

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Джес® Плюс (Yaz® Plus)

НД РБ
8930 - 2020

Торговое название
Джес® Плюс

Международное непатентованное наименование или группировочное наименование
Дроспиренон + Этинилэстрадиол + Кальция левомефолат

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОГЛАСОВАНО	
Министерством здравоохранения РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ	
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	
от « <u>20</u> », <u>03</u> 20 <u>20</u> г. № <u>325</u>	
КЛС № <u>2</u>	от « <u>05</u> », <u>03</u> 20 <u>20</u> г.

Состав

Каждая розовая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Ядро таблетки:

Активные вещества:

Этинилэстрадиол (в виде бетадекс клатрата) 0,020 мг

Дроспиренон 3,000 мг

Кальция левомефолат [Метафолин®] 0,451 мг

Вспомогательные вещества:

Лактозы моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат.

Оболочка таблетки:

Гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана диоксид (Е 171), железа оксид красный (Е 172).

Каждая светло-оранжевая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Ядро таблетки:

Активные вещества:

Кальция левомефолат [Метафолин®] 0,451 мг

Вспомогательные вещества:

Лактозы моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат.

Оболочка таблетки:

Гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана диоксид (Е 171), железа оксид красный (Е 172), железа оксид желтый (Е 172).

Описание

Розовые таблетки, покрытые пленочной оболочкой: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета. На одной стороне таблетки в правильном шестиграннике выгравировано «Z+».

Светло-оранжевые таблетки, покрытые пленочной оболочкой: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета. На одной стороне таблетки в правильном шестиграннике выгравировано «M+».

Фармакотерапевтическая группа

Контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген + кальция левомефолат)

Код АТХ G03AA12

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Дроспиренон является аналогом спиронолактона с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием. Эстроген в препарате Джес® Плюс представлен этинилэстрадиолом.

Контрацепция

Не проводилось специфических фармакодинамических исследований с препаратом Джес® Плюс. В ходе двух исследований оценивали эффект комбинации 3 мг дроспиренона / 0,02 мг этинилэстрадиола на подавление овариальной активности, с помощью измерения размера фолликулов при трансвагинальном ультразвуковом исследовании и анализа на содержание гормонов в сыворотке крови (прогестерона и эстрадиола) в течение двух циклов терапии (21-дневный период приема гормон-содержащих таблеток плюс 7-дневный период без таблеток). Подавление овуляции наблюдалось более чем у 90% субъектов, принимавших участие в исследовании.

В одном исследовании сравнивалось действие комбинации 3 мг дроспиренона / 0,02 мг этинилэстрадиола с двумя разными схемами (24-дневный период гормон-содержащих таблеток плюс 4-дневный период без таблеток против 21-дневного периода гормон-содержащих таблеток плюс 7-дневный период без таблеток) на подавление овариальной активности в течение двух циклов терапии. В течение первого цикла терапии 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%), получавшей препарат в 21-дневном режиме. После умышленного несоблюдения дозировки (3 пропущенные гормон-содержащие таблетки в течение первых трех дней цикла) во время второго цикла терапии, у 1 женщины (1/49, 2%) при 24-дневном режиме наблюдалась овуляция, по сравнению с 4 женщинами (4/50, 8%) при 21-дневном режиме.

Угри

Умеренная форма угрей представляет собой состояние кожи многофакторной этиологии, включая андрогенную стимуляцию выработки кожного сала. В то время как комбинация этинилэстрадиола и дроспиренона повышает уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) и снижает уровень свободного тестостерона, не установлена взаимосвязь между этими изменениями и снижением тяжести угрей на лице у не имеющих других заболеваний женщин, которые имеют это состояние кожи. Влияние антиандрогенной активности дроспиренона на угри неизвестно.

Фолаты

В двух исследованиях оценивалось влияние препарата Джес® Плюс на уровни фолатов в плазме и фолатов в эритроцитах. Рандомизированное, двойное слепое, с активным контролем, в параллельных группах исследование сравнивало уровни фолатов в плазме и в эритроцитах в течение 24 недель терапии препаратом Джес + 0,451 мг левомефолата кальция по сравнению с применением только препарата Джес в популяции жителей США. Фармакодинамическое действие на уровни фолатов в плазме, фолатов в эритроцитах и на профиль циркулирующих метаболитов фолатов оценивался в течение 24 недель терапии с 0,451 мг левомефолата кальция или с 0,4 мг фолиевой кислоты (доза, эквивалентная 0,451 мг левомефолата кальция), в сочетании с 3 мг дроспиренона / 0,03 мг этинилэстрадиола (Ярина®), за чем следовало 20 недель открытой терапии только препаратом Ярина® (фаза выведения).

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Дроспиренон

8930 - 2020

Абсорбция

При пероральном приеме дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. После однократного приёма внутрь максимальная концентрация дроспиренона в сыворотке, равная около 35 нг/мл, достигается примерно через 1-2 часа. Биодоступность колеблется от 76 до 85%. По сравнению с приемом препарата на пустой желудок, прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

Распределение

После перорального приема наблюдается двухфазное снижение уровня препарата в сыворотке, с периодами полувыведения, соответственно, $1,6 \pm 0,7$ часа и $27,0 \pm 7,5$ часа. Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Лишь 3-5% от общей концентрации вещества в сыворотке присутствует в качестве свободного стероида. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПС не влияет на связывание дроспиренона белками сыворотки. Средний кажущийся объем распределения составляет $3,7 \pm 1,2$ л/кг.

Метаболизм

После перорального приема дроспиренон экстенсивно метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме представлены кислотными формами дроспиренона, образованными вследствие раскрытия лактонного кольца, и 4,5-дигидро-дроспиренона-3-сульфатом, каждый из которых формируются без участия системы P450. Дроспиренон метаболизируется в незначительной степени цитохромом P450 3A4 и способен ингибировать этот фермент и цитохром P450 1A1, цитохром P450 2C9 и цитохром P450 2C19 in vitro.

Выведение из организма

Скорость метаболического клиренса дроспиренона в сыворотке составляет $1,5 \pm 0,2$ мл/мин/кг. В неизмененном виде дроспиренон экскретируется только в следовых количествах. Метаболиты дроспиренона экскретируются с фекалиями и мочой в соотношении примерно 1,2:1,4. Период полувыведения при экскреции метаболитов с мочой и фекалиями составляет примерно 40 часов.

Равновесная концентрация

Во время лечения циклами, максимальная равновесная концентрация дроспиренона в сыворотке достигается между 7 и 14 днем лечения и составляет приблизительно 60 нг/мл. Отмечалось повышение концентрации дроспиренона в сыворотке примерно в 2-3 раза (за счет кумуляции), что обуславливалось соотношением периода полувыведения в терминальной фазе и интервала дозирования. Дальнейшее увеличение сывороточной концентрации дроспиренона отмечается между 1 и 6 циклами приёма, после чего увеличения концентрации не наблюдается.

