

Состав

действующие вещества: ethinylestradiol, dienogest;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит этинилэстрадиола 0,03 мг и диеногеста 2 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, крахмал кукурузный, мальтодекстрин, магния стеарат, сахароза, сироп глюкозный, кальция карбонат, повидон K25, макрогол 35000, воск карнаубский, титана диоксид (E171).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: блестящие таблетки, покрытые оболочкой, белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Гормональные контрацептивы для системного применения. Код АТХ G03A A16.

Фармакодинамика

Все гормональные методы контрацепции характеризуются очень низким показателем контрацептивных неудач при применении согласно инструкции. Показатель контрацептивных неудач может быть выше, если их применять согласно инструкции (например, пропуск таблетки).

В ходе клинических исследований, проведенных с лекарственным средством Жанин®, было рассчитано следующий индекс Перля:

- нескорректированный индекс Перля: 0,454 (верхний 95% доверительный интервал (ДИ): 0,701)
- скорректированный индекс Перля: 0,182 (верхний 95% доверительный интервал: 0,358).

Жанин® - это комбинированный оральные контрацептив (КОК) с этинилэстрадиола и прогестагеном Диеногест.

Контрацептивное действие Жанин® базируется на взаимодействии разных

факторов, важнейшими из которых являются супрессия овуляции и изменение цервикальной секреции.

Диеногест - производное нортестостерона с аффинностью *in vitro* к прогестероновых рецепторов в 10-30 раз меньше по сравнению с другими синтетическими прогестагена. Данные *in vivo* у животных свидетельствуют о сильной прогестагеновой активности и антиандрогеновой активности. Диеногест не проявляет значительную андрогенную, минералокортикоидную или глюкокортикоидную активность *in vivo*.

Доза диеногеста, что приводит к подавлению овуляции, составляет 1 мг / сут.

При применении в высоких КОК (50 мкг этинилэстрадиола) снижается риск рака эндометрия и яичников. Касается это в низких КОК, остается не выясненным.

Фармакокинетика

Этинилэстрадиол

Адсорбция. При пероральном приеме этинилэстрадиол быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в сыворотке крови составляет примерно 67 пг / мл и достигается в течение 1,5-4 часов. В течение всасывания и первого прохождения через печень этинилэстрадиол метаболизируется экстенсивно, что приводит к средней оральной биодоступности примерно 44%.

Распределение. Этинилэстрадиол прочно, однако не специфически связывается с альбумином (98%) и вызывает увеличение сывороточных концентраций глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Объем распределения этинилэстрадиола составляет примерно 2,8-8,6 л / кг.

Метаболизм. Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации в слизистой тонкого кишечника и в печени. Этинилэстрадиол метаболизируется главным образом путем ароматического гидроксирования, однако дополнительно образуется большое количество гидроксированных и метилированных метаболитов, среди которых есть как свободные метаболиты, так и конъюгаты с глюкуронидами и сульфатов. Клиренс составляет 2,3-7 мл / мин / кг.

Выведение из организма. Уровень этинилэстрадиола в сыворотке крови снижается двухфазно с периодами полувыведения около 1:00 и 10-20 часов соответственно. Препарат не выводится из организма в неизменном виде, его

метаболиты выводятся с мочой и желчью в соотношении 4: 6. Период полувыведения метаболитов составляет примерно один день.

Состояние равновесия. Состояние равновесия достигается в течение второй половины цикла применения, когда концентрация этинилэстрадиола в сыворотке крови примерно вдвое выше по сравнению с приемом применением разовой дозы.

Диеногест.

Всасывания. После перорального применения диеногест быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 2,5 ч после однократного приема Жанин® и составляет 51 нг / мл. Биодоступность диеногеста в сочетании с этинилэстрадиола составляет примерно 96%.

Распределение. Диеногест связывается с альбумином и не связывается с ГСПГ, или глобулином, связывающим ГКС (ГОК). Лишь 10% общей концентрации диеногеста в сыворотке крови находятся в виде свободного стероида, а 90% неспецифически связаны с альбумином. Индуцированное этинилэстрадиола повышение уровня ГСПГ не влияет на связывание диеногеста с белками плазмы крови. Объем распределения диеногеста находится в пределах от 37 до 45 л.

Метаболизм. Диеногест метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгации с образованием в основном эндокринологического неактивных метаболитов. Эти метаболиты очень быстро выводятся из плазмы таким образом, что в плазме крови не наблюдается ни одного активного метаболита, а только диеногест в неизмененном виде. Общий клиренс составляет примерно 3,6 л / ч после однократного применения.

Выведение из организма. Уровень диеногеста в сыворотке крови снижается с периодом полувыведения составляет около 9:00. Лишь незначительное количество диеногеста выводится почками в неизмененном виде. После применения пероральной дозы 0,1 мг / кг массы тела соотношение почечной экскреции к фекальной составляет 3,2. Около 86% дозы выводится в течение 6 дней, большая часть, 42% выводится с мочой в первые 24 часа.

Состояние равновесия. Фармакокинетика диеногеста не зависит от уровня ГСПГ. При ежедневном применении концентрация вещества в сыворотке крови возрастает в 1,5 раза, достигая равновесного состояния через 4 дня применения.

Данные доклинических исследований по безопасности

Доклинические исследования этинилэстрадиола и диеногеста обнаружили ожидаемые эстрогенные и прогестагеновые эффекты. Результаты стандартных доклинических исследований токсичности при многократном применении, генотоксичности, канцерогенности и репродуктивной токсичности не указывают на существование какого-либо специфического риска для человеческого организма. Однако следует заметить, что половые стероиды могут способствовать росту предварительно существующих определенных гормонозависимых тканей и опухолей.

