

## **Состав**

*действующие вещества:* этинилэстрадиол, дроспиренон, левомефолат кальция;

1 упаковка содержит 28 таблеток (24 таблетки розового и 4 таблетки светло-оранжевого цвета);

1 таблетка розового цвета содержит этинилэстрадиола 0,02 мг (в виде клатратов с бетадекса) и дроспиренона 3 мг, левомефолата кальция 0,451 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия карбокси-метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, магния стеарат, гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана диоксид (E 171), железа оксид красный (E 172)

1 таблетка светло-оранжевого цвета содержит левомефолата кальция 0,451 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия карбокси-метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, магния стеарат, гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

- таблетки, покрытые оболочкой, содержащие гормоны, круглые, двояковыпуклые, розового цвета, с одной стороны которых вытеснено «Z +» в правильном шестиугольнике;
- таблетки, покрытые оболочкой, содержащие только левомефолат, круглые, двояковыпуклые, светло-оранжевого цвета, с одной стороны которых вытеснено «M +» в правильном шестиугольнике.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гормональные контрацептивы для системного применения.

Код АТХ G03A A12.

## **Фармакодинамика**

*Механизм действия*

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) снижают риск беременности главным образом путем угнетения овуляции. Другие возможные механизмы включают изменения характера цервикальной слизи, благодаря которым осложняется проникновение спермы, и изменения эндометрия, снижающих вероятность имплантации.

#### *Фармакодинамические свойства*

Дроспиренон - аналог спиронолактона, что имеет антиминералокортикоидные и антиандрогенные свойства. Эстрогенный компонент препарата Джаз Плюс - это этинилэстрадиол.

#### *Контрацептивное действие*

Специальных исследований фармакодинамических свойств препарата Джаз Плюс не проводили.

В ходе двух исследований оценивали влияние комбинации 3 мг дроспиренона/0,02 мг этинилэстрадиола на подавление овариальной активности, определялась размерами фолликула с помощью трансвагинального УЗИ и анализа на содержание гормонов в сыворотке крови (прогестерона и эстрадиола) во время двух циклов лечения (21- дневный период приема активных таблеток плюс 7-дневного интервала в приеме таблеток). Подавление овуляции наблюдали более чем у 90% лиц, принимавших участие в исследовании. В одном исследовании сравнивали подавления овариальной активности при применении комбинации 3 мг дроспиренона/0,02 мг этинилэстрадиола в двух различных режимах (24-дневный период приема активных таблеток плюс 4-дневный интервал в приеме и 21-дневный период приема активных таблеток плюс 7-дневный интервал в приеме) в течение двух циклов лечения. В течение первого цикла лечения овуляция не была отмечена ни у одной из женщин (0/49 0%), получавших препарат в 24-дневном режиме, и наблюдалась у одной женщины (1/50,2%), которая принимала препарат в 21- дневном режиме. После умышленного несоблюдения дозировки (три пропущенных активные таблетки в течение первых трех дней цикла) во время второго цикла лечения овуляция наблюдалась у 1 пациентки (1/49, 2%) из группы, где применялся 24-дневной режим, и у 4 пациенток (4/50, 8%) из группы применения препарата в 21-дневном режиме.

#### *Акне*

Угревая сыпь - это заболевание кожи, возникающее по многим причинам, в том числе из-за андрогенной стимуляции выработки кожного жира. Несмотря на то, что комбинация дроспиренона и этинилэстрадиола повышает уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и снижает уровень свободного тестостерона, не установлено взаимосвязи между этими изменениями и уменьшением степени тяжести угревой сыпи на лице у практически здоровых женщин, которые имеют это заболевание кожи. Влияние антиандрогенной активности дроспиренона акне неизвестен.

*Фолаты.* В ходе двух исследований изучали влияние препарата Джаз Плюс на уровень фолатов в плазме крови и эритроцитах. В ходе рандомизированного двойного слепого исследования с активным контролем в параллельных группах сравнивали уровни фолатов в плазме крови и эритроцитах у женщин (пациенток) США во время 24-недельного лечения Джаз Плюс 0,451 мг кальция левомефолата и во время лечения только препаратом «Джаз».

Фармакодинамическое влияние на уровень фолатов в плазме крови, в эритроцитах и на профиль циркулирующих метаболитов фолатов оценивали в течение 24 недель лечения 0,451 мг кальция левомефолату или 0,4 мг фолиевой кислоты (эквивалентных доз 0,451 мг кальция левомефолату) в комбинации с 3 мг дроспиренона/0,03 мг этинилэстрадиола (препарат «Ярина®») с последующим открытым применением в течение 20 недель только препарата «Ярина®» (фаза элиминации).

#### *Доклинические данные по безопасности*

В ходе исследования канцерогенности у животных, продолжалось 24 месяца, при пероральном применении 10 мг/кг/сут дроспиренона или 1 + 0,01; 3 + 0,03 и 10 ± 0,1 мг/кг/сут дроспиренона и этинилэстрадиола, что составляло 0,1-2 кратные экспозиции (AUC дроспиренона) у женщин, которые получают контрацептивы, определили увеличение случаев развития карциномы гардировой железы в группе, получавшей монотерапию высокими дозами дроспиренона. В похожем исследовании у другого вида животных при пероральном применении 10 мг/кг/сут дроспиренона или 0,3 + 0,003; 3 + 0,03 и 10 ± 0,1 мг/кг/сут дроспиренона и этинилэстрадиола, что составляло 0,8-10 кратную экспозицию у женщин, получающих контрацептивы, определяли увеличение случаев развития доброкачественных и общего количества (доброкачественных и злокачественных) феохромоцитом надпочечников в группе, получавшей монотерапию высокими дозами дроспиренона. Исследование мутагенности дроспиренона, проведенных *in vivo* и *in vitro*, не выявили свидетельств мутагенной активности.

Долговременные исследования на животных для определения канцерогенного потенциала левомефолата не проводились. Исследование мутагенности левомефолату, проведенных *in vivo* и *in vitro*, не выявили свидетельств мутагенной активности.

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция*

Препараты Джаз Плюс и «Джаз» является биоэквивалентными по дроспиренону и этинилэстрадиолу.

Биодоступность дроспиренона при разовом приеме таблетки составляет около 76%. Биодоступность этинилэстрадиола - примерно 40%, что является результатом пресистемной конъюгации и эффекта первого прохождения. Абсолютная биодоступность препарата Джаз Плюс, содержащая комбинацию дроспиренона и этинилэстрадиола, стабилизированного бетадекса в виде клатратов (молекулярный комплекс), не исследовалась. Этинилэстрадиол имеет одинаковую биодоступность при применении в виде клатратов с бетадекса и при приеме как свободного стероида. Сывороточные концентрации дроспиренона и этинилэстрадиола достигали максимального уровня через 1-2 часа после приема препарата Джаз Плюс.

Фармакокинетика дроспиренона после приема одноразовых доз в пределах от 1 до 10 мг имеет дозозависимый характер. При ежедневном применении препарата Джаз равновесная концентрация дроспиренона достигалась через 8 дней. Наблюдали почти 2-3 кратное повышение показателей максимальной концентрации и AUC (0-24 часа) в сыворотке крови дроспиренона после многократного приема препарата Джаз (см. Таблицу 1).

Для этинилэстрадиола равновесные условия наблюдались в течение второй половины курса лечения. При ежедневном применении препарата «Джаз» показатели сывороточного уровня максимальной концентрации и AUC (0-24 часа) для этинилэстрадиола повысились почти в 1,5-2 раза (см. Таблицу 1).

Кальция левомефолат по своей структуре идентичен L-5-метилтетрагидрофолата (L-5-метил-ТГФ), метаболита витамина B9. Средняя начальная концентрация у лиц, не употребляющих продукты, обогащенные фолиевой кислотой, однако которые имеют нормальный пищевой рацион, составляет 15 нмоль/л. При пероральном применении кальция левомефолат абсорбируется и накапливается в организме. Максимальная концентрация в плазме крови составляет около 50 нмоль/л и достигается в течение 0,5-1,5 ч после однократного приема левомефолата кальция в дозе 0,451 мг.

Равновесные условия для общего уровня фолата в плазме крови после приема 0,451 мг кальция левомефолата достигается через 8-16 недель в зависимости от показателей исходного уровня. Равновесная концентрация кальция левомефолата в эритроцитах достигается несколько позже, что обусловлено более длинным жизненным циклом эритроцитов - примерно 120 дней.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры препарата «Джаз» (3 мг дроспиренона и 0,02 мг этинилэстрадиола)

Дроспиренон					
Курс/день	Количество пациентов	Cmax <sup>a</sup> (нг/мл)	Tmax <sup>b</sup> (час)	AUC(0-24год) <sup>a</sup> (нг*час/мл)	T1/2 <sup>a</sup> (час)
1/1	23	37,4 (25)	1,5 (1-2)	268 (19)	Не применяется
1/21	23	70,3 (15)	1,5 (1-2)	763 (17)	30,8 (22)
Этинилэстрадиол					
Курс/день	Количество пациентов	Cmax <sup>a</sup> (нг/мл)	Tmax <sup>b</sup> (час)	AUC(0-24год) <sup>a</sup> (нг*час/мл)	T1/2 <sup>a</sup> (час)
1/1	23	32,8 (45)	1,5 (1-2)	108 (52)	Не применяется
1/21	23	45,1 (35)	1,5 (1-2)	220 (57)	Не применяется

a) среднее геометрическое значение (геометрический коэффициент вариации)

b) медиана (диапазон).