Особые популяции пациентов

- Влияние почечной недостаточности

Равновесные концентрации дроспиренона в сыворотке у женщин с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина = 50-80 мл/мин) были сравнимы с соответствующими показателями у женщин с нормальной функцией почек (Кл. кр. > 80 мл/мин). У женщин с умеренной почечной недостаточностью (Кл. кр. = 30-50 мл/мин) сывороточный уровень дроспиренона был в среднем на 37% выше, чем у женщин с

нормальной функцией почек. Лечение дроспиреноном хорошо переносилось во всех группах. Прием дроспиренона не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию калия в сыворотке.

НД РБ

- *Влияние печеночной недостаточности*

8930 - 2020

Дроспиренон хорошо переносится пациентками с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (класс В по шкале Чайлд-Пью). Средний период полувыведения дроспиренона, наблюдаемый у добровольцев с умеренными нарушениями печени, в 1,8 раза больше, чем у добровольцев с нормальной функции печени.

Около 50% уменьшения кажущегося общего клиренса (Cl/f) наблюдалось у добровольцев с умеренными нарушениями печени по сравнению с добровольцами с нормальной функцией печени. Наблюдаемое снижение клиренса дроспиренона у добровольцев с умеренными нарушениями печени по сравнению с добровольцами с нормальной функцией печени не имело какой-либо очевидной разницы в значениях концентраций калия в сыворотке крови между двумя группами добровольцев. Даже при сопутствующем лечении диабета спиронолактоном (два фактора, которые могут предрасполагать пациента к гиперкалиемии) увеличения концентрации калия в сыворотки крови выше верхнего предела нормального диапазона не наблюдалось. Можно сделать вывод, что дроспиренон хорошо переносится у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (класс В по шкале Чайлд-Пью).

- *Этнические группы*

Влияние этнических факторов на фармакокинетику дроспиренона и этинилэстрадиола изучали после однократного и многократного ежедневного перорального приема молодыми здоровыми женщинами европеоидной расы и японской национальности. Результаты показали, что этнические различия между ними, не имели клинически значимого влияния на фармакокинетику дроспиренона и этинилэстрадиола.

Этинилэстрадиол

Абсорбция

После перорального приема этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. Пик сывороточной концентрации после однократного приема внутрь достигается через 1-2 часа и составляет около 88 - 100 пг/мл. Абсолютная биодоступность в результате пресистемного конъюгирования и метаболизма первого пассажа составляет приблизительно 60%. Сопутствующий прием пищи снижает биодоступность этинилэстрадиола примерно у 25% обследованных, тогда как у других субъектов подобных изменений не отмечалось.

Распределение

Концентрация этинилэстрадиола в сыворотке снижается двухфазно, терминальная фаза характеризуется периодом полувыведения, составляющим приблизительно 24 часа. Этинилэстрадиол весьма в значительной степени, но не специфически, связан с сывороточным альбумином (примерно 98,5%) и вызывает возрастание концентраций ГСПС в сыворотке. Кажущийся объем распределения составляет около 5 л/кг.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемному конъюгированию в слизистой тонкого кишечника и в печени. Этинилэстрадиол первично метаболизируется путем ароматического гидроксирования, при этом образуются разнообразные гидроксированные и метилированные метаболиты, представленные как в виде свободных метаболитов, так и в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами.

Этинилэстрадиол полностью метаболизируется. Скорость метаболического клиренса этинилэстрадиола составляет около 5 мл/мин/кг.

НД РБ

Выведение из организма

8930 - 2020

Этинилэстрадиол практически не экскретируется в неизмененном виде. Метаболиты этинилэстрадиола экскретируются с мочой и желчью в соотношении 4:6. Период полувыведения для экскреции метаболитов составляет примерно 1 сутки.

Равновесная концентрация

Состояние равновесной концентрации достигается в течение второй половины цикла лечения, причем сывороточный уровень этинилэстрадиола увеличивается примерно в 1,4-2,1 раза.

Левомефолат кальция

Абсорбция

Кислотная форма левомефолата кальция структурно идентична природному L-5-метилтетрагидрофолату (L-5-метил-ТГФ), преобладающей форме фолиевой кислоты в пище. Средняя базовая концентрация – около 15 нмоль/л – достигается в популяциях при нормальных условиях питания (без преднамеренного обогащения пищи фолиевой кислотой). После применения внутрь левомефолат кальций быстро всасывается. Пиковая концентрация в плазме около 50 нмоль/л, что превышает базовую, достигается в пределах 0,5 - 1,5 часов после однократного приема внутрь 0,451 мг левомефолата кальция.

Распределение

Для фолатов сообщается о двухфазной кинетике с быстрой и медленной фазой. Быстрая фаза, вероятно, отражает кинетику фолатов после однократного приема внутрь 0,451 мг кальция левомефолата, и характеризуется терминальным периодом полувыведения приблизительно 4–5 часов.

Медленная фаза, отражающая метаболизм полиглутаматной формы фолиевой кислоты, имеет среднее время удержания не менее 100 дней. Экзогенные фолаты и кишечно-печеночный цикл фолатов позволяют поддерживать постоянное поступление L-5-метил-ТГФ.

L-5-метил-ТГФ является преобладающей формой фолатов в кровотоке и, соответственно, формой фолата, обычно транспортируемого в периферические ткани для использования в целях клеточного метаболизма. Существует три физиологических механизма транспорта и поглощения L-5-метил-ТГФ разными типами клеток: два опосредованных переносчиками активных транспортных механизма (переносчик редуцированных фолатов и рецептор фолатов) и пассивная диффузия.

Метаболизм

L-5-метил-ТГФ является основной транспортной формой фолатов в плазме. При сравнении 0,451 мг кальция левомефолата с 0,4 мг фолиевой кислоты были обнаружены схожие схемы других важных циркулирующих фолатов. Включению L-5-метил-ТГФ в клеточный метаболизм фолатов предшествует преобразование в L-тетрагидрофолат через реакцию с метионинсинтазой до достижения эффективного полиглутамилирования и удержание в тканях. Коферменты фолата участвуют в трех основных взаимосвязанных метаболических циклах в цитозоле клеток. Эти циклы требуются для синтеза тимидилата и пуринов, предшественников синтеза ДНК и РНК, а также для синтеза метионина из гомоцистеина и взаимопревращения серина и глицина.

Выведение из организма

L-5-метил-ТГФ выводится из организма с мочой в виде неизменённых фолатов и катаболических продуктов, а также выводится с калом через двухфазный кинетический процесс. За быстрым снижением концентрации фолатов и их катаболитов в моче и кале, с периодом полувыведения несколько часов, следует длительное снижение, с периодом полувыведения приблизительно 100–360 дней.