Показания

Оральная контрацепция.

Противопоказания

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) не следует применять при наличии хотя бы одного из состояний, указанных ниже. Если любой из этих состояний возникает впервые во время применения КГК, его прием следует немедленно прекратить.

Наличие или риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ)

- Наличие венозной тромбоэмболии в настоящее время (во время терапии антикоагулянтами) или в анамнезе (например, тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА))
- известна наследственная или приобретенная склонность к венозной тромбоэмболии, такая как резистентность к активированному протеину С, (в том числе мутация фактора V Лейдена), дефицит антитромбина III, недостаточность протеина С, недостаточность протеина S;
- большие оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией (см. раздел «Особенности применения»);
- высокий риск венозной тромбоэмболии из-за наличия множественных факторов риска (см. раздел «Особенности применения»);

Наличие или риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЕ)

- артериальная тромбоэмболия - наличие артериальной тромбоэмболии в анамнезе (например инфаркт миокарда) или наличие продромальных симптомов (например стенокардия)
- нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, наличие продромальных симптомов (например, транзиторная ишемическая атака (ТИА))

- известна наследственная или приобретенная склонность к артериальной тромбоэмболии, такая как гипергомоцистеинемия и антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипинам, волчаночный антикоагулянт)
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе
- высокий риск артериальной тромбоэмболии из-за наличия множественных факторов риска (см. раздел «Особенности применения») или из-за наличия одного серьезного фактора риска, такого как: сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;тяжелая артериальная гипертензия;тяжелая дислипидемия.
- Панкреатит в анамнезе, если связан с тяжелой гипертриглицеридемией.
- Тяжелое заболевание печени в анамнезе, пока показатели функции печени не вернулись в пределы нормы.
- Наличие в анамнезе опухолей печени (доброкачественных или злокачественных).
- Или предполагаемые злокачественные опухоли (например половых органов или молочных желез), зависящие от половых гормонов.
- Установленная или предполагаемая беременность.
- Вагинальное кровотечение неясной этиологии.
- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из компонентов препарата.
- Лекарственное средство Жанин® противопоказано при одновременном применении с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир / паритапревир / ритонавир и дасабувир (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Примечание: следует ознакомиться с информацией о лекарственном средстве, применяемом одновременно для выявления потенциальных взаимодействий.

Влияние других лекарственных средств на препарат Жанин®

Взаимодействия возможны с лекарственными средствами, которые индуцируют микросомальные ферменты. Это может привести к увеличению клиренса половых гормонов, что в свою очередь может вызвать изменения характера менструального кровотечения и / или потерю эффективности контрацептива.

Терапия

Индукция ферментов может быть обнаружена через несколько дней лечения. Максимальная индукция ферментов целом наблюдается через несколько недель. После отмены лечения индукция ферментов может длиться около 4 недель.

Краткосрочное лечение

Женщины, которые принимают лекарственные средства, которые индуцируют ферменты, имеют временно использовать барьерный метод или другой метод контрацепции дополнительно к КОК. Барьерный метод следует применять в течение всего срока лечения соответствующим лекарственным средством и еще в течение 28 дней после прекращения его применения. Если терапия начинается в период применения последних таблеток КОК с упаковки, то прием таблеток из следующей упаковки КОК следует начать сразу после завершения приема из предыдущей упаковки без привычной перерыва в приеме таблеток.

Долгосрочное лечение

Женщинам при долгосрочной терапии действующими веществами, которые индуцируют ферменты печени, рекомендуется выбрать другой надежный негормональный метод контрацепции.

Действующие вещества, увеличивающие клиренс КОК (снижение эффективности КОК через индукцию ферментов), например:

барбитураты, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин; также, возможно, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и лекарственные средства, содержащие экстракт зверобоя (*Hypericum perforatum*).

Действующие вещества с непостоянным воздействием на клиренс КОК

При одновременном применении с КОК большое количество комбинаций ингибиторов ВИЧ / ВГС-протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы могут повышать или снижать концентрации эстрогена или прогестинов в плазме крови. Совокупное влияние таких изменений может быть клинически значимым в некоторых случаях.

Поэтому для выявления потенциальных взаимодействий следует ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного средства для лечения ВИЧ / ВГС, что принимается одновременно. При наличии каких-либо сомнений женщинам дополнительно следует использовать барьерный метод контрацепции при терапии ингибиторами протеазы или ингибиторами Нуклеозидные обратной

транскриптазы.

Действующие вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов)

Клиническая значимость потенциального взаимодействия с ингибиторами ферментов остается невыясненной.

Одновременное применение сильных ингибиторов СYP3A4 может повысить плазменные концентрации эстрогена, прогестина, или обоих компонентов.

Эторикококсиб в дозах от 60 до 120 мг / сут продемонстрировал повышение плазменных концентраций этинилэстрадиола в 1,4-1,6 раза, соответственно при одновременном применении с комбинированным гормональным контрацептивом, содержащим 0,035 мг этинилэстрадиола.

Влияние лекарственного средства Жанин® на другие лекарственные средства

КОК могут повлиять на метаболизм других лекарственных средств.

Соответственно, концентрация в плазме крови и тканях может увеличиваться (например циклоспорин) или уменьшаться (например ламотриджин). Однако по данным *in vitro* угнетение ферментов системы СYP Диеногест в терапевтической дозе маловероятно.

Клинические данные свидетельствуют о том, что этинилэстрадиол подавляет клиренс субстратов СYP1A2, что, в свою очередь, вызывает слабое (например, при применении теофиллина) или умеренное (например, при применении тизанидина) повышение их плазменных концентраций.

Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное применение эстрадиоловмисных лекарственных средств с противовирусными лекарственными средствами прямого действия, содержащие омбитасвир, паритапревир или дасабувир и их комбинации, увеличивает риск повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 20 раз выше верхней границы нормы у здоровых пациенток и у пациенток с вирусным гепатитом С (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир / паритапревир / ритонавир и дасабувир с добавлением рибавирина или без такового, увеличивает риск повышения уровня АЛТ (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Поэтому женщинам, которые применяют препарат Жанин® , необходимо использовать альтернативный метод контрацепции (например контрацептивы, содержащие только прогестаген, или негормональные методы) перед началом терапии с применением указанной комбинации лекарственных средств.

Применение лекарственного средства Жанин® можно восстановить через 2 недели после завершения терапии указанной комбинацией.

Другие виды взаимодействий

Лабораторные анализы

Применение контрацептивных стероидов может влиять на результаты определенных лабораторных анализов, в том числе на биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, концентрацию в плазме белков (носителей), таких как ГОК, фракции липидов / липопротеинов, параметры углеводного обмена, а также показатели коагуляции и фибринолиза. Обычно такие изменения находятся в пределах нормы.

Особенности применения

Решение о назначении лекарственного средства Жанин® следует принимать с учетом факторов риска, в том числе факторов риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), а также риска ВТЭ, связанного с приемом лекарственного средства Жанин® сравнению с другими КГК (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Предупреждение. При наличии любых состояний или факторов риска, указанных ниже, следует обсудить с женщиной целесообразность применения лекарственного средства Жанин®.

В случае обострения или при первых проявлениях любого из этих состояний или факторов риска, женщинам рекомендуется обратиться к врачу и определить необходимость отмены лекарственного средства Жанин®.

В случае подозреваемого или подтвержденной ВТЭ или АТЕ следует прекратить применение КГК. Если начата антикоагулянтная терапия, следует обеспечить альтернативную адекватную контрацепцию через тератогенное влияние антикоагулянтов (кумарины).

- циркуляторные нарушения

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ)

Применение любых КГК повышает риск развития ВТЭ у женщин, их применяют, по сравнению с теми, которые их не применяют. Лекарственные средства, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциируются с низким риском развития ВТЭ. Применение других лекарственных средств, таких как лекарственное средство Жанин®, может приводить к повышению риска ВТЭ у 1,6 раза. Решение о применении лекарственного средства, кроме тех, которые имеют низкий риск развития ВТЭ, следует принимать только после обсуждения с женщиной. Следует убедиться, что она осознает риск развития ВТЭ, ассоциированный с применением лекарственного средства Жанин®, степень влияния имеющихся у нее факторов риска и тот факт, что риск ВТЭ является самым высоким в течение первого года применения. По некоторым данным, риск ВТЭ может возрасти при восстановлении применения КГК после перерыва в 4 недели или дольше.

У 2 из 10000 женщин, которые не применяют КГК и не являются беременными, развивается ВТЭ за период в 1 год. Однако, для каждой женщины риск может быть значительно выше, в зависимости от имеющихся у нее факторов риска (см. Ниже).

По данным эпидемиологических исследований у женщин, применяющих низкодозовые (<50 мкг этинилэстрадиола) КГК, показано, что из 10000 женщин в 6-12 женщин разовьется ВТЭ в течение 1 года.

Предполагается, что из 10000 женщин, применяющих низкодозированные КГК, содержащие левоноргестрел, в около 61 разовьется ВТЭ в течение 1 года.

Предполагается, что из 10000 женщин, применяющих низкодозированные КГК, содержащих диеногест и этинилэстрадиол, в 8-11 разовьется ВТЭ в течение 1 года.

Количество случаев ВТЭ за год была меньше, чем ожидают в течение беременности или в послеродовой период.

ВТЭ может иметь летальный исход в 1-2% случаев.

1 В среднем 5-7 случаев на 10000 женщина-лет на основе расчета относительного риска применения КГК, содержащие левоноргестрел, по сравнению с таковым у женщин, которые не получают КГК (около 2,3-3,6 случае).

2 Согласно данным метаанализа предполагается, что риск ВТЭ у женщин,

принимающих препарат Жанин® , несколько выше по сравнению с женщинами, которые применяют КОК, содержащие левоноргестрел (ОР = 1,57 с диапазоном от 1,07 до 2,30).

Очень редко сообщалось о возникновении тромбоза других кровеносных сосудов, например артерий и вен печени, почек, мезентериальных сосудах или сосудах сетчатки у женщин, применяющих КГК.

Факторы риска развития ВТЭ

Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений у женщин, применяющих КГК, может быть значительно выше при наличии дополнительных факторов риска, особенно множественных (см. Таблицу).

Применение лекарственного средства Жанин® противопоказано женщинам с множественными факторами риска, что может повысить риск развития венозного тромбоза (см. Раздел «Противопоказания»). Если женщина имеет более одного фактора риска, рост риска может быть больше, чем сумма рисков, ассоциированных с каждым отдельным фактором, поэтому следует принимать во внимание общий риск развития ВТЭ. Если соотношение польза / риск является неблагоприятным, не следует назначать КГК (см. Раздел «Противопоказания»).

Таблица 1. Факторы риска развития ВТЭ

Фактор риска	Примечание
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг / м ²)	Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела. Особенно требует внимания при наличии других факторов риска.

