КГК ризик розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень або цереброваскулярних подій зростає у жінок із факторами ризику (див. таблицю 2). Застосування лікарського засобу Жозегуд® протипоказане, якщо жінки мають 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. Якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим, не слід призначати КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 2.

Фактори ризику розвитку АТЕ

Фактор ризику

Збільшення віку

Паління

Артеріальна гіпертензія

Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м²)

Сімейний анамнез (артеріальна тромбоемболія у когось із родичів або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років)

Мігрень

Інші стани, пов'язані із небажаними реакціями з боку судин

Примітка

Особливо у віці понад 35 років

Жінкам, які користуються КГК, рекомендується утримуватися від паління. Жінкам віком від 35 років, які продовжують палити, настійно рекомендується застосовувати інший метод контрацепції.

Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо потребує уваги при наявності у жінок інших факторів ризику.

У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.

Зростання частоти виникнення або тяжкості перебігу мігрені під час застосування КГК (можливі продромальні стани перед розвитком цереброваскулярних подій) можуть стати причиною негайного припинення прийому КГК.

Цукровий діабет, гіпергомоцистеїнемія, вади клапанів серця, фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія та системний червоний вовчак.

Симптоми АТЕ

Жінкам слід порадити у разі появи нижчезазначених симптомів негайно звернутися до лікаря та повідомити про те, що вони застосовують КГК.

Симптомами цереброваскулярного розладу можуть бути: раптове оніміння обличчя, слабкість або оніміння кінцівок, особливо одностороннє; раптове порушення ходьби, 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 зомління з судомами або без них.

Транзиторний характер симптомів може свідчити про транзиторну ішемічну атаку (ТІА).

Симптомами інфаркту міокарда можуть бути: біль, дискомфорт, відчуття стиснення або тяжкості у грудній клітці, 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.

Пухлини

Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на додаткове підвищення ризику розвитку раку шийки матки при довготривалому застосуванні КОК (> 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, наприклад папіломавірусну інфекцію людини.

Злоякісні новоутворення

Рак молочної залози

Дроспіренон; етинілестрадіол протипоказаний жінкам, які мають зараз або мали в минулому рак молочної залози, оскільки рак молочної залози може бути гормонально чутливим (див. розділ “Протипоказання”).

Епідеміологічні дослідження не виявили послідовного зв'язку між використанням комбінованих оральних контрацептивів (КОК) та ризиком раку молочної залози. Дослідження не показують зв'язку між коли-небудь (поточним або минулим) застосуванням КОК та ризиком раку молочної залози. Проте деякі дослідження повідомляють про невелике підвищення ризику раку молочної залози серед тих, хто вже приймав КОК (див. розділ “Побічні реакції”, підрозділ “Постмаркетингові дані”).

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 разі виникнення скарг на сильний біль в епігастральній ділянці, збільшення печінки або ознаки внутрішньочеревної кровотечі при диференційній діагностиці слід враховувати можливість наявності пухлини печінки при застосуванні КОК.

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

Інші стани

Прогестиновий компонент лікарського засобу Жозегуд® є антагоністом альдостерону із калійзберігаючими властивостями. У більшості випадків застосування не очікується підвищення рівнів калію. У ході клінічних досліджень у деяких пацієнтів із легкою та помірною нирковою недостатністю та одночасним застосуванням калійзберігаючих лікарських засобів рівні калію в сироватці крові дещо, але не суттєво, підвищувалися під час застосування дроспіренону. Тому рекомендується контроль рівня калію під час першого циклу лікування пацієнткам із нирковою недостатністю. Вказаним пацієнткам також рекомендовано перед початком застосування лікарського засобу 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 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 спостерігається у поодиноких випадках. Негайне припинення прийому КОК необхідне лише у цих поодиноких випадках. У разі тривалої артеріальної гіпертензії або неможливості контролювати показники тиску за допомогою антигіпертензивних засобів, жінкам які приймають КОК, слід припинити їх застосування. Якщо це доцільно, застосування КОК можна відновити після досягнення нормотонії за допомогою антигіпертензивної терапії.

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

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

Гострі або хронічні розлади функції печінки можуть потребувати припинення застосування КОК, поки показники функції печінки не повернуться у межі норми та причинний зв'язок із КОК буде виключений.

