

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ДЖАЗ ПЛЮС

(YAZ® PLUS)

#### **Склад:**

*діючі речовини:* етинілестрадіол, дроспіренон, левомефолат кальцію;

1 упаковка містить 28 таблеток (24 таблетки рожевого та 4 таблетки світло-оранжевого кольору);

1 таблетка рожевого кольору містить етинілестрадіолу 0,02 мг (у вигляді клатрату з бетадексом) та дроспіренону 3 мг, левомефолату кальцію 0,451 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 6000, тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172);

1 таблетка світло-оранжевого кольору містить левомефолату кальцію 0,451 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 6000, тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

- таблетки, вкриті оболонкою, які містять гормони, круглі, двоопуклі, рожевого кольору, з одного боку яких витиснено «Z » у правильному шестикутнику;
- таблетки, вкриті оболонкою, які містять лише левомефолат, круглі, двоопуклі, світло-оранжевого кольору, з одного боку яких витиснено «M » у правильному шестикутнику.

**Фармакотерапевтична група.** Гормональні контрацептиви для системного застосування.

Код АТХ G03A A12.

**Фармакологічні властивості.**

## *Фармакодинаміка.*

### Механізм дії

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) знижують ризик вагітності головним чином шляхом пригнічення овуляції. Інші можливі механізми включають зміни характеру цервікального слизу, завдяки яким ускладнюється проникнення сперми, та зміни ендометрія, що знижують імовірність імплантації.

### Фармакодинамічні властивості

Дроспіренон – аналог спіронолактону, що має антимінералокортикоїдні та антиандрогенні властивості. Естрогенний компонент препарату Джаз Плюс – це етинілестрадіол.

### *Контрацептивна дія*

Спеціальних досліджень фармакодинамічних властивостей препарату Джаз Плюс не проводили.

У ході двох досліджень оцінювали вплив комбінації 3 мг дроспіренону/0,02 мг етинілестрадіолу на пригнічення оваріальної активності, що визначалася розмірами фолікула за допомогою трансвагінального УЗД та аналізу на вміст гормонів у сироватці крові (прогестерону та естрадіолу) під час двох циклів лікування (21-денний період прийому активних таблеток плюс 7-денний інтервал у прийомі таблеток). Пригнічення овуляції спостерігали у понад 90 % осіб, які брали участь у дослідженні. В одному дослідженні порівнювали пригнічення оваріальної активності при застосуванні комбінації 3 мг дроспіренону/0,02 мг етинілестрадіолу у двох різних режимах (24-денний період прийому активних таблеток плюс 4-денний інтервал у прийомі та 21-денний період прийому активних таблеток плюс 7-денний інтервал у прийомі) упродовж двох циклів лікування. Протягом першого циклу лікування овуляція не була відмічена у жодної з жінок (0/49, 0 %), які отримували препарат у 24-денному режимі, та спостерігалася в одній жінки (1/50, 2 %), яка приймала препарат у 21-денному режимі. Після навмисного недотримання дозування (три пропущені активні таблетки протягом перших трьох днів циклу) під час другого циклу лікування овуляція спостерігалася в 1 пацієнтки (1/49, 2 %) з групи, де застосовувався 24-денний режим, і у 4 пацієнток (4/50, 8 %) з групи застосування препарату в 21-денному режимі.

### *Акне*

Вугровий висип – це захворювання шкіри, що виникає з багатьох причин, у тому числі через андрогенну стимуляцію продукування шкірного жиру. Незважаючи на те, що комбінація дроспіренону та етинілестрадіолу підвищує рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), і знижує рівень вільного тестостерону, не встановлено взаємозв'язку між цими змінами та зменшенням ступеня тяжкості вугрового висипу на обличчі у практично здорових жінок, які мають це захворювання шкіри. Вплив антиандрогенної активності дроспіренону на акне невідомий.

*Фолати.* У ході двох досліджень вивчали вплив препарату Джаз Плюс на рівень фолатів у плазмі крові та еритроцитах. У ході рандомізованого подвійного сліпого дослідження з активним контролем у паралельних групах порівнювали рівні фолатів у плазмі крові та еритроцитах у жінок (пацієнток) США під час 24-тижневого лікування препаратом Джаз Плюс 0,451 мг кальцію левомефолату та під час лікування тільки препаратом «Джаз».

Фармакодинамічний вплив на рівень фолатів у плазмі крові, в еритроцитах та на профіль циркулюючих метаболітів фолатів оцінювали протягом 24 тижнів лікування 0,451 мг кальцію левомефолату або 0,4 мг фолієвої кислоти (еквімолярна доза 0,451 мг кальцію левомефолату) у комбінації з 3 мг дроспіренону/0,03 мг етинілестрадіолу (препарат «Ярина®») з подальшим відкритим застосуванням упродовж 20 тижнів тільки препарату «Ярина®» (фаза елімінації).

#### Доклінічні дані з безпеки

У ході дослідження канцерогенності у тварин, що тривало 24 місяці, при пероральному застосуванні 10 мг/кг/добу дроспіренону або 1 0,01; 3 0,03 та 10 0,1 мг/кг/добу дроспіренону та етинілестрадіолу, що становило 0,1-2 кратну експозицію (AUC дроспіренону) у жінок, які отримують контрацептиви, визначили збільшення випадків розвитку карциноми гардерової залози у групі, що отримувала монотерапію високими дозами дроспіренону. У схожому дослідженні в іншого виду тварин при пероральному застосуванні 10 мг/кг/добу дроспіренону або 0,3 0,003; 3 0,03 та 10 0,1 мг/кг/добу дроспіренону та етинілестрадіолу, що становило 0,8-10 кратну експозицію у жінок, які отримують контрацептиви, визначали збільшення випадків розвитку доброякісних та загальної кількості (доброякісних та злоякісних) феохромоцитом надниркових залоз у групі, що отримувала монотерапію високими дозами дроспіренону. Дослідження мутагенності дроспіренону, що були проведені *in vivo* та *in vitro*, не виявили свідчень мутагенної активності.

Довготривалі дослідження на тваринах для визначення канцерогенного потенціалу левомефолату не проводилися. Дослідження мутагенності левомефолату, що були проведені *in vivo* та *in vitro*, не виявили свідчень мутагенної активності.

#### Фармакокінетика.

##### Абсорбція

Препарати Джаз Плюс і «Джаз» є біоеквівалентними щодо дроспіренону та етинілестрадіолу.

Абсолютна біодоступність дроспіренону при разовому прийомі таблетки становить близько 76 %. Абсолютна біодоступність етинілестрадіолу – приблизно 40 %, що є результатом пресистемної кон'югації та ефекту першого проходження. Абсолютну біодоступність препарату Джаз Плюс, що містить комбінацію дроспіренону та етинілестрадіолу, стабілізованого бетадексом у вигляді клатрату (молекулярний комплекс), не досліджували. Етинілестрадіол має однакову біодоступність при застосуванні у вигляді клатрату з бетадексом і при прийомі як вільного стероїду. Сироваткові концентрації дроспіренону та етинілестрадіолу досягали максимального рівня через 1-2 години після прийому препарату Джаз Плюс.

Фармакокінетика дроспіренону після прийому одноразових доз у межах від 1 до 10 мг має дозозалежний характер. При щоденному застосуванні препарату Джаз рівноважна концентрація дроспіренону досягалася через 8 днів. Спостерігали майже 2-3 кратне підвищення показників  $C_{max}$  та AUC (0-24 години) у сироватці крові дроспіренону після багаторазового прийому препарату Джаз (див. Таблицю 1).

Для етинілестрадіолу рівноважні умови спостерігалися протягом другої половини курсу лікування. При щоденному застосуванні препарату «Джаз» показники сироваткового рівня  $C_{max}$  та AUC (0-24 години) для етинілестрадіолу підвищилися майже в 1,5-2 рази (див. Таблицю 1).

Кальцію левомефолат за своєю структурою є ідентичним L-5-метилтетрагідрофолату

(L-5-метил-ТГФ), метаболіту вітаміну В<sub>9</sub>. Середня початкова концентрація у осіб, які не вживають продукти, збагачені фолієвою кислотою, проте мають нормальний харчовий раціон, становить 15 нмоль/л. При пероральному застосуванні кальцію левомефолат абсорбується і накопичується в організмі. Пікова концентрація у плазмі крові становить близько 50 нмоль/л і досягається протягом 0,5-1,5 години після одноразового прийому левомефолату кальцію в дозі 0,451 мг.

Рівноважні умови для загального рівня фолату у плазмі крові після прийому 0,451 мг кальцію левомефолату досягаються приблизно через 8-16 тижнів залежно від показників вихідного рівня. Рівноважна концентрація кальцію левомефолату в еритроцитах досягається дещо пізніше, що зумовлено довшим життєвим циклом еритроцитів - приблизно 120 днів.

Таблиця 1. Фармакокінетичні параметри препарату «Джаз» (3 мг дроспіренону і 0,02 мг етинілестрадіолу)

Дроспіренон					
Курс/день	Кількість пацієнтів	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (нг/мл)	T <sub>max</sub> <sup>b</sup> (год)	AUC(0-24год) <sup>a</sup> (нг*год/мл)	T <sub>1/2</sub> <sup>a</sup> (год)
1/1	23	37,4 (25)	1,5 (1-2)	268 (19)	Не застосовується
1/21	23	70,3 (15)	1,5 (1-2)	763 (17)	30,8 (22)
Етинілестрадіол					
Курс/день	Кількість пацієнтів	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (нг/мл)	T <sub>max</sub> <sup>b</sup> (год)	AUC(0-24год) <sup>a</sup> (нг*год/мл)	T <sub>1/2</sub> <sup>a</sup> (год)
1/1	23	32,8 (45)	1,5 (1-2)	108 (52)	Не застосовується
1/21	23	45,1 (35)	1,5 (1-2)	220 (57)	Не застосовується

a) середнє геометричне значення (геометричний коефіцієнт варіації)

b) медіана (діапазон).

### Вплив їжі

Швидкість абсорбції дроспіренону та етинілестрадіолу після одноразового застосування препаратів, подібних до Джаз Плюс, була нижчою при прийомі після їжі (багатої на вміст жирів), при цьому середня сироваткова концентрація (C<sub>max</sub>) знижувалася майже на 40 % у обох діючих речовин. Однак ступінь абсорбції дроспіренону залишився незмінним. Натомість ступінь абсорбції етинілестрадіолу зменшувався майже на 20 % при застосуванні після їжі.