<p>Длительная иммобилизация, большое оперативное вмешательство, любая операция на нижних конечностях или органах таза, нейрохирургические вмешательства или обширная травма.</p> <p>Примечание: временная иммобилизация, в том числе перелеты > 4 часа, также могут быть фактором риска развития ВТЭ, особенно у женщин с другими факторами риска.</p>	<p>В таких ситуациях рекомендуется прекратить применение лекарственного средства (в случае планового оперативного вмешательства не менее чем за 4 недели) и не возобновлять применение ранее, чем через 2 недели после полного восстановления двигательной активности. Во избежание нежелательной беременности следует применять другие методы контрацепции.</p> <p>Следует рассмотреть целесообразность антитромботической терапии, если применение лекарственного средства Жанин® не было прекращено предварительно.</p>
<p>Семейный анамнез (венозная тромбоэмболия у кого из родственников или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например до 50 лет).</p>	<p>В случае подозрения о наличии наследственной предрасположенности перед применением любых КГК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом.</p>
<p>Другие состояния, связанные с ВТЭ</p>	<p>Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.</p>
<p>Возраст</p>	<p>Особенно в возрасте более 35 лет.</p>

Нет единого мнения относительно возможного влияния варикоза вен и поверхностного тромбофлебита на наступление или развитие венозного тромбоза.

Необходимо обратить внимание на повышенный риск развития тромбоэмболии в период беременности, особенно в течение 6 недель после родов (информацию о беременности и лактации см. В разделе «Применение в период беременности

или кормления грудью»).

Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)

Женщинам следует посоветовать в случае появления нижеуказанных симптомов немедленно обратиться к врачу и сообщить о том, что они применяют КГК.

Симптомы ТГВ могут включать:

- односторонний отек бедра, голени и / или стопы или участки вдоль вены на ноге;
- боль или повышенная чувствительность в ноге, может ощущаться только при стоянии или ходьбе;
- ощущение жара в пораженной ноге; покраснение или изменение цвета кожи на ноге.

Симптомы ТЭЛА могут включать:

- внезапную одышку невыясненной этиологии или учащенное дыхание;
- внезапный кашель, возможно с кровью
- внезапная боль в грудной клетке;
- тяжелое головокружение или нарушение равновесия;
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

Некоторые из этих симптомов (например одышка, кашель) являются неспецифическими или могут быть неправильно интерпретированы как более распространенные или менее тяжкие явления (например, инфекции дыхательных путей).

Другие проявления васкулярной окклюзии могут включать внезапная боль, отек и незначительное посинения конечности.

При окклюзии сосудов глаза начальной симптоматикой может быть нечеткость зрения, не сопровождается болевыми ощущениями и которая может прогрессировать до потери зрения. Иногда потеря зрения развивается почти мгновенно.

Риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЕ)

По данным эпидемиологических исследований применения каких-либо КГК ассоциируется с повышенным риском артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда) или цереброваскулярные событий (например, транзиторная

ишемическая атака, инсульт). Артериальные тромбоэмболические явления могут иметь летальный исход.

Факторы риска развития АТЕ

При применении КГК риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или цереброваскулярных событий возрастает у женщин с факторами риска (см. Таблицу). Применение лекарственного средства Жанин® противопоказано, если женщины имеют один серьезный или множественные факторы риска развития АТЕ, которые могут повысить риск развития артериального тромбоза (см. Раздел «Противопоказания»). Если женщина имеет более одного фактора риска, рост риска может быть больше, чем сумма рисков, ассоциированных с каждым отдельным фактором, поэтому следует принимать во внимание общий риск. Если соотношение польза / риск является неблагоприятным, не следует назначать КГК (см. Раздел «Противопоказания»).

Таблица 2. Факторы риска развития АТЕ

Фактор риска	Примечание
Увеличение возраста	Особенно в возрасте более 35 лет
Курение	Женщинам, которые применяют КГК, рекомендуется воздерживаться от курения. Женщинам в возрасте от 35 лет, которые продолжают курить, настоятельно рекомендуется применять другой метод контрацепции.
Артериальная гипертензия	
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг / м ²)	Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела. Особенно требует внимания при наличии у женщин других факторов риска.

Семейный анамнез (артериальная тромбоэмболия у кого из родственников или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например до 50 лет)	В случае подозрения о наличии наследственной предрасположенности перед применением любых КГК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом.
Мигрень	Рост частоты или тяжести мигрени во время применения КГК (могут быть продромальные состояния перед развитием цереброваскулярных событий) могут стать причиной немедленного прекращения применения КГК.
Другие состояния, связанные с побочными эффектами со стороны сосудов.	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, недостатки клапанов сердца, фибрилляция предсердий, дислиппротеинемия и системная красная волчанка.

Симптомы АТЕ

Женщинам следует посоветовать в случае появления таких симптомов немедленно обратиться к врачу и сообщить о том, что они применяют КГК.

Симптомы инсульта могут включать:

- внезапное онемение или слабость лица, верхней или нижней конечности, особенно одностороннее;
- внезапное нарушение ходьбы, головокружение, потеря равновесия или координации;
- внезапная спутанность сознания, нарушение речи или понимания;
- внезапное ухудшение зрения одного или обоих глаз
- внезапный, сильный или длительный головная боль без определенной причины;
- потеря сознания или обморок с судорогами или без них.