При рецидиві холестатичної жовтяниці та/або свербіжу, пов'язаного з холестазом, що раніше виникали у період вагітності або попереднього приймання статевих гормонів, застосування КОК слід припинити.

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

Випадки загострення епілепсії, хвороби Крона та виразкового коліту також спостерігалися під час застосування КОК.

Пригнічений настрій та депресія є добре відомими побічними явищами, які можуть виникнути на тлі застосування гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія

може бути серйозним станом та є добре відомим фактором ризику суїцидальної поведінки та самогубства. Жінкам слід поради́ти звернутися до лікаря при змінах настрою та появи симптомів депресії, в тому числі незабаром після початку прийому.

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

Консультації/медичне обстеження

Перед початком або відновленням прийому лікарського засобу Жозегуд® рекомендується зібрати повний медичний анамнез (включаючи сімейний анамнез), пройти повне медичне обстеження та виключити вагітність. Необхідно виміряти артеріальний тиск та провести медичне обстеження, беручи до уваги протипоказання (див. розділ «Протипоказання») та особливості застосування (див. розділ «Особливості застосування»). Слід звернути увагу жінки на інформацію щодо венозного та артеріального тромбозу, у тому числі на ризик, пов'язаний із застосуванням лікарського засобу Жозегуд®, порівняно з таким при застосуванні інших КГК, щодо симптомів ВТЕ та АТЕ, відомих факторів ризику та дій, які необхідно здійснити при підозрі на тромбоз.

Пацієнткам рекомендується уважно прочитати інструкцію для медичного застосування лікарського засобу та дотримуватися рекомендацій, які містяться в ній.

Частота і характер оглядів повинні ґрунтуватися на існуючих нормах медичної практики з урахуванням індивідуальних особливостей кожної жінки.

Пацієнтку потрібно попередити, що гормональні контрацептиви не захищають від зараження ВІЛ-інфекцією (СНІДом) та будь-яким іншим захворюванням, що передається статевим шляхом.

Зниження ефективності

Ефективність КОК може знижуватись у разі пропуску прийому таблетки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), розладів шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або при одночасному застосуванні інших лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення циклу

При прийомі КОК можуть спостерігатися нерегулярні кровотечі (кровомазання або проривні кровотечі), особливо протягом перших кількох місяців. Якщо після трьох менструальних циклів такі кровотечі продовжуються, їх слід вважати серйозними.

Якщо нерегулярні кров'яністі виділення зберігаються 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 кровотеча відміни під час перерви в прийомі препарату. У разі прийому КОК відповідно до вказівок розділу «Спосіб застосування та дози» вагітність малоімовірна. Проте якщо прийом КОК відбувався нерегулярно до відсутності першої кровотечі відміни або якщо кровотечі відміни відсутні протягом двох циклів, перед продовженням застосування КОК необхідно виключити вагітність.

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

Кожна таблетка, вкрита оболонкою, світло-рожевого кольору препарату містить 46 мг лактози, кожна таблетка, вкрита оболонкою, білого кольору містить 22 мг лактози. При наявності рідкісних спадкових станів непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або мальабсорбції глюкози-галактози, у разі перебування на безлактозній дієті слід враховувати зазначену кількість лактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Препарат протипоказаний до застосування у період вагітності.

У разі виникнення вагітності під час застосування препарату Жозегуд® його прийом необхідно припинити негайно. Проте результати епідеміологічних досліджень не вказують на підвищення ризику появи вроджених вад у дітей, матері яких приймали КОК до вагітності, так само, як і на існування тератогенної дії при ненавмисному прийомі КОК 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 КОК у період вагітності не свідчить про існуючий небажаний вплив у людини.

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

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

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

Фертильність. Препарат Жозегуд® показаний для запобігання вагітності. Інформацію щодо відновлення фертильності див. у розділі «Фармакологічні властивості».

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

Жодних досліджень щодо впливу лікарського засобу Жозегуд® 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 КОК.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування: перорально.