Равновесная концентрация

Состояния равновесной концентрации для L-5-метил-ТГФ в плазме после приема внутрь 0,451 мг кальция левомефолата достигаются через приблизительно 8-16 недель, в зависимости от концентраций на исходном уровне. В эритроцитах достижение равновесной концентрации является отложенным, в связи с большой продолжительностью жизни эритроцитов, составляющей около 120 дней.

Доклинические данные о безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе базовых исследований на предмет выявления токсичности при многократном приеме доз дросперинона и этинилэстрадиола, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые стероиды могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

Доклинические данные, полученные в ходе базовых исследований на предмет выявления токсичности при многократном приеме доз левомефолата кальция, а также генотоксичности и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека.

Показания к применению

- Контрацепция.
- Контрацепция и повышение уровней фолатов.
- Контрацепция и лечение умеренной формы угрей у женщин не моложе 14 лет (см. раздел «Меры предосторожности»).
- Контрацепция и устранение симптомов предменструального дисфорического расстройства (ПМДР) (см. раздел «Меры предосторожности»).

Способ применения и дозы

Как и когда принимать таблетки

Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в день непрерывно в течение 28 дней. Приём таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема таблеток из предыдущей упаковки.

Кровотечение «отмены», как правило, начинается на 2-3 день после начала приема гормональных содержащих таблеток и может еще не завершиться до начала приема таблеток из следующей упаковки.

Прием таблеток из первой упаковки препарата Джес® Плюс

- При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивов в предыдущем месяце.

Прием препарата Джес® Плюс следует начать в первый день менструального цикла, то есть в первый день менструального кровотечения. В этот день необходимо принять одну

розовую (гормон-содержащую) таблетку, которая промаркирована соответствующим днем недели. Затем следует принимать таблетки по порядку. Препарат Джес® Плюс начинает действовать сразу же, поэтому нет необходимости в использовании дополнительных барьерных методов контрацепции.

8930 - 2020

Допускается начать прием препарата на 2-5 день менструального цикла, но в этом случае в течение первых 7 дней приема розовых (гормон-содержащих) таблеток необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции (например, презерватив).

- *При переходе с других комбинированных контрацептивных препаратов (КОК, вагинального кольца или контрацептивного пластыря)*

Предпочтительно начать прием препарата Джес® Плюс на следующий день после приема последней гормон-содержащей таблетки из предыдущей упаковки, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней гормон-несодержащей таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). Прием препарата Джес® Плюс следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

- *При переходе с контрацептивов, содержащих только гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплант) или с внутриматочной терапевтической системы с высвобождением гестагена*

Перейти с «мини-пили» на препарат Джес® Плюс можно в любой день (без перерыва), с импланта или ВМС с гестагеном - в день их удаления, с инъекционного контрацептива - в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях в течение первых 7 дней приема препарата Джес® Плюс необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив).

- *После аборта (в том числе самопроизвольного) в первом триместре беременности*

Начать прием препарата можно немедленно. При соблюдении этого условия дополнительных мер контрацепции не требуется.

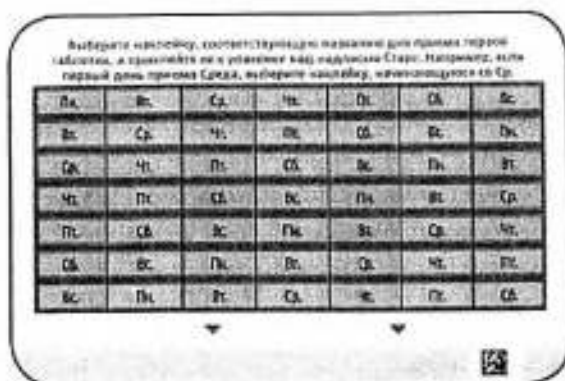
- *После родов (при отсутствии грудного вскармливания) или аборта (в том числе самопроизвольного) во втором триместре беременности*

Рекомендуется начать прием препарата на 21 - 28 день после родов или аборта (в том числе самопроизвольного) во втором триместре беременности. Если прием препарата начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако, если половой контакт имел место, до начала приема препарата Джес® Плюс должна быть исключена беременность.

Как обращаться с упаковкой препарата Джес® Плюс

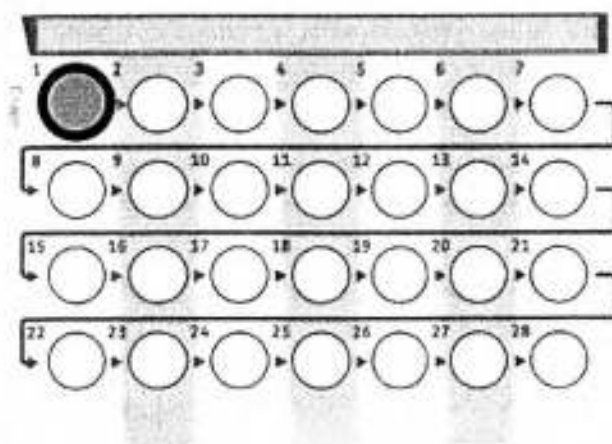
В раскладывающуюся упаковку препарата Джес® Плюс вклеен блистер, содержащий 24 гормон-содержащие (розовые) таблетки и 4 вспомогательные (светло-оранжевые) таблетки (нижний ряд). Упаковка также содержит блок наклеек, состоящий из 7 самоклеящихся полосок с отмеченными на них названиями дней недели, необходимый для оформления календаря приема. Необходимо выбрать полоску, где первым указан тот день недели, в который начинается прием таблеток. Например, если начало приема таблеток приходится на среду, следует использовать полоску, которая начинается со «Ср.» (см. рис. 1).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

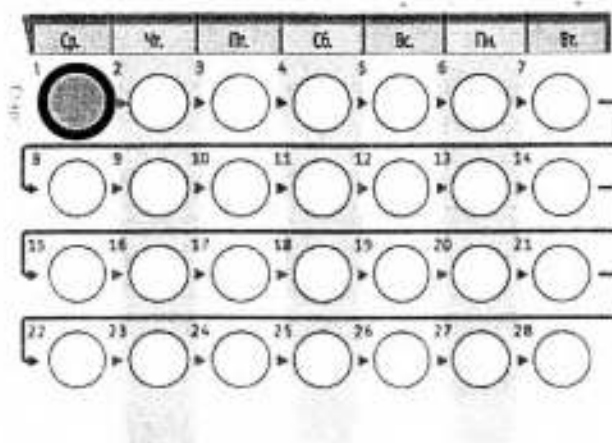


НД РБ
8930 - 2020

Полоску наклеивают вдоль верхней части упаковки так, чтобы обозначение первого дня находилось над той таблеткой, на которую направлена стрелка с надписью «Старт» (рис. 2).



Теперь видно, в какой день недели следует принять каждую таблетку (рис. 3).