Преходящий характер симптомов может свидетельствовать о транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

Симптомами инфаркта миокарда могут включать:

- боль, дискомфорт, чувство тяжести, тяжесть, чувство сжатия или переполнения в грудной клетке, руке или ниже грудины;
- дискомфортное ощущение, что отдает в спину, челюсть, горло, руки, желудок,
- ощущение переполненного желудка, нарушения пищеварения или удушье;
- усиленное потоотделение, тошнота, рвота или головокружение
- чрезвычайная слабость, тревожное состояние или одышка
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

Опухоли

Результаты некоторых эпидемиологических исследований указывают на дополнительное повышение риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК, однако это утверждение остается противоречивым, поскольку окончательно не выяснено, насколько результаты исследований учитывают сопутствующие факторы риска, например, половое поведение и другие факторы, например папилломавирусной инфекции человека.

Метаанализ на основании 54 эпидемиологических исследований свидетельствуют о незначительном повышении относительного риска ($OR = 1,24$) развития рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. Этот повышенный риск постепенно возвращается к уровню базового риска, связанного с возрастом женщины, в течение 10 лет после окончания применения КОК. Поскольку рак молочной железы у женщин моложе 40 лет встречается редко, увеличение количества случаев диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих в настоящее время или недавно применяли КОК, является незначительным относительно общего риска рака молочной железы.

В редких случаях у женщин, применяющих КОК, наблюдались доброкачественные, а еще реже - злокачественные опухоли печени, в отдельных случаях приводили к опасному для жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае сильной боли в эпигастральной области, увеличение печени или признаков внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учитывать возможность наличия опухоли печени при применении КОК.

Новообразования могут представлять угрозу жизни или приводить к летальному исходу.

Другие состояния

Женщины с гипертриглицеридемией или с этим нарушением в семейном анамнезе составляют группу риска развития панкреатита при применении КОК.

Хотя сообщалось о незначительном повышении артериального давления у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение артериального давления является редким явлением. Однако если продолжительная клинически выраженная артериальная гипертензия возникает при применении КОК, следует отменить КОК и лечить артериальную гипертензию. Если это целесообразно, применение КОК может быть восстановлено после достижения нормализации АД терапии. Следует прекратить применение КОК, если в течение их применения при артериальной гипертензии, которая была диагностирована к приему КОК, сохраняются стабильно высокие цифры артериального давления, несмотря на адекватную антигипертензивную терапию. Сообщалось о возникновении или обострении указанных ниже заболеваний во время беременности и при применении КОК, но их взаимосвязь с применением КОК не является окончательно установленной: желтуха и / или зуд, связанный с холестазом; образования желчных конкрементов; порфирия; системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром хорея Сиденгама; герпес беременных потеря слуха, связанная с отосклерозом.

У женщин с наследственной предрасположенностью к ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или усиливать симптомы ангионевротического отека.

При острых или хронических нарушениях функции печени может возникнуть необходимость прекращения применения КОК, пока показатели функции печени не к норме. При рецидиве холестатической желтухи и / или зуда, связанного с холестазом, впервые возник во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, применение КОК следует прекратить.

Хотя КОК могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет данных относительно необходимости изменять терапевтический режим женщинам с диабетом, принимающих низкодозированные КОК (<0,05 мг этинилэстрадиола). Однако женщинам, страдающим сахарным диабетом, необходимо тщательно обследовать в течение применения КОК, особенно в начале их применения.

Случаи обострения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита также наблюдались при применении КОК.

Психические расстройства

Подавленное настроение и депрессия хорошо известны побочными явлениями, которые могут возникнуть на фоне применения гормональных контрацептивов (см. Раздел «Побочные реакции»). Депрессия может быть серьезным состоянием и является хорошо известным фактором риска суицидального поведения и самоубийства. Женщинам следует посоветовать обратиться к врачу при изменениях настроения и появлению симптомов депрессии, в том числе вскоре после начала приема.

Иногда может возникать хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщины, склонные к возникновению хлоазмы, должны избегать воздействия прямых солнечных лучей или ультрафиолетового облучения во время применения КОК.

Каждая таблетка лекарственного средства содержит 27 мг лактозы и 1,65 мг глюкозы. При наличии редких наследственных заболеваний непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы пациенткам, которые придерживаются безлактозной диеты, рекомендуется учитывать это количество лактозы.

Повышение уровня АЛТ

В ходе клинических исследований с участием пациентов, получавших терапию для лечения вирусного гепатита С лекарственными средствами, содержащими омбитасвир / паритапревир / ритонавир и дасабувир с добавлением рибавирина или без такового, повышение уровня трансаминаз (АЛТ) более чем 5 раз выше верхней границы нормы (ВМН) наблюдалось значительно чаще у женщин, которые применяли лекарственные средства, содержащие этинилэстрадиол, такие как комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Медицинское обследование / консультация

Перед началом или возобновлением применения лекарственного средства Жанин[®] рекомендуется сбор полного медицинского анамнеза (включая семейный анамнез) и исключения беременности. Необходимо измерить артериальное давление и провести медицинское обследование, учитывая противопоказания (см. Раздел «Противопоказания») и особенности применения (см. Раздел «Особенности применения»). Следует обратить внимание женщины на информацию о венозного и артериального тромбоза, в том числе на риск, связанный с применением лекарственного средства Жанин[®] по сравнению с

такowym при применении других КГК, симптомов ВТЭ и АТЕ, известных факторов риска и действий, которые необходимо осуществить при подозрении на тромбоз.

Пациенткам рекомендуется внимательно прочитать инструкцию по применению лекарственного средства и придерживаться рекомендаций, содержащихся в ней. Частота и характер осмотров должны зависеть от установленных протоколов лечения и быть адаптированными к каждой отдельной женщины.