Вплив їжі на абсорбцію кальцію левомефолату при застосуванні препарату Джаз Плюс не вивчали.

### Розподіл

Зниження сироваткових концентрацій дроспіренону та етинілестрадіолу відбувається у два етапи. Уявний об'єм розподілу дроспіренону становить близько 4 л/кг, а етинілестрадіолу - приблизно 4-5 л/кг.

Дроспіренон не зв'язується з ГЗСГ або глобуліном, що зв'язує кортикостероїд (ГЗК), однак зв'язування з іншими білками сироватки крові становить близько 97 %. Після багаторазового

застосування протягом більше 3 циклів не відзначено жодних змін вільної фракції (за показниками мінімальної концентрації).

Етинілестрадіол міцно, проте неспецифічно зв'язується з альбумінами сироватки крові (приблизно 98,5 %) та індукує збільшення концентрації ГЗСС та ГЗК у сироватці крові. Такий вплив на ГЗСГ та ГЗК зумовлений дією етинілестрадіолу і не змінюється при зміні доз дроспіренону у діапазоні 2-3 мг.

Кінетика фолатів здійснюється біфазно зі швидкою і повільною фазою. Швидка фаза, вірогідно, має місце у фолаті, який щойно всмоктався після одноразового перорального прийому левомефолату кальцію в дозі 0,451 мг, та характеризується термінальним періодом напіввиведення, що становить приблизно 4-5 годин. У повільній фазі, що відображає метаболізм поліглутаматної форми фолатної кислоти, середній час утримання становить 100 днів або більше.

### *Метаболізм*

Два основних метаболіти дроспіренону, виявлені у плазмі крові людини - це кислотна форма дроспіренону, що утворюється внаслідок розкриття лактонового кільця, та 4,5-дигідро-дроспіренон-3-сульфат, що є результатом редукції та наступного сульфування. Встановлено, що ці метаболіти є фармакологічно неактивними. Дроспіренон також зазнає окислювального метаболізму під дією CYP3A4.

Повідомлялося, що етинілестрадіол проходить значний пресистемний метаболізм у кишечнику і печінці. Метаболізм етинілестрадіолу та його окислювальних метаболітів відбувається переважно шляхом кон'югації з глюкуронідом або сульфатом. CYP3A4 у печінці відповідає за 2-гідроксилювання, що є основною реакцією окислення. 2-гідрокси метаболіт проходить подальшу трансформацію під час метилювання та глюкуронідації перед тим, як бути виведеним із сечею та калом.

L-5-метилтетрагідрофолат (L-5-метил-ТГФ) - переважаюча сполука фолієвої кислоти в системі кровообігу, що транспортується за фізіологічних умов та під час прийому фолієвої кислоти і кальцію левомефолату.

### *Виведення з організму*

Сироваткова концентрація дроспіренону характеризується кінцевим періодом напіввиведення у фазі розподілу близько 30 годин як після одноразового, так і багаторазового застосування. Виведення з організму дроспіренону було майже повним через десять днів, а виведені кількості виявились дещо вищими у калі, ніж у сечі. Дроспіренон підлягає активному метаболізму, з сечею та калом виділяються тільки незначні кількості незміненого дроспіренону. У сечі та калі виявлено щонайменше 20 різних метаболітів. Близько 38-47 % метаболітів у сечі становили кон'югати з глюкуронідами та сульфатами. Майже 17-20 % метаболітів, виявлених у калі, виводилися у формі глюкуронідів та сульфатів.

Кінцевий період напіввиведення у фазі розподілу етинілестрадіолу становив приблизно 24 годин. Етинілестрадіол не виводиться у незміненому вигляді. Етинілестрадіол виводиться з сечею та калом у формі кон'югатів з глюкуронідами та сульфатами і проходить ентерогепатичну циркуляцію.

L-5-метил-ТГФ виводиться з організму двофазно шляхом екскреції з сечею фолатів у незміненому вигляді та у вигляді катаболічних продуктів, а також з фекаліями.

## *Окремі групи пацієнток*

Застосування дітям. Безпека та ефективність застосування препарату Джаз Плюс встановлена для жінок репродуктивного віку. Очікується, що препарат виявлятиме аналогічну ефективність у підлітків постпубертатного віку до 18 років та жінок. Цей лікарський засіб не призначають до початку менструацій.

Застосування особам літнього віку. Застосування препарату Джаз Плюс у жінок постклімактеричного віку не досліджували; препарат не призначають пацієнткам цієї вікової групи.

Расові відмінності. Не визначено клінічно значущих відмінностей фармакокінетичних властивостей дроспіренону або етинілестрадіолу у японок та представниць європеоїдної раси (віком 25-35 років) при щоденному застосуванні препарату з вмістом 3 мг дроспіренону/0,02 мг етинілестрадіолу протягом 21 доби. Спеціальні дослідження щодо особливостей у інших етнічних групах не проводили.

Порушення функції нирок. Препарат Джаз Плюс протипоказаний для застосування пацієнткам з порушенням функції нирок.

Вплив порушення функції нирок на фармакокінетичні властивості дроспіренону (у дозі 3 мг на день протягом 14 днів) та вплив дроспіренону на концентрацію калію в сироватці крові вивчали у трьох окремих групах жінок (n = 28, вік 30-65). Всі особи перебували на дієті з низьким споживанням калію. Протягом дослідження 7 осіб продовжували приймати калійзберігаючі препарати для лікування їх основного захворювання. На 14-й день терапії дроспіреноном (рівноважний стан) сироваткові концентрації дроспіренону у групі з кліренсом креатиніну 50-79 мл/хв були аналогічними концентраціям у групі з кліренсом креатиніну  $\geq 80$  мл/хв. В осіб з кліренсом креатиніну 30-49 мл/хв сироваткові концентрації дроспіренону були в середньому на 37 % вищими, ніж у пацієнток з контрольної групи. При лікуванні дроспіреноном не відмічено жодного клінічно значущого впливу на рівень калію у сироватці крові. Незважаючи на те, що в дослідженні не спостерігалася гіперкаліємія, у 5 з 7 жінок, які продовжували застосування калійзберігаючих препаратів під час дослідження, середня сироваткова концентрація калію підвищилася до 0,33 мекв/л (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Порушення функції печінки. Препарат Джаз Плюс протипоказаний для застосування пацієнткам із захворюванням печінки. Середня експозиція дроспіренону у жінок з порушенням функції печінки помірного ступеня є майже втричі вищою за експозицію у жінок з нормальною функцією печінки. Препарат Джаз Плюс не досліджували у жінок з тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

## *Медикаментозна взаємодія*

Для отримання більш детальної інформації про взаємодію з оральними контрацептивами або про можливі ферментативні зміни слід переглянути інструкції для медичного застосування всіх лікарських засобів, що призначають одночасно з цим препаратом.

## *Вплив інших лікарських засобів на КОК*

*Речовини, що знижують ефективність КОК.* Лікарські засоби або фітопрепарати, що індують певні ензими, в тому числі СYP3A4, можуть знижувати ефективність КОК або посилювати проривні кровотечі.

Речовини, що підвищують концентрацію КОК у плазмі крові. При супутньому застосуванні аторвастатину та певних КОК, що містять етинілестрадіол, відмічається підвищення показників АUC етинілестрадіолу майже на 20 %. Аскорбінова кислота та ацетамінофен можуть призводити до збільшення концентрації етинілестрадіолу у плазмі крові, імовірно, через пригнічення кон'югації. У клінічному дослідженні з вивчення взаємодії препаратів, що проводили з участю 20 жінок передклімактеричного віку, при застосуванні 1 раз на добу 3 мг дроспіренону/0,02 мг етинілестрадіолу одночасно з потужним інгібітором СYP3A4 кетоконазолом в дозі 200 мг 2 рази на добу протягом 10 днів відмічалось підвищення АUC (0-24) дроспіренону та етинілестрадіолу відповідно у 2,68 раза (90 % ДІ: 2,44; 2,95) та 1,4 раза (90 % ДІ: 1,31; 1,49). Показник  $C_{max}$  дроспіренону та етинілестрадіолу зазнав 1,97-кратного підвищення (90 % ДІ: 1,79, 2,17) і 1,39-кратного підвищення (90 % ДІ: 1,28; 1,52) відповідно. Незважаючи на те, що не було відмічено жодного клінічно значущого впливу на безпеку застосування або лабораторні показники, в тому числі рівень калію у сироватці крові, слід враховувати, що в цьому дослідженні жінок спостерігали лише протягом 10 днів. Клінічні наслідки прийому КОК з вмістом дроспіренону одночасно з безперервним застосуванням інгібітора СYP3A4/5 невідомі (див. розділ «Особливості застосування»).

*Інгібітори протеази вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)/вірусу гепатиту С (ВГС) та нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази.* У деяких випадках при одночасному застосуванні КОК з інгібіторами протеази ВІЛ/ВГС або нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази спостерігалися значні зміни (збільшення або зменшення) плазмової концентрації естрогену та прогестину.

*Антибіотики.* Є повідомлення про випадки настання вагітності під час застосування гормональних контрацептивів та антибіотиків, однак клінічні дослідження з вивчення фармакокінетичних властивостей не виявили стійкого впливу антибіотиків на концентрацію синтетичних стероїдів у плазмі крові.

#### Вплив КОК на інші препарати

КОК із вмістом етинілестрадіолу можуть пригнічувати метаболізм інших препаратів. Встановлено, що КОК значно знижують концентрацію ламотриджину у плазмі крові, імовірно, через індукування глюкуронування ламотриджину. Внаслідок цього можливе зменшення контролю над судомною активністю, тому може потребуватися корекція дози ламотриджину. Для отримання більш детальної інформації про взаємодію з КОК або про можливі ферментативні зміни слід переглянути інструкції для медичного застосування всіх препаратів, що призначаються одночасно з цим лікарським засобом.