### *Влияние пищи*

Скорость абсорбции дроспиренона и этинилэстрадиола после однократного применения препаратов, подобных Джаз Плюс, была ниже при приеме после еды (богатой на содержание жиров), при этом средняя концентрация в сыворотке крови (max) снижалась почти на 40% в обоих действующих веществ. Однако степень абсорбции дроспиренона остался неизменным. Зато степень абсорбции

этинилэстрадиола уменьшался почти на 20% при применении после еды.

Влияние пищи на абсорбцию кальция левомефолата при применении препарата Джаз Плюс не изучали.

### *Распределение*

Снижение сывороточных концентраций дроспиренона и этинилэстрадиола происходит в два этапа. Объем распределения дроспиренона составляет около 4 л/кг, а этинилэстрадиола - примерно 4-5 л/кг.

Дроспиренон не связывается с ГСПГ или глобулином, связывающим ГКС (ГОК), однако связывание с другими белками плазмы крови составляет около 97%. После многократного применения в течение более 3 циклов не отмечено никаких изменений свободной фракции (по показаниям минимальной концентрации).

Этинилэстрадиол прочно, но неспецифически связывается с альбуминами сыворотки крови (около 98,5%) и индуцирует повышение концентрации ГСПС и ГОК в сыворотке крови. Такое воздействие на ГСПГ и ГОК обусловлено действием этинилэстрадиола и не изменяется при изменении доз дроспиренона в диапазоне 2-3 мг.

Кинетика фолатов осуществляется бифазной с быстрой и медленной фазой. Быстрая фаза, вероятно, имеет место в фолате, который только впитался после однократного приема левомефолату кальция в дозе 0,451 мг, и характеризуется терминальным периодом полувыведения составляет примерно 4-5 часов. В медленной фазе, отражает метаболизм полиглутаматной формы фолатной кислоты, среднее время содержания составляет 100 дней или более.

### *Метаболизм*

Два основных метаболита дроспиренона, обнаруженные в плазме крови человека - это кислотная форма дроспиренона, который вследствие раскрытия лактонового кольца, и 4,5 дигидро-дроспиренон-3-сульфата, что является результатом редукции и последующего сульфирования. Установлено, что эти метаболиты фармакологически неактивны. Дроспиренон также испытывает окислительный метаболизма под действием СYP3A4.

Сообщалось, что этинилэстрадиол проходит значительный пресистемный метаболизм в кишечнике и печени. Метаболизм этинилэстрадиола и его окислительных метаболитов преимущественно путем конъюгации с глюкуронидом или сульфатом. СYP3A4 в печени отвечает за 2-

гидроксилирования, что является основной реакцией окисления. 2-гидрокси метаболит проходит дальнейшую трансформацию во время метилирования и глюкуронизации перед тем, как быть выведенным с мочой и калом.

L-5-метилтетрагидрофолат (L-5-метил-ТГФ) - преобладающее соединение фолиевой кислоты в системе кровообращения, транспортируется в физиологических условиях и при приеме фолиевой кислоты и кальция левомефолата.

### *Выведение*

Сывороточная концентрация дроспиренона характеризуется конечным периодом полувыведения в фазе распределения около 30 часов после однократного, так и многократного применения. Выведение дроспиренона было почти полным десять дней, а выведенные количества оказались несколько выше в кале, чем в моче. Дроспиренон подвергается активному метаболизму с мочой и калом выделяются только незначительное количество неизмененного дроспиренона. В моче и кале обнаружено не менее 20 различных метаболитов. Около 38-47% метаболитов в моче составляли конъюгаты с глюкуронидами и сульфатами. Почти 17-20% метаболитов, обнаруженных в кале, выводились в форме глюкуронидов и сульфатов.

Конечный период полувыведения в фазе распределения этинилэстрадиола составляет приблизительно 24 часов. Препарат не выводится в неизмененном виде. Этинилэстрадиол выводится с мочой и калом в форме конъюгатов с глюкуронидами и сульфатами и проходит энтерогепатическую циркуляцию.

L-5-метил-ТГФ выводится из организма двухфазно путем экскреции с мочой фолатов в неизмененном виде и в виде катаболических продуктов, а также с фекалиями.

### *Отдельные группы пациенток*

*Применение детям.* Безопасность и эффективность применения препарата Джаз Плюс установлена для женщин репродуктивного возраста. Ожидается, что препарат будет проявлять аналогичную эффективность у подростков постпубертатного возраста до 18 лет и женщин. Это лекарственное средство не назначают до начала менструаций.

*Применение у лиц пожилого возраста.* Применение препарата Джаз Плюс у женщин постклимактерического возраста не исследовалась; препарат не назначают пациенткам этой возрастной группы.

*Расовые различия.* Не определено клинически значимых различий фармакокинетических свойств дроспиренона или этинилэстрадиола у японок и представительниц европеоидной расы (в возрасте 25-35 лет) при ежедневном применении препарата с содержанием 3 мг дроспиренона/0,02 мг этинилэстрадиола в течение 21 суток. Специальные исследования об особенностях в других этнических группах не проводилось.

*Нарушение функции почек.* Препарат Джаз Плюс противопоказан для применения пациенткам с нарушением функции почек.

Влияние нарушения функции почек на фармакокинетические свойства дроспиренона (в дозе 3 мг в день в течение 14 дней) и влияние дроспиренона на концентрацию калия в сыворотке крови изучали в трех отдельных группах женщин (n = 28, возраст 30-65). Все лица находились на диете с низким потреблением калия. В течение исследования 7 человек продолжали принимать калийсберегающие препараты для лечения их основного заболевания. На 14-й день терапии дроспиреноном (равновесное состояние) сывороточные концентрации дроспиренона в группе с клиренсом креатинина 50-79 мл/мин были аналогичными концентрациями в группе с клиренсом креатинина  $\geq 80$  мл/мин. У лиц с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин сывороточные концентрации дроспиренона были в среднем на 37% выше, чем у пациенток из контрольной группы. При лечении дроспиреноном не отмечено ни одного клинически значимого влияния на уровень калия в сыворотке крови. Несмотря на то, что в исследовании не наблюдалась гиперкалиемия, в 5 из 7 женщин, которые продолжали применение калийсберегающих препаратов во время исследования, средняя концентрация в сыворотке крови калия повысилась до 0,33 мэкв/л (см. раздел «Противопоказания» и «Особенности применения» ).

*Нарушение функции печени.* Препарат Джаз Плюс противопоказан пациенткам с заболеваниями печени. Средняя экспозиция дроспиренона у женщин с нарушением функции печени умеренной степени почти втрое выше экспозиции у женщин с нормальной функцией печени. Препарат Джаз Плюс не исследовали у женщин с тяжелыми нарушениями функции печени (см. Раздел «Противопоказания» и «Особенности применения»).

#### *Медикаментозное взаимодействие*

Для получения более подробной информации о взаимодействии с оральными контрацептивами или о возможных ферментативных изменениях следует пересмотреть инструкции по применению всех лекарственных средств, которые назначают одновременно с этим препаратом.



## *Влияние других лекарственных средств на КОК*

Вещества, снижающие эффективность КОК. Лекарственные средства или фитопрепараты, индуцируют определенные ферменты, в том числе СYP3A4, могут снижать эффективность КОК или усиливать прорывные кровотечения.

*Вещества, повышающие концентрацию КОК в плазме крови.* При одновременном применении аторвастатина и определенных КОК, содержащих этинилэстрадиол, отмечается повышение показателей AUC этинилэстрадиола почти на 20%. Аскорбиновая кислота и ацетаминофен могут приводить к увеличению концентрации этинилэстрадиола в плазме крови, вероятно, из-за подавления конъюгации. В клиническом исследовании по изучению взаимодействия препаратов, проводили с участием 20 женщин предклимактерического возраста, при применении 1 раз в сутки 3 мг дроспиренона / 0,02 мг этинилэстрадиола одновременно с мощным ингибитором СYP3A4 кетоконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней отмечалось повышение AUC (0-24) дроспиренона и этинилэстрадиола соответственно в 2,68 раза (90% ДИ: 2,44; 2,95) и 1,4 раза (90% ДИ: 1,31; 1,49). Показатель C<sub>max</sub> дроспиренона и этинилэстрадиола потерпел 1,97-кратного повышения (90% ДИ: 1,79, 2,17) и 1,39-кратного повышения (90% ДИ: 1,28; 1,52) соответственно. Несмотря на то, что не было отмечено ни одного клинически значимого влияния на безопасность применения или лабораторные показатели, в том числе уровень калия в сыворотке крови, следует учитывать, что в этом исследовании женщин наблюдали только в течение 10 дней. Клинические последствия приема КОК с содержанием дроспиренона одновременно с непрерывным применением ингибитора СYP3A4 / 5 неизвестны (см. Раздел «Особенности применения»).

Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)/вируса гепатита С (ВГС) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. В некоторых случаях при одновременном применении КОК с ингибиторами протеазы ВИЧ/ВГС или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы наблюдались значительные изменения (увеличение или уменьшение) плазменной концентрации эстрогена и прогестина.

*Антибиотики.* Есть сообщения о случаях наступления беременности при применении гормональных контрацептивов и антибиотиков, однако клинические исследования по изучению фармакокинетических свойств не выявили устойчивого влияния антибиотиков на концентрацию синтетических стероидов в плазме крови.

## *Влияние КОК на другие препараты*

КОК с содержанием этинилэстрадиола могут подавлять метаболизм других препаратов. Установлено, что КОК значительно снижают концентрацию ламотриджина в плазме крови, вероятно, из-за индукции глюкуронирования ламотриджина. Вследствие этого возможно уменьшение контроля над судорожной активностью, поэтому может потребоваться коррекция дозы ламотриджина. Для получения более подробной информации о взаимодействии с КОК или о возможных ферментативных изменениях следует пересмотреть инструкции по применению всех препаратов, которые назначаются одновременно с этим лекарственным средством.

В условиях *in vitro* этинилэстрадиол является ингибитором обратного действия в отношении изоферментов CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2 и необратимым ингибитором изоферментов CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2. Метаболизм дроспиренона и потенциальное воздействие дроспиренона на печеночные CYP-ферменты изучали в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. В исследованиях *in vitro* дроспиренон не проявлял влияния на метаболизм модельных субстратов CYP1A2 и CYP2D6, однако подавлял метаболизм модельных субстратов CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, при этом наиболее чувствительным ферментом был CYP2C19. Потенциальное влияние дроспиренона на активность фермента CYP2C19 изучался в исследовании клинической фармакокинетики с применением омепразола как маркерного субстрата. В исследовании с участием 24 женщин постклимактерического возраста (включая 12 женщин с гомозиготным (дикого типа) генотипом CYP2C19 и 12 женщин с гетерозиготным генотипом CYP2C19) при ежедневном пероральном применении дроспиренона в дозе 3 мг в течение 14 дней не отмечено влияния на клиренс омепразола (40 мг, одноразовая пероральная доза) и 5-гидроксиомепразол, образованного под действием CYP2C19. Кроме того, не было выявлено ни одного значительного влияния дроспиренона на системный клиренс омепразола сульфона, метаболита, образованного с помощью CYP3A4. Эти результаты свидетельствуют, что дроспиренон не угнетает CYP2C19 и CYP3A4 в условиях *in vivo*.

Было проведено два дополнительных клинических исследования по изучению лекарственного взаимодействия с использованием симвастатина и мидазолама как маркерных субстратов для CYP3A4, в каждом из которых принимали участие 24 здоровые женщины постклимактерического возраста. Результаты этих исследований показали, что дроспиренон в равновесной концентрации, достигнутой после его применения в дозе 3 мг/сут, не оказывает влияния на фармакокинетические свойства субстратов CYP3A4.

Женщины, которые получают заместительную терапию гормонами щитовидной железы, могут потребовать более высоких доз тиреоидного гормона, поскольку

на фоне применения КОК концентрация в сыворотке крови глобулина, связывающего тиреоидные гормоны, растет.

Взаимодействие с препаратами, которые могут повышать сывороточный уровень калия. У женщин, принимающих препарат Джаз Плюс одновременно с другими препаратами, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови, существует вероятность роста сывороточной концентрации калия (см. Раздел «Особенности применения»).

Было проведено исследование по изучению лекарственного взаимодействия, в котором сравнивали применение дрoспиренона 3 мг/эстрадиола 1 мг и плацебо в 24 женщин постклимактерического возраста с артериальной гипертензией умеренной степени получавших эналаприла малеат в дозе 10 мг 2 раза в день. Уровень калия контролировали во всех субъектах исследования через день в течение 2 недель. Средняя концентрация в сыворотке крови калия в группе, получавшей дрoспиренон/эстрадиол, была на 0,22 мэкв/л выше относительно начального уровня, чем в плацебо-группе. Кроме этого, уровень калия в сыворотке крови измеряли в разных временных точках в течение 24 часов на начальном уровне и на 14-й день исследования. По состоянию на 14-й день соотношение между C<sub>max</sub> и AUC уровня калия в группе, получавшей дрoспиренон/эстрадиол, и плацебо-группе было соответственно 0,955 (90% ДИ: 0,914; 0,999) и 1,010 (90% ДИ: 0,944, 1, 08). Ни у одной пациентки из обеих групп лечения не отмечено развития гиперкалиемии (уровень калия в сыворотке крови > 5,5 мэкв/л).

#### *Влияние фолатов на другие лекарственные средства.*

Фолаты, такие как фолиевая кислота и левомефолат кальция, могут влиять на фармакокинетику или фармакодинамику отдельных антифолатив (например, противэпилептические средства, метотрексат).

#### *Влияние других лекарственных средств на фолат.*

Ряд лекарственных средств (например, метотрексат, сульфасалазин, колестирамин, противэпилептические средства) снижают концентрацию фолатов.

## **Показания**

### *Пероральная контрацепция*

Джаз Плюс показан для применения женщинам с целью предотвращения беременности.

## *Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР)*

Джаз Плюс назначают для лечения симптомов предменструального дисфорического расстройства у женщин, избравших перорально контрацепции как метод предотвращения беременности. Эффективность препарата Джаз Плюс при ПМДР в случае применения в течение более трех менструальных циклов не изучали.

## *Акне*

Джаз Плюс назначают для лечения умеренной формы угревой болезни у женщин в возрасте от 14 лет (при условии наступления устойчивых менструаций), которые не имеют противопоказаний к терапии оральными контрацептивами. Джаз Плюс следует применять для лечения акне, только если пациентка желает использовать оральную контрацепцию в качестве противозачаточного средства.

## *Обеспечение фолатного статуса*

Джаз Плюс назначают женщинам, которые выбрали оральную контрацепцию как метод предохранения от беременности, для повышения уровня фолатов с целью уменьшения риска возникновения дефекта нервной трубки.

## **Противопоказания**

*Препарат Джаз Плюс не следует применять женщинам в случае наличия одного из следующих заболеваний.*

- Нарушение функции почек.
- Недостаточность коры надпочечников.
- Высокий риск развития артериального или венозного тромбоза. К этой категории относятся, например, женщины, которые:
  - курят и имеют возраст более 35 лет (см. раздел «Особенности применения»);
  - имеют тромбоз глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), в том числе в анамнезе (см. раздел «Особенности применения»);
  - имеют цереброваскулярные заболевания (см. раздел «Особенности применения»);
  - больные ишемической болезнью сердца (см. раздел «Особенности применения»);
  - имеют тромбогенные недостатки клапана сердца или тромбогенные нарушения сердечного ритма (например подострый бактериальный эндокардит с поражением клапана или фибрилляция предсердий (см.

- раздел «Особенности применения»));
- больные наследственную или приобретенную гиперкоагулопатию (см. раздел «Особенности применения»);
  - больные неконтролируемой артериальной гипертензией (см. раздел «Особенности применения»);
  - больные сахарным диабетом с сосудистыми осложнениями (см. раздел «Особенности применения»);
  - страдающие головными болями с очаговыми неврологическими симптомами или мигрени с аурой или без и имеют возраст более 35 лет (см. раздел «Особенности применения»).
- Аномальное маточное кровотечение неясной этиологии (см. раздел «Особенности применения»).
  - Рак молочной железы или другие виды рака, чувствительные к эстрогенам или прогестинам, в том числе в анамнезе (см. раздел «Особенности применения»).
  - Опухоли печени, доброкачественные или злокачественные или заболевания печени (см. раздел «Особенности применения», «Способ применения и дозы»).
  - Беременность (из-за отсутствия необходимости в применении КОК в течение беременности) (см. раздел «Особенности применения», «Применение в период беременности или кормления грудью»).
  - Применение комбинации лекарственных средств для лечения гепатита С, содержащих омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без добавления дасабувира, в связи с потенциальным повышением уровня АЛТ (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Для получения более подробной информации о взаимодействии с гормональными контрацептивами или о возможных ферментативных изменениях следует пересмотреть инструкции по применению всех препаратов, которые назначаются одновременно с этим лекарственным средством.

### Влияние других препаратов на КОК

#### *Вещества, вызывающие снижение эффективности КОК*

Лекарственные средства и растительные препараты, которые индуцируют определенные ферменты, в том числе цитохром P450 3A4 (CYP3A4), могут

снижать эффективность КОК или усиливать прорывные кровотечения. Препараты, которые могут снижать эффективность гормональных контрацептивов, включают: фенитоин, барбитураты, карбамазепин, бозентан, фелбамат, гризеофульвин, окскарбазепин, рифампицин, топирамат и лекарственные средства, содержащие зверобой. Взаимодействие оральных контрацептивов и других лекарственных средств может приводить к возникновению прорывного кровотечения и/или снижению эффективности контрацептива. При терапии препаратами, которые индуцируют ферменты, одновременно с применением КОК альтернативные или дополнительные методы контрацепции следует применять в течение всего срока лечения соответствующим препаратом и еще в течение 28 дней после прекращения его применения для обеспечения полноценной контрацепции.