Пациентки должны быть предупреждены, что гормональные контрацептивы не защищают от заражения ВИЧ-инфекцией (СПИДом) и любыми другими заболеваниями, передающимися половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может снижаться в случае пропуска приема таблеток (см. Раздел «Способ применения и дозы»), расстройств желудочно-кишечного тракта (см. Раздел «Способ применения и дозы») или сопутствующего применения других лекарственных средств (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Нарушение цикла

При применении всех КОК могут наблюдаться нерегулярные кровотечения (кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых нескольких месяцев. Несмотря на это, оценку любых нерегулярных кровотечений можно проводить только после периода адаптации организма к лекарственному средству (обычно после трех циклов применения).

Если нерегулярные кровотечения сохраняются после периода адаптации или появляются после периода регулярных кровотечений, следует рассмотреть негормональные причины кровотечений и провести соответствующие диагностические мероприятия, включая обследование с целью исключения наличия опухолей или беременности. К диагностическим мероприятиям можно включить кюретаж.

У некоторых женщин может не наступить кровотечение отмены во время перерыва в применении лекарственного средства. В случае применения КОК в соответствии с рекомендациями, указанными в разделе «Способ применения и дозы», беременность маловероятна. Однако, если применение КОК происходило нерегулярно перед первой отсутствующей кровотечением отмены или если два

кровотечения отмены отсутствуют, перед началом применения КОК необходимо исключить беременность.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследований по поводу влияния на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами не проводили.

У женщин, применяющих КОК, не обнаружено влияния на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Препарат не показан к применению в период беременности.

В случае возникновения беременности при применении лекарственного средства Жанин® его прием необходимо прекратить немедленно. Результаты экстенсивных эпидемиологических исследований не указывают на повышение риска появления врожденных пороков у детей, родившихся от женщин, которые применяли КОК до беременности, так же как и на существование тератогенного действия при непреднамеренном применении КОК в период беременности.

Исследования на животных показали наличие побочных эффектов в период беременности и кормления грудью (см. Раздел «Фармакологические свойства»). На основе данных исследований на животных нельзя исключать побочные эффекты вследствие гормонального влияния действующих веществ. Однако общий опыт применения КОК в течение беременности не свидетельствует о существующем нежелательном воздействии у людей. При восстановлении применения лекарственного средства Жанин® следует учитывать повышение риска развития ВТЭ в послеродовом периоде (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Кормления грудью.

КОК могут влиять на кормление грудью, поскольку под их влиянием может уменьшаться количество грудного молока, а также изменяться его состав. Небольшие количества контрацептивных стероидов и / или их метаболиты могут проникать в грудное молоко при применении КОК. Эти количества могут повлиять на ребенка. Несмотря на это, лекарственное средство Жанин® не

рекомендуется применять до полного окончания периода кормления грудью.

Способ применения и дозы

Для перорального применения.

Дозировка

Как принимать препарат Жанин®

Принимать по 1 таблетке в сутки регулярно примерно в одно и то же время, запивая при необходимости небольшим количеством жидкости, в порядке, определенном на упаковке. Лекарственное средство по 1 таблетке / сут в течение 21-го дня подряд. Прием таблеток из каждой следующей упаковки следует начинать по истечении семи-дневного перерыва в приеме лекарственного средства, в течение которого должно происходить кровотечение отмены. Как правило, кровотечение отмены начинается на 2-3-й день после приема последней таблетки и может не закончиться до начала применения новой упаковки.

Как начать лечение лекарственным средством Жанин®

- Гормональные контрацептивы в предыдущий период (прошлый месяц) не применялись. Прием таблеток следует начинать в первый день естественного цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения).
- Переход с другой КОК. Желательно начать прием таблеток лекарственного средства Жанин® следующий день после приема последней гормонотерапевтической таблетки предыдущего КОК, но не позднее следующего дня после обычного перерыва в приеме таблеток или после приема таблеток плацебо предыдущего КОК.
- Переход с вагинального кольца или трансдермального пластыря. Желательно начать применение лекарственного средства Жанин® в день удаления вагинального кольца или трансдермального пластыря, но не позднее дня, когда необходимо последующее применение этих лекарственных средств.
- Переход с метода, основанного на применении только прогестагена («мини-пили», инъекции, имплантат) или внутриматочной системы с прогестагеном.

Можно начать прием лекарственного средства Жанин® в любой день после прекращения приема «мини-пили» (в случае имплантата или внутриматочной системы - в день их удаления, в случае инъекции - вместо следующей инъекции). Однако во всех случаях рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата.

- После аборта в I триместре беременности. Можно начинать прием лекарственного средства Жанин® сразу. В таком случае нет необходимости применять дополнительные средства контрацепции.
- После родов или аборта во II триместре. В случае кормления грудью см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью».

Рекомендуется начинать прием лекарственного средства Жанин® с 21-28-го дня после родов или аборта во втором триместре беременности. При более позднем начале приема таблеток рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако, если половой акт уже состоялся, то перед началом применения КОК следует исключить беременность или дождаться наступления первой менструации.

Для женщин, которые кормят грудью, см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью».

Что делать в случае пропуска приема таблетки

Если опоздание в приеме таблетки не превышает 12:00, противозачаточное действие лекарственного средства не снижается. Пропущенную таблетку надо принять сразу, как только это выяснилось. Следующую таблетку из этой упаковки необходимо принимать в обычное время.

Если опоздание с приемом забытой таблетки превышает 12:00, контрацепции может уменьшиться. В таком случае можно руководствоваться двумя основными правилами.

1. Перерыв в приеме таблеток никогда не может составлять более 7 дней.
2. Адекватное угнетение системы гипоталамус-гипофиз-яичники непрерывным приемом таблеток в течение 7 дней.