В умовах *in vitro* етинілестрадіол є інгібітором зворотної дії стосовно ізоферментів СYP2C19, СYP1A1 і СYP1A2 та незворотним інгібітором ізоферментів СYP3A4/5, СYP2C8 і СYP2J2. Метаболізм дроспіренону та потенційний вплив дроспіренону на печінкові СYP-ферменти вивчали в дослідженнях *in vitro* та *in vivo*. У дослідженнях *in vitro* дроспіренон не виявляв впливу на метаболізм модельних субстратів СYP1A2 і СYP2D6, однак пригнічував метаболізм модельних субстратів СYP1A1, СYP2C9, СYP2C19 і СYP3A4, при цьому найбільш чутливим ферментом був СYP2C19. Потенційний вплив дроспіренону на активність ізоферменту СYP2C19 вивчався у дослідженні клінічної фармакокінетики із застосуванням омепразолу як маркерного субстрату. У дослідженні з участю 24 жінок постклімактеричного віку (включаючи 12 жінок з гомозиготним (дикого типу) генотипом СYP2C19 та 12 жінок з гетерозиготним генотипом СYP2C19) при щоденному пероральному застосуванні дроспіренону в дозі 3 мг протягом 14 днів не відмічено впливу на кліренс омепразолу (40 мг, одноразова пероральна доза) та 5-гідроксиомепразолу, утвореного під дією СYP2C19. Крім того, не було виявлено жодного значного впливу дроспіренону на системний кліренс омепразолу сульфону, метаболіту,

утвореного за допомогою СYP3A4. Ці результати свідчать, що дроспіренон не пригнічує СYP2C19 і СYP3A4 в умовах *in vivo*.

Було проведено два додаткових клінічних дослідження з вивчення медикаментозної взаємодії з використанням симвастатину та мідазоламу як маркерних субстратів для СYP3A4, в кожному з яких брали участь 24 здорові жінки постклімактеричного віку. Результати цих досліджень показали, що дроспіренон у рівноважній концентрації, досягнутій після його застосування у дозі 3 мг/добу, не виявляє впливу на фармакокінетичні властивості субстратів СYP3A4.

Жінки, які отримують замісну терапію гормонами щитоподібної залози, можуть потребувати вищих доз тиреоїдного гормону, оскільки на тлі застосування КОК сироваткова концентрація глобуліну, що зв'язує тиреоїдні гормони, зростає.

*Взаємодія з препаратами, що можуть підвищувати сироватковий рівень калію.* У жінок, які приймають препарат Джаз Плюс одночасно з іншими препаратами, які можуть підвищувати рівень калію у сироватці крові, існує імовірність зростання сироваткової концентрації калію (див. розділ «Особливості застосування»).

Було проведено дослідження з вивчення медикаментозної взаємодії, в якому порівнювали застосування дроспіренону 3 мг/естрадіолу 1 мг та плацебо у 24 жінок постклімактеричного віку з артеріальною гіпертензією помірного ступеня які отримували еналаприлу малеат у дозі 10 мг 2 рази на день. Рівень калію контролювали у всіх суб'єктів дослідження через день протягом 2 тижнів. Середня сироваткова концентрація калію в групі, яка отримувала дроспіренон/естрадіол, була на 0,22 мекв/л вищою відносно початкового рівня, ніж у плацебо-групі. Крім цього, рівень калію у сироватці крові вимірювали у різних часових точках протягом 24 годин на початковому рівні та на 14-й день дослідження. Станом на 14-й день співвідношення між  $C_{max}$  і АUC сироваткового рівня калію у групі, яка отримувала дроспіренон/естрадіол, і плацебо-групі було відповідно 0,955 (90 % ДІ: 0,914; 0,999) і 1,010 (90 % ДІ: 0,944; 1,08). У жодної пацієнтки з обох груп лікування не відмічено розвитку гіперкаліємії (рівень калію в сироватці крові  $> 5,5$  мекв/л).

*Вплив фолатів на інші лікарські засоби.*

Фолати, такі як фолієва кислота та левомефолат кальцію, можуть впливати на фармакокінетику або фармакодинаміку окремих антифолатів (наприклад, протиепілептичні засоби, метотрексат).

*Вплив інших лікарських засобів на фолати.*

Ряд лікарських засобів (наприклад, метотрексат, сульфасалазин, холестирамін, протиепілептичні засоби) знижують концентрацію фолатів.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

#### *Пероральна контрацепція*

Джаз Плюс показаний для застосування жінкам з метою запобігання вагітності.

## *Передменструальний дисфоричний розлад (ПМДР)*

Джас Плюс призначають для лікування симптомів передменструального дисфоричного розладу у жінок, які обрали пероральну контрацепцію як метод запобігання вагітності. Ефективність препарату Джас Плюс при ПМДР у разі застосування протягом понад трьох менструальних циклів не вивчали.

## *Акне*

Джас Плюс призначають для лікування помірної форми вугрової хвороби у жінок віком від 14 років (за умови настання сталих менструацій), які не мають протипоказань до терапії оральними контрацептивами. Джас Плюс слід застосовувати для лікування акне, тільки якщо пацієнтка бажає використовувати оральну контрацепцію як протизаплідний засіб.

## *Забезпечення фолатного статусу*

Джас Плюс призначають жінкам, які обрали оральну контрацепцію як метод запобігання вагітності, для підвищення рівня фолатів з метою зменшення ризику виникнення дефекту нервової трубки.

## **Протипоказання.**

- Препарат Джас Плюс протипоказаний жінкам у разі наявності або виникнення нижчезазначених станів чи захворювань.
- Порушення функції нирок.
- Недостатність кори надниркових залоз.
- Високий ризик розвитку артеріального або венозного тромбозу. До цієї категорії, зокрема, належать жінки, які:
  - палять і мають вік понад 35 років (див. розділ «Особливості застосування»);
  - мають тромбоз глибоких вен або тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА), у тому числі в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»);
  - мають цереброваскулярне захворювання (див. розділ «Особливості застосування»);
  - хворі на ішемічну хворобу серця (див. розділ «Особливості застосування»);
  - мають тромбогенні вади клапана серця або тромбогенні порушення серцевого ритму (наприклад підгострий бактеріальний ендокардит з ураженням клапана або фібриляція передсердь (див. розділ «Особливості застосування»));
  - хворі на спадкову або набуту гіперкоагулопатію (див. розділ «Особливості застосування»);
  - хворі на неконтрольовану артеріальну гіпертензію (див. розділ «Особливості застосування»);
  - хворі на цукровий діабет із судинними ускладненнями (див. розділ «Особливості застосування»);
  - страждають на головні болі з вогнищевими неврологічними симптомами або мігрені з аурую або без і мають вік понад 35 років (див. розділ «Особливості застосування»).
- Аномальна маткова кровотеча нез'ясованої етіології (див. розділ «Особливості застосування»).

- Рак молочної залози нині або в анамнезі, який може бути гормоночутливим (див. розділ «Особливості застосування»).
- Пухлини печінки, доброякісні або злоякісні, або захворювання печінки (див. розділ «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози»).
- Застосування комбінації лікарських засобів для лікування гепатиту С, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір з або без додавання дасабувіру, у зв'язку з потенційним підвищенням рівня АЛТ; застосування з лікарськими засобами, що містять глекапревір/пібрентасвір та софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Для отримання більш детальної інформації про взаємодію з гормональними контрацептивами або про можливі ферментативні зміни слід переглянути інструкції для медичного застосування всіх препаратів, що призначаються одночасно з цим лікарським засобом.

#### *Вплив інших препаратів на КОК*

##### *Речовини, що спричиняють зменшення ефективності КОК*

Лікарські засоби та рослинні препарати, що індукують певні ферменти, в тому числі цитохром Р450 3А4 (СYP3А4), можуть знижувати ефективність КОК або посилювати проривні кровотечі. Препарати, які можуть зменшувати ефективність гормональних контрацептивів, включають: фенітоїн, барбітурати, карбамазепін, бозентан, фелбамат, гризеофульвін, окскарбазепін, рифампін, топірамат та лікарські засоби, що містять звіробій. Взаємодія оральних контрацептивів та інших лікарських засобів може призводити до проривної кровотечі та/або втрати ефективності контрацептиву. При терапії препаратами, що індукують ферменти, одночасно із застосуванням КОК альтернативний або додатковий методи контрацепції слід застосовувати протягом усього терміну лікування відповідним препаратом і ще протягом 28 днів після припинення його застосування для забезпечення повноцінної контрацепції.

##### *Речовини, що спричиняють збільшення концентрації КОК у плазмі крові*

При супутньому застосуванні аторвастатину та певних КОК, що містять етинілестрадіол, відзначається підвищення показників АUC етинілестрадіолу майже на 20 %. Аскорбінова кислота та ацетамінофен можуть призводити до збільшення концентрації етинілестрадіолу у плазмі крові, імовірно, через пригнічення кон'югації.

Супутнє застосування помірних або сильних інгібіторів СYP3А4, до яких належать азольні протигрибкові (кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, флуконазол), верапаміл, макроліди (наприклад, кларитроміцин, еритроміцин), дилтіазем та грейпфрутовий сік, може спричинити підвищення концентрації у плазмі крові естрогену або прогестину чи їх обох речовин. У ході клінічного дослідження з вивчення взаємодії препаратів, що проводили з участю жінок передклімактеричного віку, при застосуванні 1 раз на добу препарату, що містив 3 мг дроспіренону/0,02 мг етинілестрадіолу, одночасно з потужним інгібітором СYP3А4 кетоконазолом у дозі 200 мг 2 рази на добу протягом 10 днів відмічалось помірне підвищення системної експозиції дроспіренону. Експозиція етинілестрадіолу збільшилася незначно (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

## *Інгібітори протеази вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)/вірусу гепатиту С (ВГС) та нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази*

У деяких випадках при одночасному застосуванні КОК з інгібіторами протеази ВІЛ/ВГС або нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази спостерігалися значні зміни (збільшення або зменшення) плазмової концентрації естрогену та прогестину.

### *Антибактеріальні засоби*

Є повідомлення про випадки настання вагітності під час застосування гормональних контрацептивів та антибіотиків, однак клінічні дослідження з вивчення фармакокінетичних властивостей не виявили стійкого впливу антибіотиків на концентрацію синтетичних стероїдів у плазмі крові.

### *Вплив КОК на інші препарати*

КОК із вмістом етинілестрадіолу можуть пригнічувати метаболізм інших препаратів. Встановлено, що КОК значно знижують концентрацію ламотриджину у плазмі крові, імовірно, через індукування глюкуронування ламотриджину. Внаслідок цього можливе зменшення контролю над судомною активністю, тому може потребуватися корекція дози ламотриджину. Для отримання більш детальної інформації про взаємодію з КОК або про можливі ферментативні зміни слід переглянути інструкції для медичного застосування всіх препаратів, що призначаються одночасно з цим лікарським засобом.