Прием пропущенных таблеток

Пропуск вспомогательных светло-оранжевых таблеток можно игнорировать. Однако, пропущенные таблетки следует выбросить, чтобы случайно не продлить период приема вспомогательных таблеток. Следующие рекомендации относятся только к пропуску **гормон-содержащих розовых таблеток** (таблетки 1-24 в упаковке):

Если опоздание в приеме любой розовой (гормон-содержащей) таблетки составило **менее 24 часов**, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна принять пропущенную таблетку как можно скорее, а следующие принимать в обычное время.

Если опоздание в приеме любой розовой (гормон-содержащей) таблетки составило более 24 часов, контрацептивная защита может быть снижена. Чем больше таблеток пропущено, и чем ближе пропуск таблеток к фазе приема светло-оранжевых (вспомогательных) таблеток, тем выше вероятность беременности.

НД РБ

При этом необходимо помнить:

8930 - 2020

- прием препарата никогда не должен быть прерван более чем на 7 дней (пожалуйста, обратите внимание на то, что рекомендуемый интервал приема светло-оранжевых (вспомогательных) таблеток составляет 4 дня).
- для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы требуется 7 дней непрерывного приема гормон-содержащих (розовых) таблеток.

Соответственно, если опоздание в приеме гормон-содержащих (розовых) таблеток составило более 24 часов, можно рекомендовать следующее:

- С 1-го по 7-ой день:

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие таблетки необходимо принимать в обычное время. Кроме того, в течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив). Если половой контакт имел место в течение 7 дней перед пропуском таблетки, следует учесть возможность наступления беременности.

- С 8-го по 14-ый день

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие таблетки необходимо принимать в обычное время.

При условии соблюдения режима приема таблеток в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных мер контрацепции. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток, необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение последующих 7 дней.

- С 15-го по 24-ый день

Риск снижения контрацептивной надежности неизбежен из-за приближающейся фазы приема светло-оранжевых (вспомогательных) таблеток. В этом случае необходимо придерживаться следующих алгоритмов:

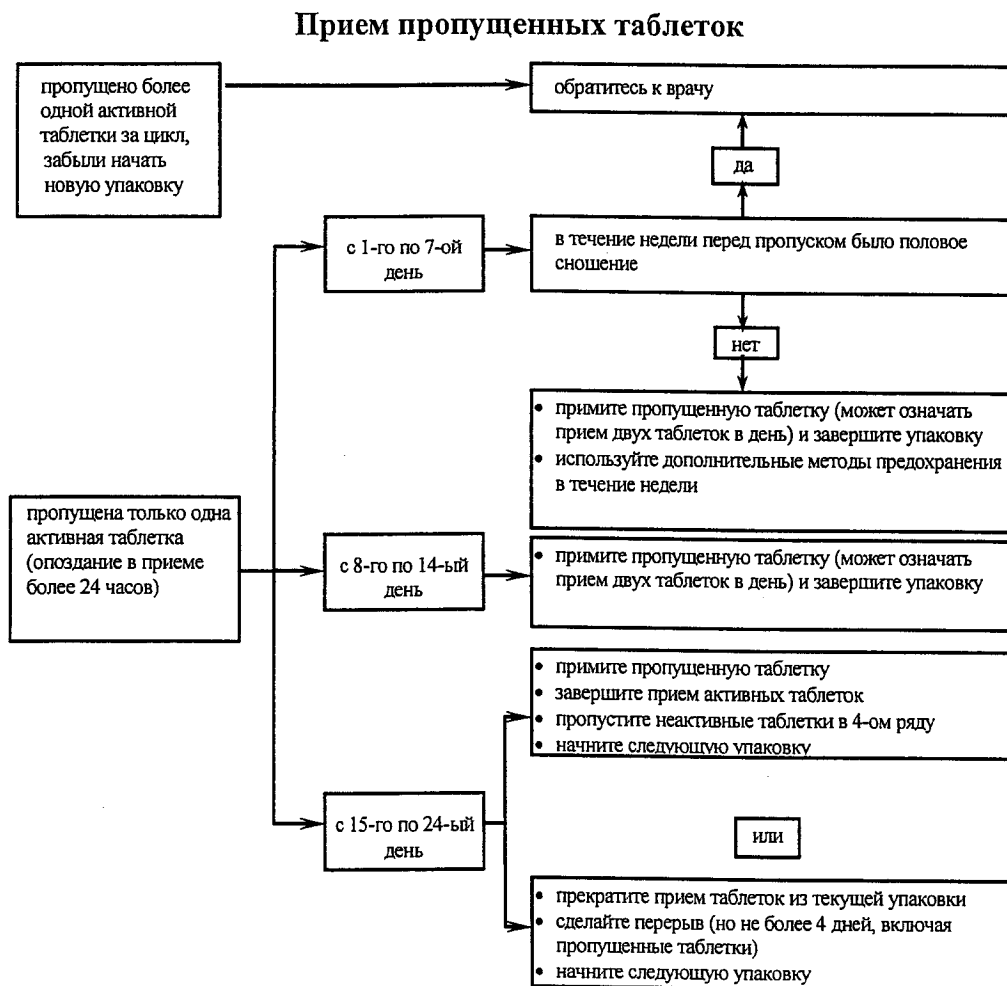
- если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, использовать дополнительные контрацептивные методы нет необходимости. При приеме пропущенных таблеток руководствуйтесь пунктами 1 или 2.
- если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, таблетки принимались неправильно, то в течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив) и в этом случае следует руководствоваться пунктом 1 для приема пропущенных таблеток.

1. Принять пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся розовые (гормон-содержащие) таблетки в упаковке. Четыре светло-оранжевые (вспомогательные) таблетки следует выбросить и незамедлительно начать прием розовых (гормон-содержащих) таблеток из новой упаковки. Пока не закончатся розовые (гормон-содержащие) таблетки из второй упаковки, кровотечение «отмены» маловероятно, однако могут отмечаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения.

2. Прервать прием розовых (гормон-содержащих) таблеток из текущей упаковки, затем сделать перерыв на 4 или менее дней (включая дни пропущенных таблеток), после чего начать прием препарата из новой упаковки.

Если женщина пропустила прием розовых (гормон-содержащих) таблеток и во время приема светло-оранжевых (вспомогательных) таблеток кровотечение «отмены» не наступило, необходимо удостовериться в отсутствии беременности.

Для удобства данная информация представлена на упаковке в виде следующей схемы:



Допускается принимать не более двух таблеток в один день.

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах всасывание препарата может быть неполным, поэтому следует принять дополнительные контрацептивные меры.