#### *Вещества, вызывающие увеличение концентрации КОК в плазме крови*

При одновременном применении аторвастатина и определенных КОК, содержащих этинилэстрадиол, отмечается повышение показателей AUC этинилэстрадиола почти на 20%. Аскорбиновая кислота и ацетаминофен могут приводить к увеличению концентрации этинилэстрадиола в плазме крови, вероятно, из-за подавления конъюгации.

Одновременное применение умеренных или сильных ингибиторов CYP3A4, к которым относятся азольные противогрибковые (кетоконазол, итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок может вызывать повышение концентрации в плазме крови эстрогена или прогестина или их обоих веществ. В ходе клинического исследования по изучению взаимодействия препаратов, проводили с участием женщин предклимактерического возраста, при применении 1 раз в сутки препарата, содержащего 3 мг дроспиренона / 0,02 мг этинилэстрадиола, одновременно с мощным ингибитором CYP3A4 кетоконазолом в дозе 200 мг 2 раза в течение 10 дней отмечалось умеренное повышение системной экспозиции дроспиренона. Экспозиция этинилэстрадиола увеличилась незначительно (см. Раздел «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

#### *Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)/вируса гепатита С (ВГС) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы*

В некоторых случаях при одновременном применении КОК с ингибиторами протеазы ВИЧ/ВГС или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы наблюдались значительные изменения (увеличение или уменьшение) плазменной концентрации эстрогена и прогестина.

## *Антибактериальные средства*

Есть сообщения о случаях наступления беременности при применении гормональных контрацептивов и антибиотиков, однако клинические исследования по изучению фармакокинетических свойств не выявили устойчивого влияния антибиотиков на концентрацию синтетических стероидов в плазме крови.

## *Влияние КОК на другие препараты*

КОК с содержанием этинилэстрадиола могут подавлять метаболизм других препаратов. Установлено, что КОК значительно снижает концентрацию ламотриджина в плазме крови, вероятно, из-за индукции глюкуронирования ламотриджина. Вследствие этого возможно уменьшение контроля над судорожной активностью, поэтому может потребоваться коррекция дозы ламотриджина. Для получения более подробной информации о взаимодействии с КОК или о возможных ферментативных изменениях следует пересмотреть инструкции по применению всех препаратов, которые назначаются одновременно с этим лекарственным средством.

## *КОК, повышают концентрацию ферментов цитохрома CYP450 в плазме крови*

В ходе клинических исследований на фоне применения гормональных контрацептивов с содержанием этинилэстрадиола повышение концентрации субстратов CYP3A4 (например, мидазолам) в плазме крови отсутствовало или мало незначительную степень, тогда как плазменные концентрации субстратов CYP2C19 (например, омепразол и вориконозол) и субстратов CYP1A2 (например, теофиллин и тизанидин) могли повышаться в диапазоне от незначительного до умеренного степени.

Клинические исследования не указывают на наличие ингибиторного потенциала в дроспиренона относительно CYP-ферментов человека при применении в клинически значимых концентрациях (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Женщины, которые получают заместительную терапию гормонами щитовидной железы, могут потребовать более высоких доз тиреоидного гормона, поскольку на фоне применения КОК концентрация в сыворотке крови глобулина, связывающего тиреоидные гормоны, растет.

## *Взаимодействие с препаратами, которые могут повышать сывороточный уровень калия*

У женщин, принимающих препарат Джаз Плюс одновременно с другими препаратами, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови, существует вероятность роста сывороточной концентрации калия (см. Разделы «Особенности применения», «Фармакологические свойства»).

#### *Влияние фолатов на другие лекарственные средства*

Фолаты могут изменять фармакокинетические или фармакодинамические свойства некоторых препаратов-антифолатов, в частности противосудорожных средств (например, фенитоин), метотрексата или пириметамина, что может привести к снижению фармакологического эффекта препаратов-антифолатов.

#### *Влияние других лекарственных средств на фолат*

Сообщалось, что отдельные препараты вызывают снижение уровня фолатов путем ингибирования фермента дегидрофолатредуктазы (например, метотрексат и сульфасалазин), путем уменьшения абсорбции фолатов (например, холестирамин) или с помощью неизвестных механизмов (например, противосудорожные препараты, такие как карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон и вальпроевая кислота).

#### *Влияние на результаты лабораторных исследований*

Применение контрацептивных стероидов может влиять на результаты определенных лабораторных анализов, в частности это касается факторов коагуляции, уровня липидов, толерантности к глюкозе и связывающих белков. Дроспиренон увеличивает активность ренина и альдостерона в плазме крови, индуцированной его умеренной антиминералокортикоидной активностью. Фолаты могут скрывать дефицит витамина B12 (см. Раздел «Особенности применения» и подразделение «Влияние КОК на другие препараты» раздела «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### **Особенности применения**

Важными признаками ПМДР, в соответствии с четвертой редакцией Руководства по диагностике и статистического учета (DSM-IV), является выраженный депрессивный настрой, возбуждение или напряженность, аффективная лабильность и устойчивый гнев или раздражение. К другим проявлениям относятся снижение интереса к обычной деятельности, расстройства концентрации, нехватка энергии, изменения аппетита или сна и ощущение потери контроля над ситуацией. Физические симптомы, связанные с ПМДР,



включают чувствительность молочных желез, головную боль, боли в суставах и мышцах, метеоризм и увеличение массы тела. При наличии указанного расстройства указанные симптомы возникают регулярно во время лютеиновой фазы и исчезают в течение нескольких дней после начала менструации. Расстройство заметно влияет на качество работы, обучение в школе или на обычную общественную деятельность и отношения с другими людьми. Диагноз определяет врач в соответствии с критериями DSM-IV по проспективной оценке симптомов, отмеченных в течение по крайней мере двух менструальных циклов. При постановке диагноза должны быть исключены другие циклические расстройства настроения.

Оценку эффективности применения препарата Джаз Плюс для лечения предменструального синдрома (ПМС) не проводили.

### *Курение и серьезные сердечно-сосудистые осложнения*

Курение повышает риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения КОК. Этот риск возрастает с возрастом, в частности у женщин старше 35 лет, и с количеством выкуренных сигарет. По этой причине КОК не следует применять женщинам в возрасте от 35 лет, которые курят (см. раздел «Противопоказания»).

### *Тромбоэмболические расстройства и другие сосудистые заболевания*

Применение препарата Джаз Плюс следует прекратить в случае развития артериальных или венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЕ).

Исходя из имеющейся информации о КОК, содержащие дроспиренон и 0,03 мг этинилэстрадиола (препарат «Ярина®»), КОК с содержанием дроспиренона ассоциируются с большим риском развития ВТЭ, чем КОК, содержащие левоноргестрел или другие прогестины. По данным эпидемиологических исследований сравнения рисков ВТЕ, возможно как полное отсутствие какого-либо повышения риска, так и его увеличение в три раза. Перед началом применения препарата Джаз Плюс у женщины, ранее не применяли КОК, или у женщины, которая переходит с другого контрацептива, который не содержит дроспиренон, следует оценить все риски и преимущества применения КОК с содержанием дроспиренона учитывая вероятность развития ВТЭ. Дополнительно к другим факторам, по которым применение КОК противопоказано, в известных факторов риска ВТЭ принадлежат курение, ожирение и ВТЭ в семейном анамнезе (см. Раздел «Противопоказания»).

В ряде исследований сравнивали риск ВТЭ у женщин, принимавших препарат Ярина® (содержащий 0,03 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона), и у

женщин, которые пользовались другими КОК, в том числе с левоноргестрел. Результаты исследований, проводившихся по требованию или при содействии регуляторных органов, обобщены в Таблице 2.

Таблица 2. Расчетные данные (относительный риск) развития венозной тромбозной эмболии у женщин, получающих препарат «Ярина®» по сравнению с женщинами, которые принимают оральные контрацептивы с содержанием других прогестинов

Эпидемиологическое исследование (авторы, год публикации) Популяция исследования	Препарат сравнения (все препараты - низкодозовые КОК, содержание этинилэстрадиола составляет $\leq 0,04$ мг)	Относительный риск (ОР) (95% ДИ)
i3 Ingenix (Seeger 2007) Женщины, которые начинают применение <sup>a</sup>	Все КОК, которые имелись в США во время проведения исследования <sup>b</sup>	ОР: 0,9 (0,5-1,6)
EURAS (Dinger 2007) Женщины, которые начинают применение <sup>a</sup>	Все КОК, имелись в Европе во время проведения исследования <sup>c</sup> Левоноргестрел/ЕЕ	ОР: 0,9 (0,6-1,4) ОР: 1,0 (0,6-1,8)

<p>Исследование за финансирование FDA (2011)</p> <p>Женщины, которые не пользовались комбинированными гормональными контрацептивами по меньшей мере в течение предыдущих 6 месяцев <sup>a</sup></p> <p>Все женщины, которые применяют комбинированные гормональные контрацептивы</p> <p>(В том числе те, которые начинают и продолжают применение комбинированного гормонального контрацептива, изучается в исследовании)</p>	<p>Другие КОК, имеющиеся во время проведения исследования<sup>d</sup></p> <p>Левоноргестрел/ 0,03 мг ЭЭ</p> <p>Другие КОК, имеющиеся во время проведения исследования<sup>d</sup></p> <p>Левоноргестрел/ 0,03 мг ЭЭ</p>	<p>ОР: 1,8 (1,3-2,4)</p> <p>ОР: 1,6 (1,1-2,2)</p> <p>ОР: 1,7 (1,4-2,1)</p> <p>ОР: 1,5 (1,2-1,8)</p>
---	---	---

a) в том числе женщины, которые не пользовались комбинированными гормональными контрацептивами меньшей мере в течение предыдущих 6 месяцев.

b) включая низкодозовые КОК, содержащие такие прогестины: норгестимат, норэтиндрон, левоноргестрел, дезогестрел, норгестрел, медроксипрогестерон или этинодиол диацетат.

c) включая низкодозовые КОК, содержащие такие прогестины: левоноргестрел, дезогестрел, диеноргест, хлормадинона ацетат, гестоден, ципротерона ацетат, норгестимат или норэтиндрон.

d) включая низкодозовые КОК, содержащие такие прогестины: норгестимат, норэтиндрон или левоноргестрел.