### *КОК, що підвищують концентрацію ферментів цитохрому СYP450 у плазмі крові*

У ході клінічних досліджень на тлі застосування гормональних контрацептивів із вмістом етинілестрадіолу підвищення концентрації субстратів СYP3A4 (наприклад, мідазолам) у плазмі крові було відсутнє або мало незначний ступінь, тоді як плазмові концентрації субстратів СYP2C19 (наприклад, омепразол та вориконазол) і субстратів СYP1A2 (наприклад, теофілін та тизанідин) могли підвищуватися у діапазоні від незначного до помірного ступеня.

Клінічні дослідження не вказують на наявність інгібіторного потенціалу у дроспіренону відносно СYP-ферментів людини при застосуванні у клінічно значущих концентраціях (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Жінки, які отримують замісну терапію гормонами щитовидної залози, можуть потребувати вищих доз тиреоїдного гормону, оскільки на тлі застосування КОК сироваткова концентрація глобуліну, що зв'язує тиреоїдні гормони, зростає.

### *Взаємодія з препаратами, що можуть підвищувати сироватковий рівень калію*

У жінок, які приймають препарат Джаз Плюс одночасно з іншими препаратами, що можуть підвищувати рівень калію у сироватці крові, існує імовірність зростання сироваткової концентрації калію (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

### *Вплив фолатів на інші лікарські засоби*

Фолати можуть змінювати фармакокінетичні або фармакодинамічні властивості деяких препаратів-антифолатів, зокрема протиепілептичних засобів (наприклад, фенітоїн), метотрексату або піриметаміну, що може призвести до зниження фармакологічного ефекту препаратів-антифолатів.

### Вплив інших лікарських засобів на фолати

Повідомлялося, що окремі препарати спричиняють зниження рівня фолатів шляхом пригнічення ферменту дегідрофолатредуктази (наприклад, метотрексат та сульфасалазин), шляхом зменшення абсорбції фолатів (наприклад, холестирамін) або за допомогою невідомих механізмів (наприклад, протиепілептичні препарати, такі як карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, примідон та вальпроєва кислота).

### Вплив на результати лабораторних досліджень

Застосування контрацептивних стероїдів може впливати на результати певних лабораторних аналізів, зокрема це стосується факторів коагуляції, рівня ліпідів, толерантності до глюкози та зв'язуючих білків. Дроспіренон збільшує активність реніну та альдостерону у плазмі крові, що індукується його помірною антимінералокортикоїдною активністю. Фолати можуть приховувати дефіцит вітаміну B<sub>12</sub> (див. розділ «Особливості застосування» та підрозділ «Вплив КОК на інші препарати» розділу «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Під час 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, також під час 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»).

### **Особливості застосування.**

Важливими ознаками ПМДР, відповідно до четвертої редакції Керівництва з діагностики та статистичного обліку (DSM-IV), є виражений депресивний настрій, збудженість або напруженість, афективна лабільність та стійкий гнів або роздратованість. До інших проявів належать зниження інтересу до звичайної діяльності, розлади концентрації, нестача енергії, зміни апетиту або сну та відчуття втрати контролю над ситуацією. Фізичні симптоми, пов'язані з ПМДР, включають чутливість молочних залоз, головний біль, болі у суглобах та м'язах, метеоризм і збільшення маси тіла. У разі наявності вказаного розладу зазначені симптоми виникають регулярно під час лютеїнової фази і зникають протягом декількох днів після початку менструації. Розлад помітно впливає на якість роботи, навчання в школі або на звичайну суспільну діяльність та стосунки з іншими людьми. Діагноз визначає лікар згідно з критеріями DSM-IV за проспективною оцінкою симптомів, відмічених упродовж принаймні двох менструальних циклів. Під час постановки діагнозу мають бути виключені інші циклічні розлади настрою.

Оцінку ефективності застосування препарату Джаз Плюс для лікування передменструального синдрому (ПМС) не проводили.

### Паління та серйозні серцево-судинні ускладнення

Паління підвищує ризик розвитку серйозних серцево-судинних ускладнень на тлі застосування

КОК. Цей ризик зростає з віком, зокрема у жінок віком понад 35 років, та з кількістю випалених цигарок. З цієї причини КОК не слід застосовувати жінкам віком від 35 років, які палять (див. розділ «Протипоказання»).

### Тромбоемболічні розлади та інші судинні захворювання

Застосування препарату Джаз Плюс слід припинити в разі розвитку артеріальних або венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТЕ).

Виходячи з наявної інформації стосовно КОК, що містять дроспіренон і 0,03 мг етинілестрадіолу (препарат «Ярина®»), КОК із вмістом дроспіренону асоціюються з більшим ризиком розвитку ВТЕ, ніж КОК, що містять левоноргестрел або інші прогестини. За даними епідеміологічних досліджень порівняння ризиків ВТЕ, можлива як повна відсутність будь-якого підвищення ризику, так і його збільшення в три рази. Перед початком застосування препарату Джаз Плюс у жінки, яка раніше не застосовувала КОК, або у жінки, яка переходить з іншого контрацептиву, який не містить дроспіренон, слід оцінити всі ризики та переваги застосування КОК із вмістом дроспіренону з огляду на імовірність розвитку ВТЕ. Додатково до інших факторів, через які застосування КОК є протипоказаним, до відомих факторів ризику ВТЕ належать паління, ожиріння та ВТЕ у сімейному анамнезі (див. розділ «Протипоказання»).

У ряді досліджень порівнювали ризик ВТЕ у жінок, які приймали препарат Ярина® (що містить 0,03 мг етинілестрадіолу і 3 мг дроспіренону), та у жінок, які користувалися іншими КОК, у тому числі з левоноргестрелом. Результати досліджень, що проводилися на вимогу або за сприяння регуляторних органів, узагальнені у Таблиці 2.

Таблиця 2. Розрахункові дані (відносний ризик) розвитку венозної тромбоемболії у жінок, які отримують препарат «Ярина®», порівняно з жінками, які приймають оральні контрацептиви з вмістом інших прогестинів

Епідеміологічне дослідження (автори, рік публікації) Популяція дослідження	Препарат порівняння (всі препарати - низькодозові КОК; вміст етинілестрадіолу становить ≤ 0,04 мг)	Відносний ризик (ВР) (95% ДІ)
i3 Ingenix (Seeger 2007) Жінки, які розпочинають застосування <sup>a</sup>	Усі КОК, що були наявні в США під час проведення дослідження <sup>b</sup>	ВР: 0,9 (0,5-1,6)
EURAS (Dinger 2007) Жінки, які розпочинають застосування <sup>a</sup>	Усі КОК, що були наявні в Європі під час проведення дослідження <sup>c</sup> Левоноргестрел/ЕЕ	ВР: 0,9 (0,6-1,4) ВР: 1,0 (0,6-1,8)

Дослідження за фінансування FDA (2011) Жінки, які не користувались комбінованими гормональними контрацептивами щонайменше протягом попередніх 6 місяців <sup>a</sup>	Інші КОК, наявні під час проведення дослідження <sup>d</sup>	ВР: 1,8 (1,3-2,4)
	Левоноргестрел/0,03 мг ЕЕ	ВР: 1,6 (1,1-2,2)
Усі жінки, які застосовують комбіновані гормональні контрацептиви (в тому числі ті, які розпочинають та продовжують застосування комбінованого гормонального контрацептиву, що вивчається в дослідженні)	Інші КОК, наявні під час проведення дослідження <sup>d</sup>	ВР: 1,7 (1,4-2,1)
	Левоноргестрел/0,03 мг ЕЕ	ВР: 1,5 (1,2-1,8)

a) У тому числі жінки, які не користувалися комбінованими гормональними контрацептивами щонайменше протягом попередніх 6 місяців.

b) Включаючи низькодозові КОК, що містять такі прогестини: норгестимат, норетиндрон, левоноргестрел, дезогестрел, норгестрел, медроксипрогестерон або етинодіолу діацетат.

c) Включаючи низькодозові КОК, що містять такі прогестини: левоноргестрел, дезогестрел, діеногест, хлормадинону ацетат, гестоден, ципротерону ацетат, норгестимат або норетиндрон.

d) включаючи низькодозові КОК, що містять такі прогестини: норгестимат, норетиндрон або левоноргестрел.

Окрім вищенаведених «регуляторних досліджень», також проводили інші дослідження з різною метою. Загалом, було проведено два проспективних когортних дослідження (див. Таблицю 2): постмаркетингове дослідження з вивчення безпеки (США) Ingenix (Seeger 2007) і Європейське постмаркетингове дослідження з вивчення безпеки EURAS (Європейське активне моніторингове дослідження) (Dinger 2007). У продовженні дослідження EURAS, Довготривалому активному моніторинговому дослідженні (LASS), не залучали додаткових осіб, а проводили подальшу оцінку ризику розвитку ВТЕ. Також було проведено три ретроспективних когортних дослідження: одне в США за фінансування FDA (див. Таблицю 2), і два – в Данії (Lidegaard 2009, Lidegaard 2011). Окрім цього, було проведено два дослідження «випадок-контроль»: одне у Данії – аналітичне дослідження MEGA (van Hylckama Vlieg 2009) і одне в Німеччині (Dinger 2010). На додаток до цього проводили два когортних дослідження типу «випадок-контроль», у яких оцінювався ризик розвитку нелетальної ідіопатичної ВТЕ: дослідження PharMetrics (Jick 2011) і дослідження GPRD (Parkin 2011). Результати всіх цих досліджень наведені на Мал. 1.

Малюнок 1. Ризик розвитку ВТЕ на тлі застосування препарату «Ярина®» та при застосуванні КОК, що містять левоноргестрел (скоригований ризик#)



Відношення ризиків відображені на логарифмічній шкалі; відношення ризиків <1 означає нижчий ризик розвитку ВТЕ при застосуванні дроспіренону, а >1 означає підвищений ризик розвитку ВТЕ при застосуванні дроспіренону.

\*Препарат порівняння «інші КОК», в тому числі із вмістом левоноргестрелу

†LASS – продовження дослідження EURAS.

#Деякі додаткові параметри позначені надрядковими літерами: a) інтенсивне паління; b) артеріальна гіпертензія; c) ожиріння; d) сімейний анамнез; e) вік; f) ІМТ; g) час застосування; h) ВТЕ в анамнезі; i) період включення; j) календарний рік; k) освіта; l) тривалість використання; m) здатність до дітонародження; n) хронічне захворювання; o) супутні лікарські засоби; p) паління; q) тривалість експозиції; r) місце.