Если в течение 3-4 часов после приема розовой (гормон-содержащей) таблетки произойдет рвота или диарея, следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток. Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема и переносить начало менструации на другой день недели, дополнительную розовую (гормон-содержащую) таблетку следует принять из другой упаковки.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Прием препарата Джес® Плюс можно прекратить в любое время. Если женщина не планирует беременность, следует рассмотреть использование других методов контрацепции. Если планируется беременность, следует просто прекратить прием препарата Джес® Плюс, дождаться естественного менструального кровотечения, и уже потом пытаться забеременеть. Это поможет более точно рассчитать срок беременности и время родов.

Отсрочка начала менструальноподобного кровотечения

Чтобы отсрочить наступление кровотечения «отмены» следует пропустить прием 4 светло-оранжевых (вспомогательных) таблеток из текущей упаковки и начать прием розовых (гормон-содержащих) таблеток из следующей упаковки препарата Джес® Плюс. Если Вы приняли все 24 розовые таблетки из второй упаковки, в этом случае следует принять также и 4 светло-оранжевые таблетки. Только после этого можно начать прием таблеток из новой упаковки. Таким образом, цикл может быть продлен, по желанию, на любой срок, вплоть до 3 недель, в том числе пока не будут приняты все розовые таблетки из второй упаковки. Если вы хотите, чтобы менструальноподобное кровотечение началось раньше, следует прекратить прием розовых таблеток из второй упаковки, выбросить ее и сделать перерыв в приеме всех таблеток не более чем на 4 дня, а затем начать прием таблеток из новой упаковки. В этом случае менструальноподобное кровотечение начнется примерно через 2-3 дня после приема последней розовой таблетки из второй упаковки. Во время приема препарата Джес® Плюс из второй упаковки могут отмечаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения в дни приема таблеток.

Изменение дня начала менструальноподобного кровотечения

Если таблетки препарата принимаются в соответствии с рекомендациями, менструальноподобные кровотечения будут примерно в один и тот же день каждые 4 недели. Если Вы хотите изменить день начала менструальноподобного кровотечения, прекратите прием светло-оранжевых таблеток на столько, на сколько дней Вы хотите изменить начало менструальноподобного кровотечения. Например, если Ваш цикл обычно начинается в пятницу, а в будущем Вы хотите, чтобы он начинался во вторник (3 днями ранее), прием таблеток из следующей упаковки нужно начать на 3 дня раньше, чем обычно, то есть не использовать 3 последние светло-оранжевые таблетки из текущей упаковки и начать прием таблеток из следующей упаковки. Чем меньше светло-оранжевых таблеток Вы примете, тем выше вероятность, что менструальноподобное кровотечение не наступит. Во время приема препарата Джес® Плюс из следующей упаковки могут отмечаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения.

Применение у отдельных групп пациентов

У детей

Эффективность и безопасность препарата Джес® Плюс в качестве контрацептивного средства изучены у женщин репродуктивного возраста. Применение препарата противопоказано до установления регулярных менструальных циклов.

У пожилых

Препарат Джес® Плюс не применяется после менопаузы.

При нарушениях функции печени

Препарат противопоказан к применению у женщин с тяжёлыми нарушениями функции печени.

При нарушениях функции почек

Препарат противопоказан к применению у женщин с тяжёлыми нарушениями функции почек и при острой почечной недостаточности.

НД РБ

Противопоказания

8930 - 2020

Препарат Джес® Плюс противопоказан при наличии любого из состояний/заболеваний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний/заболеваний развиваются впервые на фоне приёма, препарат должен быть немедленно отменен.

- Тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения - в настоящее время или в анамнезе.
- Состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе.
- Выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
- Наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза (смотри раздел «Меры предосторожности»).
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе.
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Печеночная недостаточность и тяжёлые заболевания печени (до нормализации печёночных проб).
- Тяжёлая и/или острая почечная недостаточность.
- Прием противовирусных препаратов прямого действия, содержащих омбитасвир, паритапревир или дасабувир и их комбинаций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.
- Выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них.
- Кровотечение из влагалища неясного генеза.
- Беременность или подозрение на неё.
- Период грудного вскармливания.
- Повышенная чувствительность или непереносимость любого из компонентов препарата Джес® Плюс.
- Препарат Джес® Плюс содержит лактозу, поэтому противопоказан пациенткам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Побочное действие

Наиболее распространенные побочные реакции о которых сообщалось в связи с применением препарата Джес®, следующие: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неуточненного генеза (более чем у 3 % женщин, применяющих препарат по показаниям «Контрацепция» и «Контрацепция и лечение умеренной формы угрей у женщин не моложе 14 лет»);

тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения (более чем у 10 % женщин, применяющих препарат по показанию «Контрацепция и устранение симптомов предменструального дисфорического расстройства (ПМДР)»).

Серьезными побочными реакциями являются артериальная и венозная тромбоэмболия.

Ниже в таблице приведена частота побочных реакций, о которых сообщалось в ходе клинических исследований препаратов Джес® и Джес® Плюс по показанию «Контрацепция», а также по показаниям «Контрацепция и лечение умеренной формы угрей (acne vulgaris)» (N=3565) и «Контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС)» (N=289) для препарата Джес®. В пределах каждой группы, выделенной в зависимости от частоты возникновения, побочные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести. По частоте они разделяются на частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) и редкие ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$). Для дополнительных побочных реакций, выявленных только в процессе постмаркетинговых наблюдений, и для которых оценку частоты возникновения провести не представлялось возможным, указано «частота неизвестна».

Системно-органные классы (версия MedDRA 12.1)	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Инфекционные и паразитарные заболевания			Кандидоз	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Повышение массы тела	Снижение массы тела Повышение аппетита Анорексия Гиперкалиемия Гипонатремия	
Нарушения психики	Перепады настроения	Снижение или потеря либидо ² Сонливость Депрессия/подавленное настроение	Бессонница Аноргазмия	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение Парестезии		
Нарушения со стороны сосудов		Мигрень Повышение артериального давления	Обморок Носовые кровотечения Венозная или артериальная тромбоэмболия*	
Нарушения со стороны сердца			Тахикардия	
Нарушения со стороны органа зрения			Конъюнктивит Сухость слизистой оболочки глаз	

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Системно- органные классы (версия MedDRA 12.1)	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
			Нарушение зрения	8930 - 2020 НД РБ
Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта	Тошнота ¹	Боли в животе Рвота Гастрит Диарея Метеоризм Диспепсия	Вздутие живота Запор Сухость во рту	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящи х путей			Боли в правом подреберье	
Нарушения со стороны иммунной системы			Аллергические реакции	Гиперчувстви тельность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Акне Сыпь Зуд	Алоpecia Гипертрихоз Экзема Сухость кожи Контактный дерматит Акнеформный дерматоз	Многоформн ая эритема
Нарушения со стороны скелетно- мышечной и соединительной ткани		Боль в спине Боль в конечностях Судороги мышц		
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Болезненность молочных желез Ациклические кровянистые выделения/кро вотечения из влагалища ¹ Кровотечения из половых путей неуточненного генеза Отсутствие менструальноп одобного	Фиброзно- кистозная мастопатия Кандидозный вульвовагинит Выделения из влагалища Обильное менструальнопод обное кровотечение Скудные менструальнопод обные кровянистые выделения	Гиперплазия молочных желез Полип шейки матки Киста яичника Атрофия эндометрия	