Кроме вышеприведенных «регуляторных исследований», также проводили другие исследования в различных целях. В общем, было проведено два проспективных когортных исследования (см. таблицу 2): Постмаркетинговое исследования по изучению безопасности (США) Ingenix (Seeger 2007) и Европейское Постмаркетинговое исследования по изучению безопасности EURAS (Европейское активное мониторинговое исследование) (Dinger 2007). В продолжении исследования EURAS, долговременные активном мониторинговом исследовании (LASS), не привлекали дополнительных лиц, а проводили дальнейшую оценку риска развития ВТЭ. Также было проведено три ретроспективных когортных исследования: одно в США за финансирование FDA (см. таблицу 2), и два - в Дании (Lidegaard 2009, Lidegaard 2011). Кроме этого, было проведено два исследования «случай-контроль»: один в Дании - аналитическое исследование MEGA (van Hylckama Vlieg 2009) и одно в Германии (Dinger 2010). В дополнение к этому проводили два когортных исследования типа «случай-контроль», в которых оценивался риск развития нелетального идиопатической ВТЭ: исследование PharMetrics (Jick 2011) и исследования GPRD (Parkin 2011).

Несмотря на повышение абсолютных показателей риска развития ВТЭ у женщин, принимающих гормональные контрацептивы, по сравнению с лицами, которые не применяли их, частота возникновения ВТЭ во время беременности еще больше, особенно в послеродовой период. По оценкам, риск ВТЭ у женщин, пользующихся КОК, составляет от 3 до 9 случаев на 10000 женщина-лет. Самый высокий риск ВТЭ наблюдается в течение первого года применения КОК. Данные большого проспективного когортного исследования по изучению безопасности различных КОК позволяют предположить, что такое повышение риска, если сравнивать с лицами, не принимающих КОК, является самым высоким в течение первых 6 месяцев применения КОК. Результаты этого исследования указывают, что наибольший риск развития ВТЭ отмечается в начале использования КОК или после возобновления приема (после перерыва продолжительностью 4 недели или больше) КОК (того же или другого).

После отмены КОК риск развития тромбоэмболических осложнений, вызванный приемом оральных контрацептивов, постепенно исчезает.

По возможности необходимо прекратить применение препарата Джаз Плюс по крайней мере за 4 недели до крупных сделок или других хирургических вмешательств, при которых повышается риск тромбоэмболии, и не использовать

препарат в течение 2 недель после таких операций.

Женщины, которые не кормят грудью, могут начинать прием препарата Джаз Плюс не ранее чем через 4 недели после родов. Риск послеродовой тромбоэмболии снижается через 3 недели после родов, тогда как в это время риск овуляции повышается.

Применение КОК также приводит к повышению риска артериальных тромбозов, в частности инсульта и инфаркта миокарда, особенно у женщин с другими факторами риска развития упомянутых расстройств.

Установлено, что КОК повышают как относительный, так и популяционный риск развития цереброваскулярных явлений (ишемический и геморрагический инсульт), хотя в целом риск выше у женщин старшего возраста (>35 лет), больных артериальной гипертензией, курят. Применение КОК также повышает риск инсульта у женщин с другими основными факторами риска.

Применение оральных контрацептивов женщинам с факторами риска развития цереброваскулярных заболеваний требует осторожности.

Применение препарата Джаз Плюс следует прекратить при потере зрения невыясненной этиологии, проптоз, диплопии, отека диска зрительного нерва и сосудистых поражениях сетчатки. Необходимо немедленно сделать обследование по выявлению возможного тромбоза ретинальных вен (см. Раздел «Побочные реакции»).

### *Гиперкалиемия*

Препарат Джаз Плюс содержит 3 мг прогестина дроспиренона, который имеет антиминералокортикоидные свойства, в том числе может вызвать гиперкалиемию у пациенток, относящихся к группе повышенного риска.

Указанное свойство дроспиренона аналогично действию спиронолактона в дозе 25 мг. Препарат Джаз Плюс противопоказан пациенткам с заболеваниями, которые провоцируют развитие гиперкалиемии (например, нарушение функции почек, нарушение функции печени и недостаточность коры надпочечников). У женщин, которые получают ежедневную длительную терапию хронических состояний или заболеваний препаратами, способными повышать уровень калия в сыворотке крови, необходимо в течение курса лечения контролировать сывороточную концентрацию калия. К лекарственным средствам, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови, принадлежат ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, калийсберегающие диуретики, калиевые добавки, гепарин, антагонисты альдостерона и НПВП. Следует

рассмотреть возможность осуществления мониторинга сывороточных концентраций калия у пациенток из группы повышенного риска, которые проходят сопутствующую долговременную терапию с применением мощного ингибитора цитохрома СYP3A4. Мощные ингибиторы СYP3A4 включают азольные противогрибковые препараты (кетоконазол, итраконазол, вориконазол), ингибиторы протеазы ВИЧ / ВГС (например, индинавир, боцепревир) и кларитромицин (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

### *Рак молочной железы и репродуктивных органов*

Женщины, которые болеют или болели раньше раком молочной железы, не должны принимать препарат Джаз Плюс, поскольку рак молочной железы - это гормонозависимая опухоль.

Существуют убедительные доказательства того, что КОК не повышают частоту развития рака молочных желез. Несмотря на то, что в отдельных исследованиях выдвигалось предположение, что КОК могут увеличивать частоту возникновения рака молочных желез, данные последних исследований не подтверждают этот факт.

Результаты некоторых исследований показывают, что применение КОК ассоциируется с ростом риска развития рака шейки матки или интраэпителиальной неоплазии. Однако не достигнуто единого мнения относительно того, насколько эти результаты могут быть обусловлены различиями в половом поведении и другими факторами.

Важнейшим фактором риска рака шейки матки является папилломавирусная инфекция человека.

### *Заболевания печени*

При появлении желтухи применение препарата Джаз Плюс следует прекратить. У пациенток с нарушением функции печени возможно нарушение метаболизма стероидных гормонов. При острых или хронических нарушениях функции печени может возникнуть необходимость прекратить прием КОК, пока показатели функции печени не нормы и будет исключено причинная взаимосвязь с приемом КОК.

Возникновение аденомы печени ассоциируется с применением КОК. По расчетам этот риск составляет 3,3 случая на 100 000 женщин, применяющих КОК. Разрыв аденомы печени может иметь летальный исход через внутривенное кровотечение.

Исследования показали повышение риска развития печеночно-клеточного рака у лиц, принимающих КОК в течение длительного времени (>8 лет). Однако риск возникновения рака печени у женщин, принимающих КОК, составляет менее 1 случая на миллион человек.

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 возникновения жалоб на сильную боль в эпигастральной области, увеличение печени или признаки внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учитывать возможность наличия опухоли печени при применении КОК.

У женщин, имеющих в анамнезе холестаза, связанного с беременностью, возможно развитие холестаза, ассоциируется с применением оральных контрацептивов. У женщин с холестазом, обусловленным КОК, в анамнезе могут развиваться рецидивы при повторном применении КОК.

*Риск повышения уровня печеночных ферментов при одновременном применении препаратов для лечения вирусного гепатита С*

В ходе клинических исследований с участием пациентов, получавших терапию вирусного гепатита С лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без добавления дасабувира, повышение уровня АЛТ более чем 5 раз выше верхней границы нормы (ВМН), включая некоторые случаи повышения в более 20 раз выше верхней границы нормы, наблюдалось значительно чаще у женщин, которые применяли лекарственные средства, содержащие этинилэстрадиол, такие как КОК. Следует прекратить применение препарата Джаз Плюс перед началом терапии комбинацией омбитасвир/паритапревир/ритонавир с/без добавления дасабувира (см. раздел «Противопоказания»). Возобновить применение препарата Джаз Плюс можно примерно через 2 недели после завершения курса для терапии вирусного гепатита С.

*Повышение артериального давления*

У женщин с хорошо контролируемой артериальной гипертензией следует отслеживать показатели артериального давления и прекратить применение препарата Джаз Плюс при их значительном повышении. Женщинам с неконтролируемой артериальной гипертензией или гипертензией с сопутствующими другими сосудистыми заболеваниями не следует принимать КОК.