(Посилання: Ingenix (Seeger 2007), EURAS (Європейське активне моніторингове дослідження) (Dinger 2007), LASS (Довготривале активне моніторингове дослідження) (Dinger, неопублікований документ), Дослідження за фінансування FDA (Sidney 2011), Датське дослідження (Lidegaard 2009), Датський повторний аналіз (Lidegaard 2011), дослідження MEGA (van Hylckama Vlieg 2009), Німецьке дослідження «випадок-контроль» (Dinger 2010), PharMetrics (Jick 2011), дослідження GPRD (Parkin 2011)).

Незважаючи на підвищення абсолютних показників ризику розвитку ВТЕ у жінок, які приймають гормональні контрацептиви, порівняно з особами, які не застосовували їх, частота виникнення ВТЕ у період вагітності є ще більшою, особливо у післяпологовий період (див. Мал. 2). За оцінками, ризик ВТЕ у жінок, які користуються КОК, становить від 3 до 9 випадків на 10000 жінок-років. Найвищий ризик ВТЕ спостерігається протягом першого року застосування КОК. Дані великого проспективного когортного дослідження з вивчення безпеки різних КОК дозволяють зробити припущення, що таке підвищення ризику, якщо порівнювати з особами, які не приймають КОК, є найвищим протягом перших 6 місяців застосування КОК. Результати цього дослідження вказують, що найбільший ризик розвитку ВТЕ відмічається на початку використання КОК або після відновлення прийому (після перерви тривалістю 4 тижні або більше) КОК (того самого або іншого).

Після припинення застосування КОК ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень, спричинений прийомом оральних контрацептивів, поступово зникає.

На Мал. 2 відображено ризик розвитку ВТЕ у жінок, які не є вагітними і не використовують оральні контрацептиви; для жінок, які приймають оральні контрацептиви; для вагітних жінок та жінок у післяпологовий період. Ризик виникнення ВТЕ у перспективі виглядає таким чином: якщо прослідкувати за станом здоров'я 10 000 жінок, які не є вагітними і не приймають оральні контрацептиви протягом 1 року, з'ясується, що ВТЕ виникає у 1-5 з таких жінок.

Мал. 2. Вірогідність розвитку ВТЕ



\*Дані щодо вагітних розраховані згідно з фактичною тривалістю вагітності відповідно до результатів контрольних досліджень. Виходячи з даних, що вагітність триває дев'ять календарних місяців, частота становить 7- 27 випадків на 10000 жінок-років.

По можливості необхідно припинити застосування препарату Джаз Плюс принаймні за 4 тижні

до великих операцій або інших хірургічних втручань, при яких підвищується ризик тромбоемболії, та не використовувати препарат протягом 2 тижнів після таких операцій.

Жінки, які не годують груддю, можуть розпочинати прийом препарату Джаз Плюс не раніше ніж через 4 тижні після пологів. Ризик післяпологової тромбоемболії знижується через 3 тижні після пологів, тоді як саме в цей час ризик овуляції підвищується.

Застосування КОК також спричиняє підвищення ризику артеріальних тромбозів, зокрема інсульту та інфаркту міокарда, особливо у жінок з іншими факторами ризику розвитку згаданих розладів.

Встановлено, що КОК підвищують як відносний, так і популяційний ризик розвитку цереброваскулярних явищ (ішемічний та геморагічний інсульт), хоча загалом ризик є вищим у жінок старшого віку (> 35 років), хворих на артеріальну гіпертензію, які палять. Застосування КОК також підвищує ризик інсульту у жінок з іншими основними факторами ризику.

Застосування оральних контрацептивів жінкам з факторами ризику розвитку цереброваскулярних захворювань потребує обережності.

Застосування препарату Джаз Плюс слід припинити при втраті зору нез'ясованої етіології, проптозі, диплопії, набряку диска зорового нерва та судинних ураженнях сітківки. Необхідно негайно зробити обстеження щодо виявлення можливого тромбозу ретинальних вен (див. розділ «Побічні реакції»).

### Гіперкаліємія

Препарат Джаз Плюс містить 3 мг прогестину дроспіренону, який має антимінералокортикоїдні властивості, в тому числі може спричиняти гіперкаліємію у пацієток, які належать до групи підвищеного ризику. Вказана властивість дроспіренону аналогічна дії спіронолактону у дозі 25 мг. Препарат Джаз Плюс протипоказаний для застосування пацієткам із захворюваннями, що провокують розвиток гіперкаліємії (наприклад, порушення функції нирок, порушення функції печінки та недостатність кори надниркових залоз). У жінок, які отримують щоденну тривалу терапію хронічних станів або захворювань препаратами, здатними підвищувати рівень калію у сироватці крові, необхідно впродовж курсу лікування контролювати сироваткову концентрацію калію. До лікарських засобів, що можуть підвищувати рівень калію у сироватці крові, належать інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, калійзберігаючі діуретики, калієві добавки, гепарин, антагоністи альдостерону та НПЗП. Слід розглянути можливість здійснення моніторингу сироваткових концентрацій калію у пацієток з групи підвищеного ризику, які проходять супутню довготривалу терапію із застосуванням потужного інгібітора цитохрому СYP3A4. Потужні інгібітори СYP3A4 включають азольні протигрибкові препарати (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, вориконазол), інгібітори протеази ВІЛ/ВГС (наприклад, індинавір, боцепревір) та кларитроміцин (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

### Рак молочної залози

Лікарський засіб Джаз Плюс протипоказаний жінкам, які мають рак молочної залози нині або в анамнезі, оскільки рак молочної залози може бути гормоночутливим.

Епідеміологічні дослідження не виявили стійкого зв'язку між використанням комбінованих оральних контрацептивів (КОК) і ризиком розвитку раку молочної залози. Дослідження не показують зв'язку між застосуванням КОК будь-коли (нині чи в минулому) та ризиком розвитку

раку молочної залози. Однак деякі дослідження вказують на невелике підвищення ризику розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують нині або нещодавно застосовували КОК (< 6 місяців з моменту останнього застосування), а також у жінок, які застосовують КОК протягом більш тривалого часу (див. розділ «Побічні реакції»).

### Рак шийки матки

Результати деяких досліджень свідчать, що застосування КОК асоціюється зі зростанням ризику розвитку раку шийки матки або інтраепітеліальної неоплазії. Проте не досягнуто єдиної думки щодо того, наскільки ці результати можуть бути зумовлені відмінностями у статевій поведінці та іншими факторами.

Найважливішим фактором ризику раку шийки матки є папіломавірусна інфекція людини.

### Захворювання печінки

При появі жовтяниці застосування препарату Джаз Плюс потрібно припинити. У пацієток із порушенням функції печінки можливе порушення метаболізму стероїдних гормонів. При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може виникнути необхідність припинити прийом КОК, доки показники функції печінки не повернуться до норми і буде виключено причинний взаємозв'язок із прийомом КОК.

Виникнення аденоми печінки асоціюється із застосуванням КОК. За розрахунками цей ризик становить 3,3 випадки на 100000 жінок, які застосовують КОК. Розрив аденоми печінки може мати летальний наслідок через внутрішньочеревну кровотечу.

Дослідження показали підвищення ризику розвитку печінково-клітинного раку в осіб, які застосовують КОК протягом тривалого часу (~8 років). Однак ризик виникнення раку печінки у жінок, які застосовують КОК, становить менше 1 випадку на мільйон осіб.

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.

У жінок, які мають в анамнезі випадки холестазу, пов'язаного з вагітністю, можливий розвиток холестазу, що асоціюється із застосуванням оральних контрацептивів. У жінок з холестазом, зумовленим КОК, в анамнезі можуть розвиватися рецидиви при повторному застосуванні КОК.

### Ризик підвищення рівня печінкових ферментів при одночасному застосуванні препаратів для лікування вірусного гепатиту С

Слід припинити застосування препарату Джаз Плюс перед початком терапії комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір з/без додавання дасабувіру. Відновити застосування препарату Джаз Плюс можна приблизно через 2 тижні після завершення курсу для терапії вірусного гепатиту С.

### Підвищення артеріального тиску

У жінок з добре контрольованою артеріальною гіпертензією слід відстежувати показники артеріального тиску та припинити застосування препарату Джаз Плюс при їх значному підвищенні. Жінкам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією або гіпертензією з

супутніми іншими судинними захворюваннями не слід приймати КОК.

У жінок, які приймали КОК, спостерігалось про підвищення артеріального тиску, що виникає частіше у жінок старшого віку та при тривалому застосуванні препарату. Частота виникнення артеріальної гіпертензії зростає зі збільшенням концентрації прогестину.

### Захворювання жовчного міхура

Результати досліджень вказують на незначне підвищення відносного ризику розвитку захворювань жовчного міхура у жінок, які користуються КОК.

### Вплив на вуглеводний та ліпідний обмін

Жінки зі схильністю до розвитку цукрового діабету та пацієнтки, які страждають на діабет, мають перебувати під ретельним наглядом під час застосування препарату Джаз Плюс. КОК можуть спричиняти дозозалежне зниження толерантності до глюкози.

Для жінок з неконтрольованою дисліпідемією слід розглянути можливість використання альтернативних засобів контрацепції. У незначній частині жінок на тлі застосування КОК відбуваються несприятливі зміни ліпідного обміну.

У жінок із гіпертригліцеридемією або наявністю у сімейному анамнезі цього розладу при застосуванні КОК підвищується ризик розвитку панкреатиту.

### Головний біль

Якщо у жінки, яка приймає препарат Джаз Плюс, виникає головний біль, що має рецидивний характер, є стійким або інтенсивним, слід ретельно вивчити випадок та, у разі потреби, відмінити застосування препарату Джаз Плюс.

Збільшення частоти або тяжкості мігрень на тлі використання КОК (що може бути попередником цереброваскулярного розладу) може бути підставою для негайної відміни КОК.

### Нерегулярні кровотечі

На тлі застосування КОК у пацієнток іноді виникають нерегулярні (проривні або внутрішньоциклові) кровотечі та кровомазання, особливо протягом перших трьох місяців прийому. У разі стійких кровотеч або появи кровотечі після попереднього регулярного циклу слід обстежити жінку на наявність вагітності та щодо злоякісних новоутворень. Якщо патологію та вагітність виключено, нерегулярні кровотечі можуть зникнути з часом або після переходу на інший КОК.

За даними досліджень препарату Джаз Плюс, середня кількість епізодів кровотеч за досліджуваний період (90 днів) становила 3,2 випадку протягом 4-6 циклів. Середня кількість днів кровотечі та/або кровомазання на тлі застосування препарату Джаз Плюс становила 15,1 дня. Інтенсивність кровотеч, відмічена під час прийому препарату Джаз Плюс, становила, виходячи зі співвідношення між днями тільки кровомазання порівняно із загальною кількістю днів кровомазання та/або кровотечі, 5,2/15,1 дня.