Системно- органные классы (версия MedDRA 12.1)	Часто	Нечасто	Редко НД РБ	Частота неизвестна
	кровотечения	Редкие менструальноподобные кровотечения Болезненное менструальноподобное кровотечение Сухость слизистой влагалища Патологический результат теста по Папаниколау	8930	2020
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Анемия Тромбоцитемия	
Общие расстройства		Астения Повышенное потоотделение Отеки генерализованные или периферические	Недомогание	

Нежелательные явления были классифицированы с использованием словаря MedDRA (Медицинский Словарь стандартной медицинской терминологии). Различные термины MedDRA, отражающие один и тот же симптом, были сгруппированы вместе и представлены в качестве единственной побочной реакции, во избежание ослабления или размытия истинного эффекта.

* - Примерная частота по итогам эпидемиологических исследований, охватывающих группу КОК. Частота граничила с очень редкой.

- «Венозная или артериальная тромбоэмболия» включает в себя следующие нозологические единицы: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и эмболия / окклюзия легочных сосудов, тромбоз, эмболия и инфаркт / инфаркт миокарда / церебральный инфаркт и геморрагический инсульт.

¹ Частота случаев в ходе исследований, оценивающих ПМС, была очень частой >10/100

² Частота случаев в ходе исследований, оценивающих ПМС, была частой ≥1/100

Для венозной и артериальной тромбоэмболии мигрени см. также «Противопоказания» и «Меры предосторожности».

Дополнительная информация

Ниже перечислены побочные реакции с очень редкой частотой возникновения или с отсроченными симптомами которые, как полагают, могут быть связаны с приемом

препаратов из группы КОК (см. также «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

НД РБ

Опухоли

8930 - 2020

- У женщин, применяющих КОК, очень незначительно повышена частота выявления рака молочной железы. Поскольку рак молочной железы редко встречается у женщин моложе 40 лет, повышение частоты рака у женщин, применяющих КОК, незначительно по отношению к общему риску возникновения рака молочной железы. Причинно-следственная связь с применением КОК неизвестна.
- Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные).

Другие состояния

- Узловатая эритема
- Гипертриглицеридемия (повышенный риск панкреатита во время приема КОК)
- Повышение артериального давления (АД)
- Состояния, развивающиеся или ухудшающиеся во время приема КОК, но их связь не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; эпилепсия; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом
- У женщин с наследственным ангионевротическим отеком прием эстрогенов может вызывать или усугублять его симптомы
- Нарушения функции печени
- Болезнь Крона, язвенный колит
- Хлоазма
- Гиперчувствительность (включая такие симптомы как сыпь, крапивница)

Взаимодействие

Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими лекарственными средствами (индукторы ферментов) может привести к «прорывным» кровотечениям и/или снижению контрацептивной эффективности (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Передозировка

Клинические случаи передозировки **гормон-содержащими** таблетками препарата Джес® Плюс отсутствуют. На основании суммарного опыта применения комбинированных пероральных контрацептивов симптомы, которые могут отмечаться при передозировке гормон-содержащими таблетками, следующие: тошнота, рвота, прорывное кровотечение. Прорывное кровотечение может возникать даже у молодых девушек до наступления менархе при случайном приеме препарата. Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

Кальция левомефолат и его метаболиты идентичны натуральным формам фолатов, содержащимся в продуктах, которые употребляются в пищу ежедневно без явного вреда. Кальций левомефолат в дозах 17 мг/сутки (в 37 раз превышающие дозу кальция левомефолата, содержащуюся в препарате Джес® Плюс) хорошо переносился после долгосрочного применения до 12 недель.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

8930 - 2020

Примечание: для определения потенциального взаимодействия следует принимать во внимание инструкцию по применению сопутствующего лекарственного средства

Влияние других лекарственных средств на препарат Джес® Плюс

Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта.

Индукция ферментов может наблюдаться уже через несколько дней лечения. Максимальная индукция ферментов, как правило, наблюдается в течение нескольких недель. После прекращения лекарственной терапии индукция ферментов может поддерживаться в течение около 4 недель.

Женщинам, которые получают лечение такими препаратами в дополнение к препарату Джес® Плюс, рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции или выбрать иной негормональный метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов, а также в течение 28 дней после их отмены. Если период применения барьерного метода контрацепции заканчивается позже, чем розовые (гормон-содержащие) таблетки в упаковке препарата Джес® Плюс, следует пропустить прием светло-оранжевых (вспомогательных) таблеток и начать прием таблеток из новой упаковки препарата Джес® Плюс.

- *Вещества, увеличивающие клиренс препарата Джес® Плюс (ослабляющие эффективность путем индукции ферментов):*

фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой продырявленный.

- *Вещества с различным влиянием на клиренс препарата Джес® Плюс*

При совместном применении с препаратом Джес® Плюс многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут, как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогенов или прогестина в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически выражено.

- *Вещества, снижающие эффективность кальция левомефолата*

Влияние на метаболизм фолатов: некоторые лекарственные препараты снижают концентрацию фолатов в плазме крови и уменьшают эффективность фолатов путем ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы (например, метотрексат, триметоприм, сульфасалазин и триамтерен) или за счет уменьшения абсорбции фолатов (например, холестирамин) или за счет неизвестных механизмов (например, противоэпилептические препараты: карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал, примидон и вальпроовая кислота).

- *Вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов)*

Сильные и умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как азольные антимикотики (например, итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повышать плазменные концентрации эстрогена или прогестина, или их обоих.

Было показано, что эторикоксиб в дозах 60 и 120 мг/сутки при совместном приеме с КОК, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола, повышает концентрации этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4 и 1,6 раза, соответственно.

Влияние КОК или кальция левомефолата на другие лекарственные средства

КОК могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме крови и тканях.

In vitro дроспиренон способен слабо или умеренно ингибировать ферменты цитохрома P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

На основании исследований взаимодействия in vivo у женщин-добровольцев, принимавших омепразол, симвастатин или мидазолам в качестве маркерных субстратов, можно заключить, что клинически значимое влияние 3 мг дроспиренона на метаболизм лекарственных препаратов, опосредованный ферментами цитохрома P450, маловероятно.

In vitro этинилэстрадиол является обратимым ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также необратимым ингибитором CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2. В клинических исследованиях назначение гормонального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол, не приводило к какому-либо повышению или приводило лишь к слабому повышению концентраций субстратов CYP3A4 в плазме крови (например, мидазолама), в то время как плазменные концентрации субстратов CYP1A2 могут возрастать слабо (например, теофиллин) или умеренно (например, мелатонин и тизанидин).