В соответствии с этим в повседневной жизни следует руководствоваться

нижеприведенными рекомендациями:

- 1-я неделя

Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжать принимать таблетки в обычное время. Кроме того, в течение следующих 7 дней необходимо использовать барьерный метод контрацепции, например презерватив. В случае, если в предыдущие 7 дней состоялся половой акт, следует учитывать возможность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе перерыв в приеме лекарственного средства, тем выше риск беременности.

- 2-я неделя

Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять две таблетки одновременно. После этого продолжать принимать таблетки в обычное время. При условии правильного приема таблеток в течение 7 дней перед пропуском нет необходимости применения дополнительных противозачаточных средств. Однако при пропуске более одной таблетки рекомендуется дополнительно использовать другие методы контрацепции в течение 7 дней.

- 3-я неделя

Риск снижения надежности возрастает при приближении семи-дневного интервала в приеме таблеток. Однако при соблюдении схемы приема таблеток можно избежать снижения контрацептивной защиты. Если придерживаться одного из двух следующих вариантов, то не возникнет необходимости в применении дополнительных контрацептивных средств при условии правильного приема таблеток в течение 7 дней до пропуска. В противном случае рекомендуется придерживаться первого из нижеследующих вариантов и использовать дополнительные методы контрацепции в следующие 7 дней.

1. Следует принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если придется принять 2 таблетки одновременно. После этого продолжать принимать таблетки в обычное время. Таблетки из следующей упаковки следует начать принимать сразу же после окончания предыдущей, то есть не должно

быть перерыва между упаковками. Маловероятно, что у женщины начнется кровотечение отмены до окончания приема таблеток из второй упаковки, хотя во время приема таблеток может наблюдаться кровянистые выделения или прорывное кровотечение.

2. Можно также прекратить прием таблеток из текущей упаковки. В таком случае перерыв в приеме лекарственного средства должна составлять до 7 дней, включая дни пропуска таблеток; прием таблеток следует начать со следующей упаковки.

Если после пропуска в приеме таблеток отсутствует ожидаемая кровотечение отмены в течение первой нормальной перерыва в приеме лекарственного средства, то вероятная беременность.

Рекомендации в случае нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта

При тяжелых нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта возможно неполное всасывание лекарственного средства в таком случае следует применять дополнительные средства контрацепции. Если рвота началось в течение 3-4 часов после приема препарата, скорее необходимо принять новую таблетку. Если прошло больше 12:00, приемлемой является рекомендация приведена выше в разделе «Способ применения и дозы» подпункт «Что делать в случае пропуска приема таблетки». Если женщина не хочет менять свой график приема таблеток, ей необходимо принять дополнительную таблетку (и) с последующей упаковки.

Как отсрочить наступление кровотечения отмены

Чтобы задержать кровотечение отмены, следует продолжать принимать таблетки лекарственного средства Жанин® с новой упаковки и не делать перерыва в приеме препарата. Если есть желание, срок приема можно продолжить вплоть до окончания таблеток из второй упаковки. При этом могут наблюдаться прорывные кровотечения или кровянистые выделения. Регулярный прием лекарственного средства Жанин® восстанавливают после привычной семидневного перерыва в приеме таблеток.

Чтобы сместить время наступления кровотечения отмены на другой день недели, чем тот, что предусмотрено текущей схеме приема, рекомендуется сократить перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько желательно. Следует отметить, что чем короче будет перерыв, тем чаще наблюдается отсутствие кровотечения отмены и больший риск прорывного кровотечения или

кровянистые выделения в течение приема таблеток из второй упаковки (как и в случае задержки наступления кровотечения отмены).

Дополнительная информация по особым групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не применять. Лекарственное средство Жанин® не показан после наступления менопаузы.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Лекарственное средство Жанин® противопоказан женщинам с заболеваниями печени тяжелой степени. См. также раздел «Противопоказания».

Пациенты с почечной недостаточностью

Лекарственное средство Жанин® специально не изучали у пациенток с нарушениями функции почек. Имеющиеся данные не свидетельствуют о необходимости изменения способа применения у этой группы пациенток.

Дети

Препарат показан для применения только после наступления менструаций.

Передозировка

Острая токсичность этинилэстрадиола и диеногеста при пероральном применении очень низкая. Если, например, ребенок примет несколько таблеток лекарственного средства Жанин® одновременно, маловероятно появление симптомов интоксикации. Симптомы, которые могут наблюдаться в этом случае, включают тошноту, рвоту и кровотечение отмены. Кровотечение отмены может наблюдаться у девушек даже до наступления менархе в случае непреднамеренного / случайного применения лекарственного средства. Специфическое лечение, как правило, не требуется. В случае необходимости может быть проведена симптоматическая терапия.

Побочные реакции

Частота побочных реакций, о которых сообщалось в ходе клинических исследований лекарственного средства Жанин® (N = 4942) у женщин, принимавших препарат в качестве оральное контрацептива, суммированная в

таблице. В каждой колонке побочные реакции указаны в порядке уменьшения тяжести. Частота определяется как часто (от $\geq 1 / 100$ до $\leq 1/10$), нечасто (от $\geq 1 / 1000$ до $< 1/100$) и единичные (от $\geq 1 / 10000$ до $< 1/1000$). Другие побочные реакции, которые наблюдались только в период постмаркетингового наблюдения, частота которых не может быть оценена, указанные в колонке «Частота неизвестна».