Аналіз записів пацієнток у щоденниках, проведений у ході двох клінічних досліджень з вивчення препарату «Джаз», показав, що нерегулярні кровотечі протягом 28-денного циклу спостерігалися у 8-25 % жінок. Загалом 12 суб'єктів з 1056 (1,1 %) припинили застосування препарату «Джаз» через менструальні розлади, в тому числі міжменструальні кровотечі,

менорагію та метрорагію.

У жінок, які приймають препарат Джаз Плюс, можуть бути відсутніми кровотечі відміни, навіть якщо вони не вагітні. Згідно з записами зі щоденників пацієнок, проаналізованими у ході досліджень препарату «Джаз», що включали до 13 циклів, від 6 до 10 % мали цикли без кровотеч відміни. У деяких жінок може зустрічатися аменорея або олігоменорея, спричинена прийомом протизаплідних таблеток, особливо якщо такі розлади відмічалися раніше.

При відсутності кровотечі відміни слід розглянути імовірність наявності вагітності. Якщо пацієнтка не дотримувалася призначеного режиму застосування препарату (пропустила прийом однієї або більше таблеток, що містили гормони, або почала приймати їх на день пізніше, ніж мала б почати), при першій відсутності кровотечі відміни необхідно враховувати можливість вагітності і вжити необхідних діагностичних заходів. Якщо пацієнтка дотримувалася призначеного режиму застосування препарату і в неї відсутні дві кровотечі відміни поспіль, необхідно виключити вагітність.

### Депресія

Жінки з депресією в анамнезі повинні перебувати під ретельним наглядом; при рецидивах депресії тяжкого ступеня препарат Джаз Плюс слід відмінити.

### Вплив на результати лабораторних досліджень

Застосування контрацептивних стероїдів може впливати на результати певних лабораторних аналізів, зокрема це стосується факторів коагуляції, рівня ліпідів, толерантності до глюкози та зв'язуючих білків. Жінки, які отримують замісну терапію гормонами щитовидної залози, можуть потребувати вищих доз тиреоїдного гормону, оскільки на тлі застосування КОК сироваткова концентрація глобуліну, що зв'язує тиреоїдні гормони, зростає. Дроспіренон збільшує активність реніну та альдостерону у плазмі крові, що індукується його помірною антимінералокортикоїдною активністю. Фолати можуть приховувати дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>.

### Моніторинг

Жінки, які приймають КОК, повинні щорічно відвідувати свого лікаря з метою контролю артеріального тиску та проведення інших необхідних обстежень.

### Інші стани

Екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.

У поодиноких випадках може розвиватися хлоазма, особливо у жінок, які раніше мали хлоазму вагітних. Жінки зі схильністю до появи хлоазми повинні уникати впливу сонячного або ультрафіолетового випромінювання під час прийому КОК.

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

Кожна таблетка рожевого кольору препарату містить 45 мг лактози, кожна таблетка світло-оранжевого кольору містить 48 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.** Не застосовується для контрацепції під час вагітності, тому необхідно припинити застосування препарату Джаз Плюс у разі настання вагітності. Епідеміологічні дослідження та результати мета-аналізів не виявили збільшення ризику виникнення вроджених вад розвитку статевих та інших органів (у тому числі пороків серця та дефектів зменшення кінцівок) після прийому КГК до зачаття або на ранніх строках вагітності. У загальній популяції в США розрахунковий фоновий ризик серйозних вроджених вад і викиднів у разі клінічно підтвердженої вагітності становить від 2 до 4 % і від 15 до 20 % відповідно.

### *Дані*

Дані досліджень за участю людей. Ретроспективне дослідження бази даних жінок у Норвегії, яке включало 44 734 вагітності, з яких 368 були у жінок, які випадково приймали дроспіренон/етинілестрадіол протягом першого триместру вагітності, виявило відсутність негативного впливу, як-от на передчасні пологи, малий розмір плода для гестаційного віку або низька маса тіла при народженні (z-score).

Післяреєстраційні дані щодо побічних явищ при застосуванні лікарського засобу Джаз Плюс вагітними жінками свідчать про те, що частота викиднів і вроджених аномалій не була вищою за розрахунковий фоновий ризик у загальній популяції.

### *Годування груддю*

Дроспіренон проникає в грудне молоко. Після одноразового перорального прийому таблеток 3 мг дроспіренону /0,03 мг етинілестрадіолу концентрація дроспіренону у грудному молоці протягом 24 годин становила від 1,4 до 7,0 нг/мл із середнім значенням  $\pm$  стандартне відхилення  $3,7 \pm 1,9$  нг/мл. Розрахункова середня доза для немовлят становила 0,003 мг/добу, що відповідає приблизно 0,1 % дози для матері (див. нижче «Дані»). Інформація про вплив лікарського засобу Джаз Плюс на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, є обмеженою. КГК можуть зменшувати вироблення молока в жінок, які годують груддю. Таке зменшення може відбутися в будь-який час, але менш імовірно, що це станеться після того, як режим грудного вигодовування буде добре налагоджено. У разі можливості жінкам, які годують груддю, потрібно рекомендувати використовувати інші методи контрацепції до завершення періоду грудного вигодовування (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»). Підвищення концентрації фолату в молоці не очікується (див. нижче «Дані»).

Необхідно враховувати переваги грудного вигодовування для розвитку та здоров'я дитини поряд з клінічною потребою матері в застосуванні лікарського засобу Джаз Плюс та будь-яким потенційним несприятливим впливом на дитину, яка знаходиться на грудному вигодовуванні, від застосування лікарського засобу Джаз Плюс або від основного захворювання матері.

### *Дані*

Дані досліджень за участю людей. У відкритому дослідженні оцінювали ступінь проникнення дроспіренону у грудне молоко протягом 72 годин після одноразового перорального застосування таблеток 3 мг дроспіренону /0,03 мг етинілестрадіолу у 6 здорових жінок, які годували груддю і у яких після пологів минуло від 1 тижня до 3 місяців. Дроспіренон було виявлено в грудному молоці, середнє значення  $C_{\max}$  становило 13,5 нг/мл, тоді як середнє значення  $C_{\max}$  у сироватці крові жінок, які годують груддю, становило 30,8 нг/мл. Концентрація дроспіренону у грудному молоці протягом 24-годинного періоду після застосування 3 мг дроспіренону /0,03 мг етинілестрадіолу становила від 1,4 до 7,0 нг/мл, а середнє значення  $\pm$

стандартне відхилення становило  $3,7 \pm 1,9$  нг/мл. З огляду на дані щодо одноразового застосування 3 мг дроспіренону /0,03 мг етинілестрадіолу була розрахована максимальна добова доза дроспіренону у немовлят, яка становить 0,003 мг/добу, що в середньому відповідає 0,1 % дози для матері.

Дослідження за участю приблизно 60 жінок, які годували груддю, не виявило суттєвих відмінностей у концентраціях фолату в молоці жінок, які отримували 416 мкг/добу [6S]-5-метилтетрагідрофолату або 400 мкг/добу фолієвої кислоти, та жінок, які отримували плацебо, протягом 16-тижневого періоду. Найвні результати досліджень вказують на відсутність несприятливого впливу фолату на немовлят, які перебувають на грудному годуванні.

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

Не відзначалося впливу препарату на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

*Як приймати препарат Джаз Плюс*

Приймають по 1 таблетці перорально в один і той самий час кожного дня. При пропуску прийому таблеток або неправильному застосуванні препарату ефективність може знижуватися.

Для досягнення максимального контрацептивного ефекту і впливу на ПМДР препарат Джаз Плюс слід застосовувати згідно з призначенням та з дотриманням вказівок, зазначених на блістерній упаковці. У разі пропуску прийому 1 таблетки її слід прийняти якомога швидше.

*Як почати застосування препарату Джаз Плюс*

Починати прийом препарату Джаз Плюс необхідно в перший день менструального циклу (початок у 1-й день циклу) або у першу неділю після початку менструального циклу (початок у неділю).

· *Початок у 1 день циклу*

Протягом першого циклу застосування препарату Джаз Плюс жінці слід приймати по 1 рожевій таблетці препарату щоденно, починаючи з 1-го дня менструального циклу (перший день менструації – це 1-й день циклу). Пацієнтка має приймати по 1 рожевій таблетці препарату Джаз Плюс на день протягом 24 днів поспіль, після чого впродовж 25-28 днів циклу приймати по 1 світло-оранжевій таблетці на день. Препарат Джаз Плюс слід приймати згідно з вказівками, що містяться на упаковці, в один і той самий час кожного дня, бажано після вечері або перед сном, запиваючи невеликою кількістю рідини у разі потреби. Прийом препарату Джаз Плюс не залежить від вживання їжі. У разі першого прийому таблеток Джаз Плюс не у 1-й день менструального циклу, а пізніше, контрацептивна ефективність препарату настає тільки після перших 7 днів його безперервного застосування. У такому разі необхідне додаткове використання негормональних засобів контрацепції протягом перших 7 днів прийому препарату Джаз Плюс. Слід враховувати можливість настання овуляції та запліднення до початку застосування препарату.

· *Початок у неділю*

Протягом першого циклу застосування препарату Джаз Плюс жінка повинна приймати по 1 рожевій таблетці Джаз Плюс щоденно протягом 24 днів поспіль, після чого впродовж 25-28 днів циклу приймати по 1 світло-оранжевій таблетці на день. Препарат Джаз Плюс слід приймати згідно з вказівками, зазначеними на упаковці, в один і той самий час кожного дня, бажано після вечері або перед сном, запиваючи невеликою кількістю рідини у разі потреби. Прийом препарату Джаз Плюс не залежить від вживання їжі. Контрацептивна ефективність препарату Джаз Плюс настає не раніше ніж через 7 днів його безперервного застосування. Необхідне додаткове застосування негормональних засобів контрацепції протягом перших 7 днів прийому препарату Джаз Плюс. Слід враховувати можливість настання овуляції та запліднення до початку застосування препарату.