У женщин, принимавших КОК наблюдалось о повышении артериального давления, возникает чаще у женщин старшего возраста и при длительном применении препарата. Частота возникновения артериальной гипертензии возрастает с увеличением концентрации прогестина.

### *Заболевания желчного пузыря*

Результаты исследований указывают на незначительное повышение риска развития заболеваний желчного пузыря у женщин, пользующихся КОК.

### *Влияние на углеводный и липидный обмен*

Женщины со склонностью к развитию сахарного диабета и пациентки, страдающие диабетом, должны находиться под тщательным наблюдением во время применения препарата Джаз Плюс. КОК могут вызывать дозозависимое снижение толерантности к глюкозе.

Для женщин с неконтролируемой дислипидемией следует рассмотреть возможность использования альтернативных средств контрацепции. В незначительной части женщин на фоне применения КОК происходят неблагоприятные изменения липидного обмена.

У женщин с гипертриглицеридемией или наличием в семейном анамнезе этого расстройства при применении КОК повышается риск развития панкреатита.

### *Головная боль*

Если у женщины, принимает препарат Джаз Плюс, возникает головная боль, имеет рецидивирующий характер, является устойчивым или интенсивным, следует тщательно изучить случай и, в случае необходимости, отменить применение препарата Джаз Плюс.

Увеличение частоты или тяжести мигреней на фоне использования КОК (что может быть предшественником инсульта) может быть основанием для немедленной отмены КОК.

### *Нерегулярные кровотечения*

На фоне применения КОК у пациенток иногда возникают нерегулярные (прорывные или внутришьюциклови) кровотечения и кровянистые выделения, особенно в течение первых трех месяцев приема. В случае устойчивых кровотечений или появления кровотечения после предыдущего регулярного цикла следует обследовать женщину на наличие беременности и по поводу злокачественных новообразований. Если патологию и беременность исключено,



нерегулярные кровотечения могут исчезнуть со временем или после перехода на другой КОК.

По данным исследований препарата Джаз Плюс, среднее количество эпизодов кровотечений за исследуемый период (90 дней) составила 3,2 случая в течение 4-6 циклов. Среднее количество дней кровотечения и/или кровянистые выделения на фоне применения препарата Джаз Плюс составила 15,1 дня. Интенсивность кровотечений, отмечена во время приема препарата Джаз Плюс, составляла, исходя из соотношения между днями только кровомазание по сравнению с общим количеством дней кровянистые выделения и/или кровотечения, 5,2/15,1 дня.

Анализ записей пациенток в дневниках, проведенный в ходе двух клинических исследований по изучению препарата «Джаз», показал, что нерегулярные кровотечения в течение 28-дневного цикла наблюдались в 8-25% женщин. Всего 12 субъектов с 1056 (1,1%) прекратили применение препарата «Джаз» из менструальные расстройства, в том числе межменструальные кровотечения, меноррагию и метроррагии.

У женщин, принимающих препарат Джаз Плюс, могут отсутствовать кровотечения отмены, даже если они не беременны. Согласно записям из дневников пациенток, проанализированным в ходе исследований препарата «Джаз», включавшие до 13 циклов, от 6 до 10% имели циклы без кровотечений отмены. У некоторых женщин может встречаться аменорея или олигоменорея, вызванная приемом противозачаточных таблеток, особенно если такие расстройства отмечались ранее.

При отсутствии кровотечения отмены следует рассмотреть вероятность наличия беременности. Если пациентка не соблюдалась назначенного режима приема препарата (пропустила прием одной или более таблеток, содержащих гормоны, или начала принимать их на день позже, чем должна начать), при первой отсутствии кровотечения отмены необходимо учитывать возможность беременности и принять необходимых диагностических мероприятий. Если пациентка придерживалась назначенного режима приема препарата и у нее отсутствуют две кровотечения отмены подряд, необходимо исключить беременность.

Применение КОК перед беременностью или на ранних сроках беременности

Дополнительные эпидемиологические исследования не показали никакого повышения риска развития врожденных пороков развития плода у женщин, принимавших оральные контрацептивы до беременности. В исследованиях также

не обнаружено признаков тератогенного эффекта, в том числе не определено аномалий развития сердца и дефектов уменьшения конечностей, при непреднамеренном применении женщинами препарата на ранних сроках беременности. При подтверждении беременности нужно прекратить прием препарата Джаз Плюс и начать применение витаминных добавок для беременных с содержанием фолатов.

Оральные контрацептивы не следует применять для индуцирования кровотечения отмены как тест на беременность (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

### *Депрессия*

Женщины с депрессией в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением; при рецидивах депрессии тяжелой степени препарат Джаз Плюс следует отменить.

### *Влияние на результаты лабораторных исследований*

Применение контрацептивных стероидов может влиять на результаты определенных лабораторных анализов, в частности это касается факторов коагуляции, уровня липидов, толерантности к глюкозе и связывающих белков. Женщины, которые получают заместительную терапию гормонами щитовидной железы, могут потребовать более высоких доз тиреоидного гормона, поскольку на фоне применения КОК концентрация в сыворотке крови глобулина, связывающего тиреоидные гормоны, растет. Дроспиренон увеличивает активность ренина и альдостерона в плазме крови, индуцированной его умеренной антиминералокортикоидной активностью. Фолаты могут скрывать дефицит витамина В12.

### *Мониторинг*

Женщины, которые принимают КОК, должны ежегодно посещать своего врача с целью контроля артериального давления и проведения других необходимых обследований.

### *Другие состояния*

У женщин с наследственным ангионевротический отек экзогенные эстрогены могут индуцировать или усиливать симптомы ангионевротического отека.

В редких случаях может развиваться хлоазма, особенно у женщин, которые ранее имели хлоазму беременных. Женщины со склонностью к хлоазмы должны

избегать воздействия солнечного или ультрафиолетового излучения во время приема КОК.

*Случаи болезни Крона и язвенного колита также наблюдались при применении КОК.*

Каждая таблетка розового цвета препарата содержит 45 мг лактозы, каждая таблетка светло-оранжевого цвета содержит 48 мг лактозы. При наличии редких наследственных состояний непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы, в случае пребывания на безлактозной диете следует учитывать указанное количество лактозы.

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

Не отмечалось влияния на способность управлять автомобилем или работать с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* У женщин, которые нечаянно принимали КОК на ранних сроках беременности, риск возникновения дефектов развития у новорожденных повышается незначителен или вообще не повышается. Эпидемиологические исследования и результаты мета-анализов не выявили увеличения риска возникновения врожденных пороков развития половых и других органов (в том числе пороков сердца и дефектов уменьшения конечностей) после приема низкодозового КОК перед зачатием или на ранних сроках беременности.

Применение КОК с целью стимулирования кровотечения отмены не следует использовать как тест на беременность. Не следует принимать КОК в период беременности для лечения угрозы выкидыша или повторных выкидышей.

Женщины, которые не кормят грудью, могут начинать применение КОК не ранее чем через 4 недели после родов.

*Женщины, которые кормят грудью.* Кормления грудью, следует порекомендовать по возможности применять другие средства контрацепции до прекращения грудного вскармливания. КОК с содержанием эстрогенов могут снижать выработку молока у кормящих грудью. После отладки грудного вскармливания такое угнетение выработки маловероятно, однако у некоторых женщин оно может возникать в любое время. Стероидные гормоны, входящие в состав оральных контрацептивов, или их метаболиты в небольших количествах проникают в грудное молоко.

После приема внутрь таблеток с содержанием 3 мг дроспиренона и 0,03 мг этинилэстрадиола (препарат «Ярина®») около 0,02% дозы дроспиренона было обнаружено в течение 24 часов в грудном молоке женщин после родов. Таким образом, максимальная суточная доза, которую получает ребенок, составляет около 0,003 мг дроспиренона.

Имеющиеся результаты исследований указывают на отсутствие неблагоприятного влияния фолатов на младенцев, находящихся на грудном вскармливании.

## **Способ применения и дозы**

### *Как принимать препарат Джаз Плюс*

Принимают по 1 таблетке внутрь в одно и то же время каждый день. При пропуске приема таблеток или неправильном применении эффективность может снижаться.

Для достижения максимального контрацептивного эффекта и влияния на ПМДР препарат Джаз Плюс следует применять по назначению и с соблюдением указаниями на блистерной упаковке. В случае пропуска приема 1 таблетки ее следует принять как можно скорее.

### *Как начать применение препарата Джаз Плюс*

Начинать прием препарата Джаз Плюс необходимо в первый день менструального цикла (начало в 1-й день цикла) или в первое воскресенье после начала менструального цикла (начало в воскресенье).

#### *· Начало в 1 день цикла*

В течение первого цикла применения препарата Джаз Плюс женщине следует принимать по 1 розовой таблетке препарата ежедневно, начиная с 1-го дня менструального цикла (первый день менструации - это 1-й день цикла).