Дозування

Як застосовувати лікарський засіб Жозегуд®

Таблетки слід приймати щоденно згідно з порядком, зазначеним на блістері, приблизно в один і той самий час, запиваючи у разі необхідності невеликою кількістю рідини. Таблетки застосовувати безперервно. Препарат приймати по 1 таблетці/добу протягом 28 днів поспіль. Приймання таблеток з кожної наступної упаковки слід розпочинати на наступний день після закінчення попередньої упаковки. Як правило, кровотеча відміни починається на 2-3-й день після початку застосування таблеток плацебо (останній ряд) і може не закінчитися до початку прийому таблеток з наступної упаковки.

Початок застосування лікарського засобу Жозегуд®

- Гормональних контрацептивів у попередній період (минулий місяць) не застосовували

Приймання таблеток слід розпочинати у перший день природного циклу (тобто у перший день менструальної кровотечі).

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

Бажано розпочати приймання таблеток препарату Жозегуд® наступного дня після приймання останньої гормонівмісної таблетки попереднього КОК, але не пізніше наступного дня після перерви у прийманні таблеток або після приймання таблеток, що не містять гормони, попереднього КОК. У випадку застосування контрацептивного вагінального кільця або трансдермального пластиру слід розпочати приймати препарат Жозегуд® 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 препарату Жозегуд® у будь-який день після припинення приймання «міні-пілі» (у випадку імпланта 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 у першому триместрі вагітності

Можна розпочинати прийом препарату Жозегуд® одразу ж. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

- Після пологів або абортів в другому триместрі

Рекомендується розпочинати приймання препарату Жозегуд® з 21-28-го дня після пологів або абортів 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.

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

Що робити у випадку пропуску прийому таблетки

Пропуском у прийманні таблеток плацебо з останнього (4-го) ряду можна знехтувати. Проте їх слід вилучити з упаковки, щоб уникнути ненавмисного подовження фази застосування плацебо. Нижчезазначені вказівки стосуються тільки пропущених **активних** таблеток, що містять діючі речовини.

Якщо запізнення у прийманні 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 приймання забутої таблетки **перевищує 24 години**, контрацептивний захист може знизитися. У такому разі можна керуватися двома основними правилами:

1. рекомендованою є перерва у прийманні гормонівмісних таблеток, яка триває 4 дні, перерва у прийманні таблеток ніколи не може перевищувати 7 днів;
2. адекватне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається безперервним прийманням таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього у повсякденному житті слід керуватися нижчезазначеними рекомендаціями:

· День 1-7

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжувати 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 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 продовжувати 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 пропущена більше ніж 1 таблетка, рекомендується використовувати додаткові методи контрацепції протягом 7 днів.

· День 15-24

Ризик зниження надійності зростає при наближенні періоду застосування таблеток плацебо. Однак при дотриманні схеми приймання таблеток можна уникнути зниження

контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися одного з нижченаведених варіантів, то не виникне необхідності використовувати додаткові контрацептивні засоби за умови правильного приймання 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 продовжувати приймати таблетки у звичний час до закінчення застосування активних таблеток. 4 таблетками плацебо з останнього ряду необхідно знехтувати. Таблетки з наступної упаковки слід почати приймати одразу ж після застосування останньої активної таблетки. Малоймовірно, що кровотеча відміни почнеться до закінчення приймання всіх активних таблеток з другої упаковки, хоча під час приймання таблеток можуть спостерігатися кровомазання або проривна кровотеча.

2. Можна також припинити приймання активних таблеток з поточної упаковки. Потім слід приймати таблетки плацебо з останнього ряду протягом 4 днів, включаючи дні пропуску таблеток; приймання таблеток слід почати з наступної упаковки.

Якщо після пропуску у прийманні таблеток відсутня очікувана кровотеча відміни протягом першої нормальної перерви у прийманні препарату, то імовірна вагітність.

Рекомендації у випадку розладів з боку шлунково-кишкового тракту

У випадку тяжких розладів з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад блювання або діарея) можливе неповне всмоктування препарату. У такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції. Якщо блювання почалось упродовж 3-4 годин після приймання активної таблетки, то якнайшвидше необхідно прийняти нову (замісну) таблетку. Наступну таблетку, якщо можливо, слід прийняти протягом 24 годин у рамках режиму звичайного прийому таблетки. Якщо минуло більше 24 годин, прийнятною є рекомендація, наведена вище у розділі «Спосіб застосування та дози» підпункт «Що робити у випадку пропуску прийому таблетки». Якщо жінка не хоче змінювати свій графік застосування таблеток, їй необхідно прийняти додаткову таблетку(и) з наступної упаковки.