Пацієнтка повинна розпочинати другий і всі наступні 28-денні курси прийому препарату Джаз Плюс в той самий день тижня, що й перший курс, та дотримуватись однакової схеми застосування. Прийом рожевих таблеток починають наступного дня після прийому останньої світло-оранжевої таблетки, що містить фолат, незалежно від того, настала менструація або ще очікується. Кожного разу, коли наступний курс препарату Джаз Плюс розпочинається не наступного дня після прийому останньої світло-оранжевої таблетки, а пізніше, пацієнтка повинна користуватися іншим методом контрацепції, доки період прийому рожевих таблеток препарату Джаз Плюс не становитиме 7 днів поспіль.

#### *Перехід з інших протизаплідних таблеток*

При переході з інших протизаплідних таблеток застосування препарату Джаз Плюс розпочинають у день, коли необхідно було б розпочати прийом таблеток з нової упаковки попереднього орального контрацептива.

#### *Перехід з іншого методу контрацепції, окрім протизаплідних таблеток*

При переході з трансдермального пластиру або вагінального кільця препарат Джаз Плюс починають приймати у день настання строку наступного застосування зазначених засобів контрацепції. При переході з ін'єкційних контрацептивів препарат Джаз Плюс розпочинають застосовувати у день, коли мала б бути проведена наступна ін'єкція. При переході з внутрішньоматкового засобу або імплантата, препарат Джаз Плюс починають приймати у день їх видалення.

Кровотеча відміни зазвичай настає впродовж 3 днів після прийому останньої рожевої таблетки. У разі появи кровомазання або проривної кровотечі під час прийому препарату Джаз Плюс необхідно продовжити його застосування згідно з режимом, наведеним вище. Такі кровотечі зазвичай є тимчасовими і не мають клінічного значення, однак у випадку стійкої або тривалої кровотечі жінка має бути оглянута лікарем.

Незважаючи на те, що частота вагітності при застосуванні препарату Джаз Плюс згідно з інструкцією є низькою, у разі відсутності кровотечі відміни слід враховувати можливість вагітності. У випадку недотримання пацієнткою призначеного режиму застосування (пропуск прийому 1 або більше активних таблеток чи початок їх застосування не у потрібний день, а пізніше), при першій відсутності кровотечі відміни необхідно враховувати можливість вагітності та вжити відповідних діагностичних заходів. Якщо пацієнтка дотримувалась призначеного режиму і у неї відсутні дві кровотечі поспіль, слід виключити наявність вагітності. При підтвердженні вагітності застосування препарату Джаз Плюс потрібно припинити.

Ризик настання вагітності зростає з кожною пропущеною активною таблеткою рожевого кольору.

Якщо проривна кровотеча з'являється після пропуску прийому таблеток, зазвичай це є тимчасовим явищем і не має наслідків. У разі пропуску пацієнткою прийому однієї або більше світло-оранжевих таблеток контрацептивний захист зберігається за умови, що у потрібний день вона почне новий курс прийому таблеток рожевого кольору.

Через підвищений ризик розвитку тромбоемболії жінки у післяпологовий період, які не годують груддю, та жінки після абортів у II триместрі вагітності повинні починати прийом препарату Джаз Плюс не раніше ніж через 4 тижні після пологів. Якщо жінка починає застосування препарату Джаз Плюс після пологів і ще не мала менструальної кровотечі, слід перевірити її на наявність вагітності та поінформувати про необхідність використання додаткового методу контрацепції, поки період безперервного прийому таблеток препарату Джаз Плюс не становитиме 7 днів.

Що робити у разі пропуску прийому таблетки

Таблиця 3. Правила застосування у разі пропуску прийому таблетки Джаз Плюс

<p>Пропущено прийом 1 рожевої таблетки в упаковці.</p>	<p>Прийняти таблетку, як тільки пацієнтка згадає про пропуск. Приймати наступну таблетку у звичайний час. Це означає, що у такому випадку можливий прийом 2 таблеток в один день. У разі статевого акту немає потреби у додаткових методах контрацепції.</p>
<p>Пропущено прийом 2 рожевих таблеток у ряду «Тиждень 1» або «Тиждень 2» блістерної упаковки.</p>	<p>Прийняти 2 таблетки у день, в який згадано про пропуск, та 2 таблетки наступного дня. Далі приймати по 1 таблетці на день до закінчення упаковки. <b>Якщо у наступні 7 днів після відновлення прийому таблеток відбудеться статевий акт, слід враховувати можливість настання вагітності, слід використовувати додатковий негормональний метод контрацепції (такі як презерватив та сперміциди) протягом цих 7 днів.</b></p>
<p>Пропущено прийом 2 рожевих таблеток у ряду «Тиждень 3» або «Тиждень 4» блістерної упаковки.</p>	<p>Якщо застосування препарату Джаз Плюс було розпочато в 1-й день циклу, припинити прийом препарату з даної упаковки та розпочати прийом таблеток з нової упаковки того ж дня. Якщо застосування препарату Джаз Плюс було розпочато в неділю, продовжувати прийом по 1 таблетці на день до неділі. У неділю припинити прийом препарату з даної упаковки та розпочати прийом таблеток з нової упаковки того ж дня. <b>Якщо у наступні 7 днів після відновлення прийому таблеток відбудеться статевий акт, слід враховувати можливість настання вагітності, слід використовувати додатковий негормональний метод контрацепції (такі як (наприклад, презерватив та сперміциди) протягом цих 7 днів.</b> Очікується, що в даному циклі буде відсутньою кровотеча відміни. Однак за умови відсутності двох кровотеч відміни поспіль у двох циклах необхідно виключити наявність вагітності.</p>

<p>Пропущено прийом 3 або більше рожевих таблеток у ряду протягом будь-якого тижня</p>	<p>Якщо застосування препарату Джаз Плюс було розпочато в 1-й день циклу, припинити прийом препарату з даної упаковки та розпочати прийом таблеток з нової упаковки того ж дня. Якщо застосування препарату Джаз Плюс було розпочато в неділю, слід продовжувати прийом по 1 таблетці на день до неділі. У неділю припинити прийом препарату з даної упаковки та розпочати прийом таблеток з нової упаковки того ж дня.</p> <p><b>Якщо у наступні 7 днів після відновлення прийому таблеток відбудеться статевий акт, слід враховувати можливість настання вагітності, слід використовувати додатковий негормональний метод контрацепції (такі як презерватив та сперміциди) протягом цих 7 днів.</b> Очікується, що в даному циклі буде відсутньою кровотеча відміни. Однак, за умови відсутності двох кровотеч відміни поспіль у двох циклах необхідно виключити наявність вагітності.</p>
<p>Пропущено прийом будь-якої з 4 світло-оранжевих таблеток у ряду «Тиждень 4»</p>	<p>Вилучити пропущену таблетку з блистерної упаковки. Продовжувати прийом по 1 таблетці на день до закінчення таблеток у блистерній упаковці. Потреби у додаткових методах контрацепції немає.</p>
<p>Якщо, незважаючи на наведені вище рекомендації, пацієнтка не впевнена у тому, яким чином діяти у разі пропуску прийому таблеток</p>	<p><b>Використовувати додатковий негормональний метод контрацепції (такі як презерватив та сперміциди) під час статевого акту.</b> Звернутися за консультацією до лікаря та продовжувати прийом препарату по 1 активній рожевій таблетці 1 раз на день, якщо не отримано інших рекомендацій.</p>

#### *Рекомендації у випадку розладів з боку шлунково-кишкового тракту*

У разі важкого блювання або діареї можливе неповне всмоктування препарату. У такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції.

Якщо блювання почалось упродовж 3-4 годин після прийому таблетки препарату Джаз Плюс, ця ситуація схожа на пропуск прийому препарату, тому слід дотримуватися рекомендацій на випадок пропуску прийому таблеток.

#### *Фолати*

Робоча група США з профілактичних заходів рекомендує жінкам репродуктивного віку щоденно доповнювати свій раціон принаймні 0,4 мг (400 мкг) фолієвої кислоти. Перед призначенням препарату Джаз Плюс необхідно дізнатися, чи приймає жінка фолати, і враховувати це. Якщо застосування препарату Джаз Плюс припиняється через настання вагітності, слід забезпечити продовження отримання фолатів жінкою.

#### *Застосування особам літнього віку*

Застосування препарату Джаз Плюс у жінок постклімактеричного періоду не вивчали; препарат не призначають пацієнткам цієї вікової групи.

#### *Пацієнтки з порушенням функції нирок*

Препарат Джаз Плюс протипоказаний для застосування пацієнткам із порушенням функції

нирок (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

В осіб з кліренсом креатиніну 50-79 мл/хв сироватковий рівень дроспіренону був аналогічним рівню, відміченому у контрольній групі, де кліренс креатиніну становив  $\geq 80$  мл/хв. У жінок з кліренсом креатиніну 30-49 мл/хв сироваткова концентрація дроспіренону була у середньому на 37 % вище, ніж у пацієток з контрольної групи. Крім цього у пацієток з порушенням функції нирок, показники сироваткової концентрації калію яких знаходяться на верхній межі норми і які одночасно приймають калійзберігаючі препарати, існує імовірність розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

#### *Пацієнтки з порушенням функції печінки*

Препарат Джаз Плюс протипоказаний для застосування пацієнткам із захворюваннями печінки (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Середня експозиція дроспіренону у жінок з порушенням функції печінки помірного ступеня тяжкості є майже втричі вищою, ніж у жінок з нормальною функцією печінки. Застосування препарату Джаз Плюс у жінок з важкими порушеннями функції печінки не вивчали.

#### *Расові відмінності*

Не відмічено клінічно значущих відмінностей фармакокінетичних властивостей дроспіренону або етинілестрадіолу у японок та представниць європеїдної раси (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

#### *Діти.*

Препарат показаний для застосування тільки після настання сталих менструацій.

Безпека та ефективність застосування препарату Джаз Плюс встановлена для жінок репродуктивного віку. Очікується, що препарат виявлятиме аналогічну ефективність у підлітків постпубертатного віку до 18 років та жінок.

#### ***Передозування.***

Повідомлення про серйозні несприятливі наслідки передозування, в тому числі при прийомі препарату дітьми, відсутні. Передозування може призводити до появи у жінок кровотечі відміни та нудоти.

Дроспіренон – це аналог спіронолактону, що має антимінералокортикоїдні властивості. При передозуванні слід здійснювати моніторинг концентрації калію та натрію у сироватці крові і відстежувати ознаки метаболічного ацидозу.

Левомефолат кальцію в дозі 17 мг на добу (що в 37 разів вище, ніж доза левомефолату кальцію у препараті Джаз Плюс) добре переносився при тривалому лікуванні до 12 тижнів.