Пациентка должна принимать по 1 розовой таблетке препарата Джаз Плюс в день в течение 24 дней подряд, после чего в течение 25-28 дней цикла принимать по 1 светло-оранжевой таблетке в день. Препарат Джаз Плюс следует принимать в соответствии с указаниями, содержащимися на упаковке, в одно и то же время каждый день, желательно после ужина или перед сном, запивая небольшим количеством жидкости в случае необходимости. Прием препарата Джаз Плюс не зависит от приема пищи. В случае первого приема таблеток Джаз Плюс не в 1-й день менструального цикла, а позже, контрацептивный эффект препарата наступает только после первых 7 дней его непрерывного применения. В таком случае необходимо дополнительное использование негормональных

средств контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата Джаз Плюс. Следует учитывать возможность наступления овуляции и оплодотворения до начала применения препарата.

*· Начало в воскресенье*

В течение первого цикла применения препарата Джаз Плюс женщина должна принимать по 1 розовой таблетке Джаз Плюс ежедневно в течение 24 дней подряд, после чего в течение 25-28 дней цикла принимать по 1 светло-оранжевой таблетке в день. Препарат Джаз Плюс следует принимать в соответствии с указаниями, указанными на упаковке, в одно и то же время каждый день, желательно после ужина или перед сном, запивая небольшим количеством жидкости в случае необходимости. Прием препарата Джаз Плюс не зависит от приема пищи. Контрацептивный эффект препарата Джаз Плюс наступает не ранее чем через 7 дней его непрерывного применения. Необходимо дополнительное применение негормональных средств контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата Джаз Плюс. Следует учитывать возможность наступления овуляции и оплодотворения до начала применения препарата.

Пациентка должна начинать второй и все последующие 28-дневные курсы приема препарата Джаз Плюс в тот же день недели, что и первый курс, и придерживаться одинаковой схемы применения. Прием розовых таблеток начинают на следующий день после приема последней светло-оранжевой таблетки, содержащей фолат, независимо от того, наступила менструация или еще ожидается. Каждый раз, когда следующий курс препарата Джаз Плюс начинается не на следующий день после приема последней светло-оранжевой таблетки, а позже, пациентка должна пользоваться другим методом контрацепции, пока период приема розовых таблеток препарата Джаз Плюс не составит 7 дней подряд.

*Переход с других противозачаточных таблеток*

При переходе с других противозачаточных таблеток применение препарата Джаз Плюс начинают в день, когда необходимо было бы начать прием таблеток из новой упаковки предыдущего орального контрацептива.

*Переход с другого метода контрацепции, кроме противозачаточных таблеток*

При переходе с трансдермального пластыря или вагинального кольца препарат Джаз Плюс начинают принимать в день наступления срока следующего применения указанных средств контрацепции. При переходе с инъекционных контрацептивов препарат Джаз Плюс начинают применять в день, когда должна быть проведена следующая инъекция. При переходе с внутриматочного средства

или имплантата, препарат Джаз Плюс начинают принимать в день их удаления.

Кровотечение отмены обычно наступает в течение 3 дней после приема последней розовой таблетки. В случае появления кровянистых выделений или прорывного кровотечения во время приема препарата Джаз Плюс необходимо продолжить его применение согласно режиму, приведенному выше. Такие кровотечения обычно являются временными и не имеют клинического значения, однако в случае устойчивой или длительной кровотечения женщина должна быть осмотрена врачом.

Несмотря на то, что частота беременности при применении препарата Джаз Плюс согласно инструкции низкая, при отсутствии кровотечения отмены следует учитывать возможность беременности. В случае несоблюдения пациенткой назначенного режима применения (пропуск приема 1 или более активных таблеток или начало их применение не в нужный день, а позже), при первой отмене кровотечения отмены необходимо учитывать возможность беременности и принять соответствующие диагностических мероприятий. Если пациентка придерживалась назначенного режима и у нее отсутствуют две кровотечения подряд, следует исключить наличие беременности. При подтверждении беременности применение препарата Джаз Плюс следует прекратить.

Риск наступления беременности возрастает с каждой упущенной активной таблеткой розового цвета.

*Что делать в случае пропуска приема таблетки*

Отсутствие приема 1 розовой таблетки в упаковке.

Принять таблетку, как только пациентка вспомнила о пропуске. Принимать следующую таблетку в обычное время. Это означает, что в таком случае возможен прием 2 таблеток в один день.

В случае полового акта нет необходимости в дополнительных методах контрацепции.

Отсутствие приема 2 розовых таблеток в ряду «Неделя 1» или «Неделя 2» блистерной упаковки.

Принять 2 таблетки в день, в котором упомянуто о пропуске и 2 таблетки на следующий день.

Далее принимать по 1 таблетке в день до окончания упаковки.

Если в последующие 7 дней после возобновления приема таблеток состоится половой акт, следует учитывать возможность наступления беременности. Следует использовать дополнительный метод контрацепции (например, презерватив и спермициды) в течение этих 7 дней.

Отсутствие прием 2 розовых таблеток в ряду «Неделя 3» или «Неделя 4» блистерной упаковки.

Если применение препарата Джаз Плюс было начато в 1-й день цикла, прекратить прием препарата по данной упаковке и начать прием таблеток из новой упаковки в тот же день.

Если применение препарата Джаз Плюс было начато в воскресенье, продолжать прием по 1 таблетке в день до воскресенья. В воскресенье прекратить прием препарата по данной упаковке и начать прием таблеток из новой упаковки в тот же день.

Если в последующие 7 дней после возобновления приема таблеток состоится половой акт, следует учитывать возможность наступления беременности. Следует использовать дополнительный метод контрацепции (например, презерватив и спермициды) в течение этих 7 дней.

Ожидается, что в данном цикле будет отсутствовать кровотечение отмены. Однако при отсутствии двух кровотечений отмены подряд в двух циклах необходимо исключить наличие беременности.

Отсутствие приема 3 или более розовых таблеток в ряду течение любого недели

Если применение препарата Джаз Плюс было начато в 1-й день цикла, прекратить прием препарата по данной упаковке и начать прием таблеток из новой упаковки в тот же день.

Если применение препарата Джаз Плюс было начато в воскресенье, следует продолжать прием по 1 таблетке в день до воскресенья. В воскресенье прекратить прием препарата по данной упаковке и начать прием таблеток из новой упаковки в тот же день.

Если в последующие 7 дней после возобновления приема таблеток состоится половой акт, следует учитывать возможность наступления беременности. Следует использовать дополнительный метод контрацепции (например, презерватив и спермициды) в течение этих 7 дней.

Ожидается, что в данном цикле будет отсутствовать кровотечение отмены. Однако, при отсутствии двух кровотечений отмены подряд в двух циклах

необходимо исключить наличие беременности.

*Отсутствие прием любой из 4 светло-оранжевых таблеток в ряду «Неделя 4»*

Удалить пропущенную таблетку из блистерной упаковки.

*Продолжать прием по 1 таблетке в день до окончания таблеток в блистерной упаковке.*

Потребности в дополнительных методах контрацепции нет.

Если, несмотря на приведенные выше рекомендации, пациентка не уверена в том, каким образом действовать в случае пропуска приема таблеток

Использовать дополнительный метод контрацепции (например, презерватив и спермициды) во время полового акта.

Обратиться за консультацией к врачу и продолжать прием препарата по 1 активной розовой таблетке 1 раз в день, если не получено других рекомендаций.

Если прорывное кровотечение появляется после пропуска приема таблеток, обычно это временным явлением и не имеет последствий. В случае пропуска пациенткой приема одной или более светло-оранжевых таблеток контрацепции сохраняется при условии, что в нужный день она начнет новый курс приема таблеток розового цвета.

Из-за повышенного риска развития тромбоза женщины в послеродовой период, которые не кормят грудью, и женщины после аборта во II триместре беременности должны начинать прием препарата Джаз Плюс не ранее чем через 4 недели после родов. Если женщина начинает применение препарата Джаз Плюс после родов и еще не было менструального кровотечения, следует проверить ее на наличие беременности и проинформировать о необходимости использования дополнительного метода контрацепции, пока период непрерывного приема таблеток препарата Джаз Плюс не составит 7 дней.

*Рекомендации в случае нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта*

В случае тяжелого рвота или диареи возможно неполное всасывание препарата. В таком случае следует применять дополнительные средства контрацепции.

Если рвота началось в течение 3-4 часов после приема таблетки препарата Джаз Плюс, эта ситуация похожа на пропуск приема препарата, поэтому следует придерживаться рекомендаций на случай пропуска приема таблеток.

*Фолаты*



Рабочая группа США с профилактических мероприятий рекомендует женщинам репродуктивного возраста ежедневно дополнять свой рацион по крайней мере 0,4 мг (400 мкг) фолиевой кислоты. Перед назначением препарата Джаз Плюс необходимо узнать, принимает женщина фолат, и учитывать это. Если применение препарата Джаз Плюс прекращается из-за наступления беременности, следует обеспечить продолжение получения фолатов женщиной.

#### *Применение у лиц пожилого возраста*

Применение препарата Джаз Плюс у женщин постклимактерического периода не изучали; препарат не назначают пациенткам этой возрастной группы.