Як відтермінувати настання кровотечі відміни

Щоб затримати період настання кровотечі відміни, слід продовжувати приймати таблетки препарату Жозегуд® із нової упаковки і не приймати таблетки плацебо з поточної упаковки. Якщо є бажання, термін приймання можна продовжити аж до закінчення активних таблеток із другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або кровомазання. Зазвичай приймання препарату Жозегуд® відновлюють після приймання таблеток плацебо.

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

Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнток

Пацієнтки літнього віку. Жозегуд® не показаний до застосування після настання менопаузи.

Пацієнтки з печінковою недостатністю. Жозегуд® протипоказаний до застосування жінкам із тяжкою печінковою недостатністю (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні

властивості»).

Пацієнтки з нирковою недостатністю. Жозегуд® протипоказаний до застосування жінкам із тяжкою нирковою недостатністю або гострою нирковою недостатністю (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

Діти.

Препарат показаний для застосування за призначенням лікаря тільки після настання менархе.

Передозування.

Дотепер немає жодних даних клінічних досліджень щодо передозування таблеток лікарського засобу Жозегуд®. Як свідчить загальний досвід застосування КОК, при передозуванні може спостерігатися нудота, блювання та кровотеча відміни. Кровотеча відміни може спостерігатися у дівчат навіть до настання менархе у випадку ненавмисного/випадкового застосування лікарського засобу. Спеціального антидоту не існує, лікування повинно бути симптоматичним.

Побічні реакції.

Щодо серйозних побічних реакцій у пацієнок, які застосовують КОК, див. також розділ «Особливості застосування». Нижчезазначені побічні реакції спостерігалися під час застосування препарату Жозегуд® (див. таблицю 3).

У таблиці нижче наведено побічні реакції згідно класів та систем органів MedDRA. Частота приведена на основі клінічних даних. Найбільш прийнятні терміни MedDRA використані для опису певних реакцій та їх синонімів і пов'язаних станів.

Таблиця 3.

Частота побічних реакцій, про які повідомлялося у ході клінічних досліджень препарату Жозегуд® як орального контрацептива та для лікування неважкої форми акне згідно термінів, класів систем органів MedDRA.

Класи та системи органів (MedDRA версія 9.1)	Часто (≥1/100 до <1/10)	Нечасто (≥1/1000 до <1/100)	Поодинокі (≥1/10000 до <1/1000)	Частота невідома
Інфекції та інвазії			Кандидоз	
З боку системи кровотворення та лімфатичної системи			Анемія, тромбоцитемія	
З боку імунної системи			Алергічні реакції	Гіпер-чутливість
З боку ендокринної системи			Ендокринні розлади	

З боку обміну речовин та харчування			Підвищення апетиту, анорексія, гіперкаліємія, гіпонатріємія	
Психічні розлади	Емоційна лабільність	Депресія, нервозність, сонливість	Аноргазмія, безсоння	
Нервова система	Головний біль	Запаморочення, парестезія	Вертиго, тремор	
З боку органів зору			Кон'юнктивіт, сухість очей, порушення зору	
З боку серця			Тахікардія	
З боку судин		Мігрень, варикозне розширення вен, артеріальна гіпертензія	Флебіт, судинні розлади, носова кровотеча, непритомність, венозна тромбоемболія (ВТЕ), артеріальна тромбоемболія (АТЕ)	
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота	Абдомінальний біль, блювання, диспепсія, метеоризм, гастрит, діарея	Збільшення живота, шлунково-кишкові розлади, відчуття наповнення шлунково-кишкового тракту, хітальна грижа, кандидоз ротової порожнини, запор, сухість у роті	
З боку гепатобіліарної системи			Біль у жовчному міхурі, холецистит	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Акне, свербіж, висип	Хлоазма, екзема, алопеція, акнеформний дерматит, сухість шкіри, нодозна еритема, гіпертрихоз, розлади з боку шкіри, розтяжки, контактний дерматит, фото-чутливий дерматит, нодулярна шкіра	Мультиформна еритема
З боку м'язової та сполучної тканини		Біль у спині, біль у кінцівках, судоми м'язів		