Фолаты могут изменять фармакокинетику или фармакодинамику некоторых препаратов, влияющих на обмен фолатов, например, противосудорожных препаратов (фенитоин), метотрексата или пириметамина, что может сопровождаться снижением (в основном, обратимым, при условии увеличения дозы влияющего на обмен фолатов препарата) их терапевтического действия. Назначение фолатов на фоне лечения такими препаратами рекомендуется, главным образом, для снижения токсичности последних.

Фармакодинамические взаимодействия

Совместный прием этинилэстрадиол-содержащих лекарственных средств с противовирусными препаратами прямого действия, содержащих омбитасвир, паритапревир или дасабувир, а также их комбинации связан с более чем 20-кратным увеличением уровней АЛТ в сравнении с верхним пределом нормы у здоровых испытуемых женщин и у женщин, инфицированных гепатитом С (см. раздел "Противопоказания").

Другие формы взаимодействия

У пациенток с ненарушенной функцией почек сочетанное применение дроспиренона и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или нестероидных противовоспалительных препаратов не оказывает значимого эффекта на концентрацию калия в плазме крови. Тем не менее, сочетанное применение препарата Джес® Плюс с антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками не изучено. В таких случаях концентрацию калия в плазме крови необходимо контролировать в течение первого цикла приема.

Меры предосторожности**Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР)**

Препарат Джес® Плюс также назначается женщинам для лечения симптомов предменструального дисфорического расстройства (ПМДР) при применении перорального препарата для контрацепции. Эффективность Джес® Плюс, применяемого для лечения ПМДР на протяжении более трех менструальных циклов, не изучена.

Основные проявления ПМДР, согласно 4-ой редакции «Руководства по диагностике и статистике» (DSM-IV), следующие: выраженное подавленное состояние, беспокойство или напряженность, аффективная лабильность, постоянная гневливость или раздражительность. К другим проявлениям относятся снижение интереса к повседневной деятельности, трудности с концентрацией внимания, упадок сил, изменение аппетита или сна, ощущение потери контроля. Физические симптомы ПМДР следующие: чувствительность молочной железы, головная боль, суставная и мышечная боль, метеоризм и увеличение массы тела. Перечисленные симптомы регулярно появляются в указанном порядке на протяжении лютеинового цикла и проходят через несколько дней после начала менструации; данное расстройство заметно влияет на учебную или производственную деятельность, затрудняет обычную общественную активность и отношения с другими людьми. Диагноз ставится лечащим врачом на основании критериев DSM-IV, симптоматология оценивается проспективно на протяжении по меньшей мере двух менструальных циклов. При постановке диагноза крайне важно исключить другие циклические расстройства настроения.

Эффективность Джес® Плюс при лечении предменструального синдрома (ПМС) не изучалась.

Акне

Препарат Джес® Плюс назначается для лечения умеренной формы обыкновенных угрей (acne vulgaris) у женщин в возрасте не менее 14 лет, не имеющих противопоказаний к терапии посредством оральной контрацепции, у которых имела место первая менструация. Применять Джес® Плюс для лечения акне следует лишь в том случае, если пациентка желает применять средство оральной контрацепции для предупреждения беременности.

Добавление фолата

Препарат Джес® Плюс назначается женщинам, выбирающим пероральную контрацепцию в качестве метода контрацепции, для повышения уровня фолатов с целью снижения риска возникновения дефекта нервной трубки плода, в случае если беременность наступает во время приема препарата или сразу после его отмены.

При нарушениях со стороны сердечно-сосудистой системы

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КОК и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбозмболий (таких как тромбоз глубоких вен, тромбозмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения) при приеме КОК. Данные заболевания отмечаются редко.

Риск развития ВТЭ максимален в первый год приема КОК. Повышенный риск присутствует после первоначального применения КОК или возобновления применения одного и того же или другого КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). Данные крупного проспективного исследования с участием 3 групп пациенток показывают, что этот повышенный риск присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев.

Общий риск ВТЭ у женщин, принимающих низкодозированные КОК (< 0,05 мг этинилэстрадиола) в два-три раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают КОК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ во время беременности и родов.

ВТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу (в 1-2 % случаев).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НДРБ
ВТЭ, проявляющаяся в виде тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии, может произойти при применении любых КОК.

8930 - 2020

Крайне редко при применении КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки.

Симптомы тромбоза глубоких вен: односторонний отек нижней конечности или вдоль вены на нижней конечности, боль или дискомфорт в нижней конечности только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной нижней конечности, покраснение или изменение окраски кожных покровов на нижней конечности.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в том числе с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других более или менее тяжелых состояний/заболеваний (например, инфекция дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. К симптомам инсульта относят: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, проблемы с речью и пониманием; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная, тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с эпилептическим припадком или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и слабое посинение конечностей, «острый» живот.

Симптомы инфаркта миокарда: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распираания в груди или за грудиной, с иррадиацией в спину, челюсть, левую верхнюю конечность, область эпигастрия; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение.

Артериальная тромбоэмболия может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу.

У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из них (например, осложненные заболевания клапанного аппарата сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия, обширные хирургические вмешательства с длительной иммобилизацией и др.) следует рассматривать возможность их взаимоусиления. В подобных случаях суммарное значение имеющихся факторов риска повышается. В этом случае прием препарата Джес® Плюс противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального), тромбоэмболии или cerebrovasкулярных нарушений повышается:

- с возрастом;
 - у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно у женщин старше 35 лет);
- при наличии:
- ожирения (индекс массы тела более чем 30 кг/м^2);

- семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема препарата Джес® Плюс;

- длительной иммобилизации, обширного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях или обширной травмы. В этих ситуациях необходимо прекратить прием препарата Джес® Плюс (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации. Временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 часов) может также являться фактором риска развития венозной тромбоэмболии, особенно при наличии других факторов риска;

- дислипидемии;
- артериальной гипертензии;
- мигрени;
- заболеваний клапанов сердца;
- фибрилляции предсердий.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии ВТЭ остается спорным.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболий в послеродовом периоде.

Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.

Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения препарата Джес® Плюс (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) является основанием для немедленной отмены приема препарата.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу относят: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

При оценке соотношения риска и пользы следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболий при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов (< 0,05 мг этинилэстрадиола).

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК. Однако связь с приемом КОК не доказана. Обсуждается возможность взаимосвязи этих данных со скринингом заболеваний шейки матки и с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у

женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приёма этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приёмом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием тщательного наблюдения и более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. У женщин, когда-либо применявших КОК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

8930 - 2020

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких случаях – злокачественных опухолей печени, которые у отдельных пациенток приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. При появлении сильных болей в области живота, увеличении печени или признаках внутрибрюшного кровотечения, это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Другие состояния

Клинические исследования показали отсутствие влияния дроспиренона на концентрацию калия в плазме крови больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Тем не менее, у больных с нарушением функции почек и исходной концентрацией калия на верхней границе нормы нельзя исключить риск развития гиперкалиемии на фоне приёма лекарственных средств, приводящих к задержке калия в организме.