Таблица 3. Частота побочных реакций, о которых сообщалось в ходе клинических исследований лекарственного средства Жанин®

Классы систем органов	Часто	Нечасто	Одиночные	Частота неизвестна
Инфекционные процессы и инвазии		вагинит / вульвовагинит, вагинальный кандидоз или другие грибковые вульвовагинальные инфекции	сальпингоофорит, инфекции мочевыводящих путей, цистит, мастит, цервицит, грибковые инфекции, кандидоз, герпес ротовой полости, грипп, бронхит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные заболевания	
Доброкачественные, злокачественные и новообразования невыясненной природы (включая костями и полипами)			лейомиома матки, липома молочной железы	
Со стороны системы крови и лимфатической системы			анемия	

Со стороны иммунной системы			гиперчувствительность	
Со стороны эндокринной системы			вирильный синдром	
Метаболические нарушения и нарушения питания		повышение аппетита	анорексия	
Психические расстройства		подавленное настроение	депрессия, ментальные расстройства, бессонница, расстройства сна, агрессия	измененное настроение, повышенное либидо, снижение либидо
Со стороны нервной системы	головная боль	головокружение, мигрень	ишемический инсульт, нарушение мозгового кровообращения, дистония	
Со стороны органов зрения			сухость слизистой оболочки глаза, раздражение глаз, осцилопсия, нарушения зрения	непереносимость контактов
Со стороны органов слуха			внезапная потеря слуха, шум в ушах, вертиго, нарушение слуха	
Со стороны сердца			Кардиоваскулярные нарушения, тахикардия ³	

Со стороны сосудов		гипертензия, гипотензия	ВТЭ, АТЕ, ТЭЛА, тромбофлебит, диастолическая гипертензия, циркуляторные ортостатические нарушения, приливы, варикозное расширение вен, нарушения со стороны вен, болезненность по ходу вен	
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения			астма, гипервентиляция	
Со стороны желудочно- кишечного тракта		боль в брюшной порожнини ⁴ , тошнота, рвота, диарея	гастрит, энтерит, диспепсия	
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		акне, алопеция, висипание ⁵ , зуд ⁶	дерматит аллергический дерматит атопический / нейродермит, экзема, псориаз, гипергидроз, хлоазма, нарушения пигментации / гиперпигментация, себорея, перхоть, гирсутизм, заболевания кожи, кожные реакции, целлюлит («апельсиновая корка»), паукообразные невус	крапивни узловата эритема, мультиф эритема

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани			боль в спине, дискомфорт в мышцах и костях, миалгия, боль в конечностях	
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	болезненность молочных залоз ⁷	аномальные кровотечения видмини ⁸ , межменструальные кровотечи ⁹ , увеличение молочных залоз ¹⁰ , отек молочных желез, дисменорея, генитальные / вагинальные выделения, киста яичника, тазовая боль	дисплазия шейки матки, киста придатков матки, болезненность придатков матки, киста молочной железы, фиброзно-кистозная мастопатия, диспареуния, галакторея, менструальные нарушения	выделение молочных
Общие расстройства		повышенная утомляемость ¹¹	боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобный состояние, воспаление, пирексия, раздражительность	задержка жидкост
Данные обследований		увеличение массы тела	повышение уровня триглицеридов в крови, гиперхолестеринемия, снижение массы тела, изменения массы тела	

Врожденные, семейные и генетические нарушения			проявления бессимптомной полимастия	
---	--	--	-------------------------------------	--

3 включая увеличение частоты сердечных сокращений

4 включая боль в верхней и нижней части живота, дискомфорт в брюшной полости / вздутие

5 включая макулярный сыпь

6 включая генерализованный зуд

7 включая чувство дискомфорта и напряженности молочных желез

8 включая меноррагию, гипоменорею, олигоменорею и аменорея

9 в том числе вагинальные кровотечения и метроррагии

10 включая нагрубание и набухание молочных желез

11 в том числе слабость и недомогание

Наиболее подходящий срок MedDRA использовано для описания каждой побочной реакции.

Синонимы или связанные состояния не приведены, но должны быть приняты во внимание.

Описание отдельных побочных реакций

Следующие серьезные побочные реакции наблюдались у женщин, принимавших КОК (также см. Раздел «Особые указания»).

Опухоли

- Частота диагностирования рака молочной железы несколько повышается среди женщин, принимающих оральные контрацептивы. Поскольку рак

молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет встречается редко, частота незначительна относительно общего риска рака молочной железы. Связь с применением КОК неизвестен.

- Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные).
- Рак шейки матки.

Другие состояния

- Гипертриглицеридемия (повышенный риск панкреатита при применении КОК).
- Артериальная гипертензия.
- Развитие или обострение заболеваний, связь которых с приемом КОК не выяснен окончательно: желтуха и / или зуд, связанный с холестаазом; образования желчных камней; порфирия; системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром хорея Сиденгама; герпес беременных потеря слуха, связанная с отосклерозом.
- У женщин с наследственной предрасположенностью к ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или усиливать симптомы ангионевротического отека.
- Расстройства функции печени.
- Изменения толерантности к глюкозе или влияние на резистентность к инсулину.
- Болезнь Крона, язвенный колит.
- Хлоазма.

Взаимодействия

Прорывные кровотечения и / или снижение контрацептивного действия могут возникнуть в результате взаимодействия других лекарственных средств (индукторов ферментов) с оральными контрацептивами (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях в период постмаркетингового наблюдения очень важны. Это дает возможность осуществлять контроль соотношения польза / риск для лекарственных средств. Медицинские работники должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° С в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 21 таблетке, в блистере с календарной шкалой; по 1 блистеру вместе с бумажным мешочком в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Байер Ваймар ГмбХ и Ко. КГ.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Доберайнерштрассе 20 99427 Ваймар, Германия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).