#### *Пациентки с нарушением функции почек*

Препарат Джаз Плюс противопоказан пациенткам с нарушением функции почек (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

У лиц с клиренсом креатинина 50-79 мл/мин сывороточный уровень дроспиренона был аналогичным уровню, отмеченному в контрольной группе, где клиренс креатинина  $\geq 80$  мл/мин. У женщин с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин концентрация в сыворотке крови дроспиренона был в среднем на 37% выше, чем у пациенток из контрольной группы. Кроме этого у пациенток с нарушением функции почек, показатели концентрации в сыворотке крови калия которых находятся на верхней границе нормы и одновременно принимают калийсберегающие препараты, существует вероятность развития гиперкалиемии (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

#### *Пациентки с нарушением функции печени*

Препарат Джаз Плюс противопоказан пациенткам с заболеваниями печени (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Средняя экспозиция дроспиренона у женщин с нарушением функции печени средней степени тяжести почти втрое выше, чем у женщин с нормальной функцией печени. Применение препарата Джаз Плюс у женщин с тяжелыми нарушениями функции печени не изучали.

#### *Расовые различия*

Не отмечено клинически значимых различий фармакокинетических свойств дроспиренона или этинилэстрадиола у японок и представительниц европеоидной расы (см. раздел «Фармакологические свойства»).

#### **Дети**

Препарат показан для применения только после наступления устойчивых менструаций.

Безопасность и эффективность применения препарата Джаз Плюс установлена для женщин репродуктивного возраста. Ожидается, что препарат будет проявлять аналогичную эффективность у подростков постпубертатного возраста до 18 лет и женщин.

### **Передозировка**

Сообщение о серьезных неблагоприятных последствиях передозировки, в том числе при приеме препарата детьми, отсутствуют. Передозировка может привести к появлению у женщин кровотечения отмены и тошноты.

Дроспиренон - это аналог спиронолактона, что имеет антиминералокортикоидными свойствами. При передозировке следует проводить мониторинг концентрации калия и натрия в сыворотке крови и отслеживать признаки метаболического ацидоза.

Левомефолат кальция в дозе 17 мг в сутки (что в 37 раз выше, чем доза левомефолату кальция в препарате Джаз Плюс) хорошо переносился при длительном лечении до 12 недель.

### **Побочные реакции**

Серьезные побочные реакции, отмеченные при применении КОК, описано в других разделах инструкции для медицинского применения:

- серьезные сердечно-сосудистые расстройства и инсульт (см. раздел «Особенности применения»);
- сосудистые события (см. раздел «Особенности применения»);
- заболевания печени (см. раздел «Особенности применения»).

Побочные реакции, которые часто наблюдаются у женщин, применяющих КОК:

- нерегулярные маточные кровотечения;
- тошнота;
- болезненность молочных желез;
- головная боль.

### Данные, полученные в ходе клинических исследований

Поскольку условия проведения клинических исследований существенно различаются, частота побочных реакций, отмечена в одних исследованиях, не

может непосредственно сравниваться с частотой, зарегистрированной в других клинических исследованиях, и может не отражать реальную частоту, возникает в клинической практике.

### *Клинические исследования по изучению контрацепции, лечение акне и обеспечения фолатного статуса*

Приведенные данные отражают результаты применения препарата «Джаз» (3 мг дроспиренона/0,02 мг этинилэстрадиола) в ходе исследований надлежащего качества с соответствующим контролем, в которых изучалась контрацептивное действие (N = 1056), лечение умеренной формы угревой болезни (N = 536) и обеспечения фолатного статуса (N = 379).

Контрацептивное действие изучалась в многоцентровом международном открытом исследовании фазы III по оценке безопасности и эффективности применения препарата в период до одного года в 1027 женщин в возрасте 17-36 лет, которые приняли хотя бы одну дозу препарата «Джаз». Второе исследование фазы III - одноцентровое открытое клиническое исследование с активным контролем, в котором оценивалось влияние применения препарата «Джаз» в течение семи 28-дневных курсов на обмен углеводов, липидов и гемостаз в 29 женщин в возрасте 18-35 лет. Эффективность при лечении акне изучали в двух многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с участием 536 женщин в возрасте 14-45 лет с умеренной формой угревой болезни, которые приняли хотя бы одну дозу препарата Джаз. В указанных исследованиях оценивали безопасность и эффективность применения препарата в период до 6 курсов. По обеспечению фолатного статуса основным исследованием по изучению эффективности применения препарата Джаз Плюс было многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование с активным контролем, проводившие в США с участием 379 здоровых женщин в возрасте 18-40 лет, которые получали Джаз Плюс или «Джаз» в течение периода до 24 недель.

Побочные реакции, отмеченные при применении по всем трем показаниям, совпадают и приводятся с указанием частоты в соответствии с объединенных массивов данных. Наиболее частыми побочными реакциями ( $\geq 2\%$  пользователей) были: головная боль/мигрень (5,9%), расстройства менструального цикла (в том числе вагинальные кровотечения (преимущественно кровянистые выделения), метроррагии и меноррагии) (4,1%), тошнота / рвота (3,5%) и болезненность / чувствительность молочных желез (3,2%).

### *Клинические исследования по применению при ПМДР*

Данные по безопасности, собранные в ходе исследований применения препарата ПМДР, сообщаются отдельно из-за различий в проектах и условиях проведения исследований по изучению контрацепции, влияния на акне и обеспечения фолатного статуса, при сравнимой клинической программе по изучению ПМДР.

Было проведено два (одно в параллельных группах и одно - перекрестное) многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследования по изучению применения препарата по второму показаниям - лечение симптомов ПМДР, в котором оценивалась безопасность и эффективность препарата «Джаз» в течение периода до 3 курсов в 285 женщин в возрасте 18-42 года с диагностированным ПМДР, которые приняли хотя бы одну дозу препарата «Джаз».

Частыми побочными реакциями ( $\geq 2\%$  пользователей) были: нарушения менструального цикла (в том числе вагинальные кровотечения (преимущественно кровянистые выделения) и метроррагии) (24,9%), тошнота (15,8%), головная боль (13,0%), болезненность молочных желез (10,5%), повышенная утомляемость (4,2%), раздражительность (2,8%), снижение либидо (2,8%), увеличение массы тела (2,5%) и аффективная лабильность (2,1%).

Побочные реакции ( $\geq 1\%$ ), требовавших прекращения участия в исследованиях

#### *Клинические исследования по изучению контрацепции*

С 1056 женщин 6,6% прекратили участие в исследованиях через побочные реакции, самыми распространенными из которых были головные боли / мигрень (1,6%) и тошнота / рвота (1,0%).

#### *Клинические исследования по лечению акне*

С 536 женщин 5,4% прекратили участие в исследованиях через побочные реакции, самыми распространенными из которых были нарушения менструального цикла (в том числе менометроррагия, меноррагия и вагинальные кровотечения) (2,2%).

#### *Клиническое исследование по изучению обеспечения фолатного статуса*

С 285 женщин 4,6% лиц, принимавших препарат Джаз Плюс или «Джаз», вышли из участия в клинических исследованиях через побочные реакции. В  $\geq 1\%$  женщин не наблюдалось реакции, требовали прекращения участия в исследованиях.

#### *Клинические исследования по изучению применения при ПМДР*

С 285 женщин 11,6% прекратили участие в исследованиях через побочные реакции, самыми распространенными из которых были тошнота / рвота (4,6%), расстройства менструального цикла (в том числе вагинальные кровотечения, меноррагии, менструальные расстройства, нерегулярные менструации и метроррагии) (4,2%), повышенная утомляемость (1,8%), болезненность молочных желез (1,4%), депрессия (1,4%), головная боль (1,1%) и раздражительность (1,1%).

### *Серьезные побочные реакции*

Клинические исследования по изучению контрацепции: мигрень и дисплазия шейки матки.

Клинические исследования по лечению акне: не отмечено серьезных побочных реакций.

Клиническое исследование по изучению обеспечения фолатного статуса: карцинома шейки матки 0-й стадии.

Клинические исследования по изучению применения при ПМДР: дисплазия шейки матки.

Данные, полученные в постмаркетинговый период

Приведенные ниже побочные реакции были обнаружены во время послерегистрационного применения препарата «Джаз». Поскольку сообщения об этих реакциях поступали в добровольном порядке и касались популяции неопределенного размера, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить причинную связь с применением препарата.

*Сосудистые расстройства:* венозные и артериальные тромбоэмболические события (в том числе ТЭЛА, тромбоз глубоких вен, тромбоз сосудов головного мозга, тромбоз вен сетчатки, инфаркт миокарда и инсульт), артериальная гипертензия (в том числе гипертонический криз).

*Со стороны пищеварительной системы:* заболевания желчного пузыря, нарушения функции печени, опухоли печени.

*Со стороны иммунной системы:* повышенная чувствительность (в том числе анафилактические реакции).

*Расстройства питания и нарушения обмена веществ:* гиперкалиемия, гипертриглицеридемия, изменения толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность (в том числе сахарный диабет).

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* хлоазма, ангионевротический отек, узловатая эритема, полиморфная эритема.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* воспалительные заболевания кишечника.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* системная красная волчанка.

### **Срок годности**

36 месяцев.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

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

### **Упаковка**

Блистер, содержащий 28 таблеток, покрытых оболочкой, и самоклеющаяся лента с нанесенными днями недели в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Байер АГ.

Байер Ваймар ГмБХ и Ко. КГ.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Мюллерштрассе 178, 13353, Берлин, Германия.

Доберайнерштрассе 20 99427 Ваймар, Германия.

### **Источник инструкции**

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