У женщин с гипертриглицеридемией (или наличием этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приёма КОК.

Несмотря на то, что небольшое повышение артериального давления (АД) было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приёма препарата Джес® Плюс развивается стойкое клинически значимое повышение АД, следует отменить этот препарат и начать лечение артериальной гипертензии. Приём препарата может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приёме КОК, но их связь с приёмом КОК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи ухудшения течения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отёка экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отёка.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать прекращения приёма препарата Джес® Плюс до тех пор, пока показатели функции печени не вернуться к норме. Рецидив холестатической желтухи, развившейся впервые во время предшествующей беременности или предыдущего приёма половых гормонов, требует прекращения приёма препарата Джес® Плюс.

Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, необходимости в коррекции дозы гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, применяющих низкодозированные пероральные контрацептивы (<

0,05 мг этинилэстрадиола), как правило, не возникает. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема КОК. НД РБ
8930 - 2020

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема препарата Джес® Плюс должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Фолаты могут маскировать нехватку витамина В12.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований для выявления токсичности при многократном приёме доз препарата, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые гормоны могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований левомефолата кальция для выявления токсичности при многократном приёме доз препарата, а также генотоксичности и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека.

Лабораторные тесты

Приём препарата Джес® Плюс может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, концентрацию транспортных белков в плазме, показатели углеводного обмена, параметры свертывания крови и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений. Дроспиренон увеличивает активность ренина плазмы и концентрацию альдостерона, что связано с его антиминералокортикоидным эффектом.

Снижение эффективности

Эффективность препарата Джес® Плюс может быть снижена в следующих случаях: при пропуске розовых (гормон-содержащих) таблеток, желудочно-кишечных расстройствах во время приема розовых (гормон-содержащих) таблеток или в результате лекарственного взаимодействия.

Частота и выраженность менструальноподобных кровотечений

На фоне приёма препарата Джес® Плюс в течение первых нескольких месяцев могут наблюдаться нерегулярные (ациклические) кровотечения из влагалища («мажущие» кровянистые выделения и/или «прорывные» маточные кровотечения). Следует применять средства гигиены и продолжать приём таблеток, как обычно. Оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

Отсутствие очередного менструальноподобного кровотечения

У некоторых женщин во время приема вспомогательных светло-оранжевых таблеток может не развиваться кровотечение «отмены». Если препарат Джес® Плюс принимался согласно рекомендациям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, при нерегулярном применении препарата Джес® Плюс и отсутствии двух подряд кровотечений «отмены», приём препарата не может быть продолжен до исключения беременности.

Перед началом или возобновлением применения препарата необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное физикальное обследование (включая измерение АД, частоты сердечных сокращений, определение индекса массы тела, обследование молочных желез), гинекологическое обследование, цитологическое исследование шейки матки (тест по Папаниколау), исключить беременность. При возобновлении приема препарата Джес® Плюс объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяются индивидуально, но не реже 1 раза в 6 месяцев.

Необходимо иметь в виду, что препарат Джес® Плюс не предохраняет от ВИЧ-инфекции и других заболеваний, передающихся половым путём!

Состояния, требующие консультации врача

- Какие-либо изменения в здоровье, особенно возникновение состояний, перечисленных в разделах «Противопоказания» и «Применение с осторожностью»;
- Локальное уплотнение в молочной железе;
- Одновременный прием других лекарственных препаратов (см. также «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Если ожидается длительная неподвижность (например, на нижнюю конечность наложен гипс), планируется госпитализация или операция (по крайней мере, за 4 недели до предполагаемой операции);
- Необычно сильное кровотечение из влагалища;
- Пропущена таблетка в первую неделю приёма упаковки и был половой контакт за семь или менее дней до этого;
- Отсутствие очередного менструальноподобного кровотечения два раза подряд или подозрение на беременность (не следует начинать приём таблеток из следующей упаковки до консультации с врачом).

Следует прекратить приём таблеток и немедленно проконсультироваться с врачом, если имеются возможные признаки тромбоза, инфаркта миокарда или инсульта: необычный кашель; необычно сильная боль за грудиной, отдающая в левую руку; неожиданно возникшая одышка, необычная, сильная и длительная головная боль или приступ мигрени; частичная или полная потеря зрения или двоение в глазах; нечленораздельная речь; внезапные изменения слуха, обоняния или вкуса; головокружение или обморок; слабость или потеря чувствительности в любой части тела; сильная боль в животе; сильная боль в нижней конечности или внезапно возникший отёк любой из нижних конечностей.

Беременность и лактация

Препарат Джес® Плюс противопоказан во время беременности. Если беременность выявляется во время приема препарата Джес® Плюс, препарат следует сразу же отменить. Женщинам после отмены препарата Джес® Плюс должен быть рекомендован дополнительный прием фолатов.

Однако обширные эпидемиологические исследования не выявили никакого повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими комбинированные пероральные контрацептивы до беременности, или тератогенного действия, когда комбинированные пероральные контрацептивы принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

8930-2020

Существующие данные о результатах приема препарата Джес® Плюс во время беременности ограничены, что не позволяет сделать какие-то выводы о влиянии препарата на течение беременности, здоровье новорожденного и плода. Какие-либо значимые эпидемиологические данные по препарату Джес® Плюс в настоящее время отсутствуют.

Прием комбинированных пероральных контрацептивов может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому, их использование не рекомендуется до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых стероидов и/или их метаболитов может выводиться с молоком.

Влияние на способность управлять автомобилем и техникой

Не сообщалось о случаях неблагоприятного влияния препарата Джес® Плюс на скорость психомоторных реакций; исследований по изучению влияния препарата на скорость психомоторных реакций не проводилось.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Набор: 24 розовые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и 4 светло-оранжевые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в блистере из фольги высокобарьерной. 1 блистер вклеен в книжку-раскладушку картонную. 1 книжка-раскладушка вместе с самоклеящимся календарем приема и инструкцией по применению запечатаны в прозрачную пленку.

Условия хранения

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

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Байер Веймар ГмбХ и Ко.КГ,
Деберайнер штрассе 20, D-99427, Веймар, Германия
Bayer Weimar GmbH & Co.KG,
Dobereiner Str. 20, D-99427 Weimar, Germany

Дополнительную информацию можно получить по адресу:
220089 Минск, пр-т Дзержинского, 57, пом.54, 14 этаж.
Тел: + 375 (17) 2395420 (30), факс: + 375 (17) 2395439