#### ***Побічні реакції.***

Серйозні побічні реакції, відзначені при застосуванні КОК, описано в інших розділах цієї

інструкції для медичного застосування:

- серйозні серцево-судинні розлади та інсульт (див. розділ «Особливості застосування»);
- судинні події (див. розділ «Особливості застосування»);
- захворювання печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції, які часто спостерігаються у жінок, які застосовують КОК:

- нерегулярні маткові кровотечі;
- нудота;
- болісність молочних залоз;
- головний біль.

#### Дані, отримані у ході клінічних досліджень

Оскільки умови проведення клінічних досліджень значно різняться, частота побічних реакцій, відзначена в одних дослідженнях, не може безпосередньо порівнюватися з частотою, зареєстрованою в інших клінічних дослідженнях, і може не відображати реальну частоту, що виникає у клінічній практиці.

#### *Клінічні дослідження з вивчення контрацептивної дії, лікування акне та забезпечення фолатного статусу*

Наведені дані відображають результати застосування препарату «Джаз» (3 мг дроспіренону/0,02 мг етинілестрадіолу) у ході досліджень належної якості з відповідним контролем, у яких вивчалася контрацептивна дія (N = 1 056), лікування помірної форми вугрової хвороби (N = 536) і забезпечення фолатного статусу (N = 379).

Контрацептивна дія вивчалася у багатоцентровому міжнародному відкритому дослідженні фази III з оцінки безпеки та ефективності застосування препарату протягом періоду до одного року у 1027 жінок віком 17-36 років, які прийняли принаймні одну дозу препарату «Джаз». Друге дослідження фази III – одноцентрове відкрите клінічне дослідження з активним контролем, в якому оцінювався вплив застосування препарату «Джаз» протягом семи 28-денних курсів на обмін вуглеводів, ліпідів та гемостаз у 29 жінок віком 18-35 років. Ефективність при лікуванні акне вивчали у двох багатоцентрових подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях з участю 536 жінок віком 14-45 років з помірною формою вугрової хвороби, які прийняли принаймні одну дозу препарату Джаз. У вказаних дослідженнях оцінювали безпеку та ефективність застосування препарату протягом періоду до 6 курсів. Щодо забезпечення фолатного статусу основним дослідженням з вивчення ефективності застосування препарату Джаз Плюс було багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване дослідження з активним контролем, що проводили у США з участю 379 здорових жінок віком 18-40 років, які отримували Джаз Плюс або «Джаз» протягом періоду до 24 тижнів.

Побічні реакції, відмічені під час застосування за всіма трьома показаннями, збігаються і наводяться із зазначенням частоти відповідно до об'єднаних масивів даних. Найчастішими побічними реакціями ( $\geq 2$  % користувачів) були: головний біль/мігрень (5,9 %), розлади менструального циклу (в тому числі вагінальні кровотечі (переважно кровомазання), метрорагії і менорагії) (4,1 %), нудота/блювання (3,5 %) та болісність/чутливість молочних залоз (3,2 %).

## *Клінічні дослідження із застосування при ПМДР*

Дані щодо безпеки, зібрані у ході досліджень застосування препарату для лікування ПМДР, повідомляються окремо через відмінності у проектах та умовах проведення досліджень з вивчення контрацептивної дії, впливу на акне та забезпечення фолатного статусу, при порівняній клінічній програмі з вивчення ПМДР.

Було проведено два (одне в паралельних групах і одне – перехресне) багатоцентрових подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідження з вивчення застосування препарату за другим показанням – лікування симптомів ПМДР, в якому оцінювалася безпека та ефективність препарату «Джаз» протягом періоду до 3 курсів у 285 жінок віком 18-42 роки з діагностованим ПМДР, які прийняли принаймні одну дозу препарату «Джаз».

Частими побічними реакціями ( $\geq 2$  % користувачів) були: розлади менструального циклу (в тому числі вагінальні кровотечі (переважно кровомазання) і метрорагії) (24,9 %), нудота (15,8 %), головний біль (13,0 %), болісність молочних залоз (10,5 %), підвищена втомлюваність (4,2 %), дратівливість (2,8 %), зниження лібідо (2,8 %), збільшення маси тіла (2,5 %) та афективна лабільність (2,1 %).

### *Побічні реакції ( $\geq 1$ %), що вимагали припинення участі в дослідженнях*

#### *Клінічні дослідження з вивчення контрацептивної дії*

З 1056 жінок 6,6 % припинили участь у дослідженнях через побічні реакції, найпоширенішими з яких були головні болі/мігрень (1,6 %) та нудота/блювання (1,0 %).

#### *Клінічні дослідження з лікування акне*

З 536 жінок 5,4 % припинили участь у дослідженнях через побічні реакції, найпоширенішими з яких були розлади менструального циклу (в тому числі менометрорагія, менорагія і вагінальні кровотечі) (2,2 %).

#### *Клінічне дослідження з вивчення забезпечення фолатного статусу*

З 285 жінок 4,6 % осіб, які застосовували препарат Джаз Плюс або «Джаз», вийшли з участі у клінічних дослідженнях через побічні реакції. У  $\geq 1$  % жінок не спостерігалися реакції, що вимагали припинення участі у дослідженнях.

#### *Клінічні дослідження з вивчення застосування при ПМДР*

З 285 жінок 11,6 % припинили участь у дослідженнях через побічні реакції, найпоширенішими з яких були нудота/блювання (4,6 %), розлади менструального циклу (в тому числі вагінальні кровотечі, менорагії, менструальні розлади, нерегулярні менструації і метрорагії) (4,2 %), підвищена втомлюваність (1,8 %), болісність молочних залоз (1,4 %), депресія (1,4 %), головний біль (1,1 %) та дратівливість (1,1 %).

### *Серйозні побічні реакції*

Клінічні дослідження з вивчення контрацептивної дії: мігрень і дисплазія шийки матки.

Клінічні дослідження з лікування акне: не відмічено серйозних побічних реакцій.

Клінічне дослідження з вивчення забезпечення фолатного статусу: карцинома шийки матки 0-ї стадії.

Клінічні дослідження з вивчення застосування при ПМДР: дисплазія шийки матки.

Дані, отримані у постмаркетинговий період

У п'яти дослідженнях, в яких порівнювали ризик розвитку раку молочної залози у жінок, які коли-небудь застосовували КОК (нині чи у минулому), і у тих, хто ніколи не застосовував КОК, не було виявлено зв'язку між будь-яким застосуванням КОК і ризиком розвитку раку молочної залози з оцінкою ефекту в діапазоні від 0,9 до 1,12 (рис. 3).

У трьох дослідженнях порівнювали ризик розвитку раку молочної залози у жінок, які нині застосовують або нещодавно застосовували КОК (< 6 місяців з моменту останнього застосування), і у тих, хто ніколи не застосовував КОК (рис. 3). Одне з цих досліджень показало відсутність зв'язку між ризиком розвитку раку молочної залози та застосуванням КОК. Два інших дослідження виявили підвищений відносний ризик 1,19-1,33 при поточному або нещодавньому застосуванні. Обидва ці дослідження виявили підвищений ризик розвитку раку молочної залози при поточному тривалому застосуванні з відносним ризиком у діапазоні від 1,03 при застосуванні КОК менше одного року до приблизно 1,4 при застосуванні КОК понад 8-10 років.

Рис. 3. Дослідження ризику розвитку раку молочної залози при застосуванні комбінованих оральних контрацептивів



**Жінки, які коли-небудь застосовували КОК, порівняно з жінками, які ніколи не застосовували КОК**

NICHD дослідження жінок CARE, Marchbanks PA. 2002  
Французьке E3N когортне дослідження, Dumeaux V. 2005

Шанхайське дослідження здоров'я жінок, Dorjgochoo T. 2009

Дослідження здоров'я медичних сестер II, Hunter DJ. 2010

Оксфордське дослідження планування сім'ї, Vessey M. 2013

ВШ: 0,90 (0,80; 1,00)  
ВР: 0,91 (0,81; 1,03)  
ВР': 1,05 (0,84; 1,31)  
ВР: 1,12 (0,95; 1,33)  
ВР: 1,00 (0,90; 1,10)

**Жінки, які нині застосовують КОК, порівняно з жінками, які ніколи не застосовували КОК**

NICHD дослідження жінок CARE, Marchbanks PA. 2002  
Дослідження здоров'я медичних сестер II, Hunter DJ. 2010

Датське реєстрове дослідження впливу статевих гормонів, Mørch LS. 2017

ВШ: 1,00 (0,80; 1,30)  
ВР: 1,33 (1,03; 1,73)  
ВР: 1,19 (1,13; 1,26)

-1,50                      -1,00                      -0,50                      0,00                      1,00                      1,50                      2,00

**Оцінка ефекту**

ВР - відносний ризик; ВШ - відношення шансів; ВР' - відношення ризиків; «коли-небудь

застосовували» – жінки, які застосовують КОК нині або застосовували їх в минулому.

Наведені нижче побічні реакції були виявлені під час післяреєстраційного застосування препарату «Джаз». Оскільки повідомлення про ці реакції надходили у добровільному порядку і стосувалися популяції невизначеного розміру, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинний зв'язок із застосуванням препарату.

*Судинні розлади:* венозні та артеріальні тромбоемболічні події (в тому числі ТЕЛА, тромбоз глибоких вен, тромбоз судин головного мозку, тромбоз вен сітківки, інфаркт міокарда та інсульт), артеріальна гіпертензія (в тому числі гіпертонічний криз).

*З боку гепатобіліарної системи:* захворювання жовчного міхура, розлади функції печінки, пухлини печінки.

*З боку імунної системи:* підвищена чутливість (в тому числі анафілактична реакція).

*Розлади харчування та порушення обміну речовин:* гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, зміни толерантності до глюкози або вплив на периферичну інсулінорезистентність (в тому числі цукровий діабет).

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* хлоазма, ангіоневротичний набряк, вузликова еритема, поліморфна еритема.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* запальні захворювання кишечника.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* системний червоний вовчак.

Екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.

### ***Термін придатності.***

36 місяців.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

### ***Умови зберігання.***

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

### ***Упаковка.***

Блістер, що містить 28 таблеток, вкритих оболонкою, та самоклеюча стрічка з нанесеними днями тижня в картонній пачці. По 1 або 3 картонних пачки в упаковці з поліетилену.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Байер АГ.

Байер Ваймар ГмбХ і Ко. КГ.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Мюллерштрассе 178, 13353, Берлін, Німеччина.

Доберайнерштрассе 20, 99427 Ваймар, Німеччина.