З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Болючість молочних залоз, метрорагія*, аменорея	Вагінальний кандидоз, тазовий біль, збільшення молочних залоз, фіброзно-кістозна мастопатія, маткові/вагінальні кровотечі*, виділення зі статевих органів, припливи, вагініт, порушення менструального циклу, дисменорея, гіпоменорея, менорагія, вагінальна сухість, сумнівний мазок Папаніколау, зниження лібідо	Диспареунія, вульвовагініт, посткоїтальна кровотеча, кровотеча відміни, киста молочної залози, гіперплазія молочної залози, новоутворення у молочної залозі, поліп шийки матки, атрофія ендометрію, киста яєчника, збільшення матки	
Загальні розлади		Астенія, підвищене потовиділення, набряк (генералізований набряк, периферичний набряк, набряк обличчя)	Нездужання	
Дослідження		Збільшення маси тіла	Зменшення маси тіла	

*нерегулярні кровотечі зазвичай зникають при продовженні терапії

-

Опис окремих побічних реакцій

У жінок, які приймали КГК, спостерігався підвищений ризик розвитку венозних або артеріальних тромботичних та тромбоемболічних явищ, у тому числі інфаркту міокарда, інсульту, транзиторних ішемічних атак, венозного тромбозу та ТЕЛА, які детальніше описані у розділі «Особливості застосування».

Нижчезазначені серйозні побічні реакції спостерігалися у жінок, які застосовують КОК, що також були описані у розділі «Особливості застосування»:

- венозні тромбоемболічні розлади;
- артеріальні тромбоемболічні розлади;
- артеріальна гіпертензія;
- пухлини печінки;
- розвиток або загострення захворювань, для яких зв'язок із прийомом КОК не з'ясований остаточно: хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, епілепсія, міома матки, порфірія, системний червоний вовчак, герпес вагітних, хорея Сіденхама, гемолітико-уремічний синдром, холестатична жовтяниця;
- хлоазма;
- гострі або хронічні розлади функції печінки, що можуть потребувати припинення

застосування КОК, доки показники функції печінки не повернуться до норми;

- у жінок зі спадковою схильністю до ангіоневротичного набряку екзогенні естрогени можуть спричинити або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

Частота діагностування раку молочної залози дещо підвищується серед жінок, які застосовують КОК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностування раку молочної залози у жінок, які застосовують нині або нещодавно застосовували КОК, є незначним щодо рівня загального ризику раку молочної залози. Взаємозв'язок із застосуванням КОК невідомий. Див. також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування».

Взаємодії

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

Післяреєстраційні дані

П'ять досліджень, які порівнювали ризик раку молочної залози між постійними користувачами (поточним або минулим використанням) КОК і ніколи не користувачами КОК, не повідомили про відсутність зв'язку між будь-яким використанням КОК і ризиком раку молочної залози, при цьому оцінки ефекту коливалися в межах 0,90 -1,12.

Відносні дослідження ризику раку молочної залози при застосуванні
комбінованих оральних контрацептивів



RR = відносний ризик, OR = співвідношення шансів, HR = коефіцієнт ризику, «ever COC» - жінки, які застосовують або використовували КОК, «never COC use» - жінки, які не використовували КОК.

Три дослідження порівнювали ризик раку молочної залози між поточними або недавніми користувачами СОС (<6 місяців з моменту останнього використання) і ніколи не користувачами КОК. Одне з цих досліджень повідомило про відсутність зв'язку між ризиком раку молочної залози та використанням КОК. Два інших дослідження виявили підвищений відносний ризик 1,19 - 1,33 при поточному або недавньому використанні. Обидва ці дослідження виявили підвищений ризик раку молочної залози при поточному застосуванні більшої тривалості, з відносними ризиками від 1,03 при менш ніж одному році застосування КОК до приблизно 1,4 при більш ніж 8-10 роках застосування КОК.

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>

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 28 (24 таблетки рожевого кольору 4 таблетки (плацебо) білого кольору) таблеток у блістері; по 1 блістеру разом з картонним футляром для зберігання блістера, тижневим календарем-стікером у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».
2. Сіндеа Фарма, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua

2. Полігоно Індустріал Еміліано Ревіл'я Санс. Авеніда де Агреда, 31, Ольвега, 42110 Сорія, Іспанія.