ЛП-№(002401)-(РГ-RU) от 24.05.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Джес Плюс, 3,000 мг + 0,020 мг + 0,451 мг и 0,451 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: дроспиренон, этинилэстрадиол, кальция левомефолат.

Таблетки с комбинацией действующих веществ

Каждая таблетка с комбинацией действующих веществ содержит дроспиренона (микронизированного) 3,000 мг; этинилэстрадиола бетадекс клатрата (микронизированного) в пересчете на этинилэстрадиол 0,020 мг, кальция левомефолата [Метафолин] (микронизированного) 0,451 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 45,329 мг (см. раздел 4.4.).

Вспомогательные витаминные таблетки

Каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит кальция левомефолата [Метафолин] (микронизированного) 0,451 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 48,349 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Таблетки с комбинацией действующих веществ

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета, на одной стороне с тиснением «Z+» в правильном шестиугольнике.

Вспомогательные витаминные таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-оранжевого цвета, на одной стороне с тиснением «M+» в правильном шестиугольнике.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Контрацепция, предназначенная, в первую очередь, для женщин после наступления менархе с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме.

Контрацепция и лечение угревой сыпи (acne vulgaris) средней степени тяжести у женщин после наступления менархе.

Контрацепция у женщин после наступления менархе с дефицитом фолатов.

Контрацепция и лечение тяжёлой формы предменструального синдрома (ПМС) у женщин после наступления менархе.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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 таблеток, не содержащих гормонов, и может еще не завершиться до начала приема таблеток из следующей упаковки.

Особые группы пациентов

Пациентки пожилого возраста

Препарат Джес Плюс не применяется после менопаузы.

Пациентки с нарушением функции печени

Препарат противопоказан к применению у женщин с тяжёлыми нарушениями функции печени (см. также разделы 4.3. и 5).

Пациентки с нарушением функции почек

Препарат противопоказан к применению у женщин с тяжёлыми нарушениями функции почек и при острой почечной недостаточности (см. также разделы 4.3. и 5).

Дети

Препарат Джес Плюс противопоказан до наступления менархе.

Способ применения

Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

Прием таблеток из первой упаковки препарата Джес Плюс

- *Когда никакое гормональное противозачаточное средство не применялось в предыдущем месяце*

Прием препарата Джес Плюс следует начинать в первый день менструального цикла, то есть в первый день менструального кровотечения. В этот день необходимо принять одну розовую (содержащую гормоны) таблетку, которая промаркирована соответствующим днем недели. Затем следует принимать таблетки по порядку. Допускается начинать прием препарата на 2–5 день менструального цикла, но в этом случае в течение первых 7 дней приема розовых таблеток необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции (например, презерватив).

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

Предпочтительно начинать прием препарата Джес Плюс на следующий день после приема последней таблетки, содержащей гормоны, из упаковки предыдущего КОК, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней таблетки, не содержащей гормонов (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). Начинать прием препарата Джес Плюс следует после обычного перерыва в приеме активных таблеток в случае перехода с контрацептивных препаратов с пролонгированным режимом применения. Приём 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, имплантат) или с внутриматочной терапевтической системы с высвобождением гестагена*

Перейти с «мини-пили» на препарат Джес Плюс можно в любой день (без перерыва), с имплантата или внутриматочного контрацептива 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*

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

- *После родов (при отсутствии грудного вскармливания) или прерывания беременности во втором триместре*

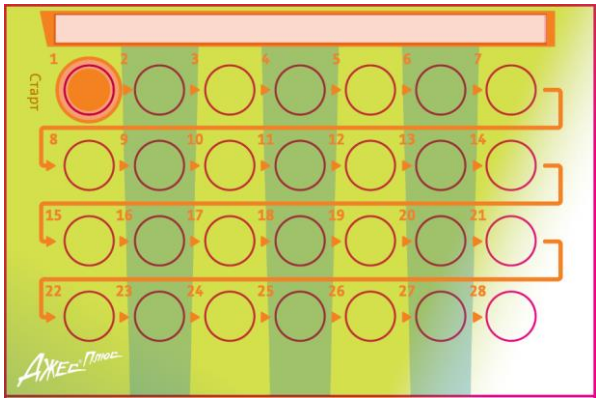
Рекомендуется начинать прием препарата на 21–28 день после родов или аборта (в том числе самопроизвольного) во втором триместре беременности. Если прием препарата начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако, если половой 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 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).

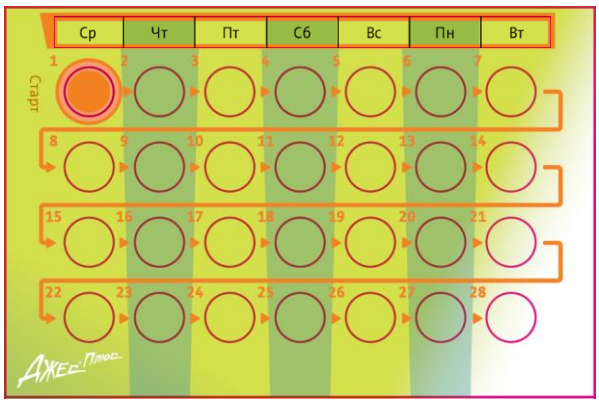


Полоску наклеивают вдоль верхней части упаковки так, чтобы обозначение первого дня находилось над той таблеткой, на которую направлена стрелка с надписью «Старт» (рис. 2).



СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

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 розовых таблеток (таблетки 1–24 в упаковке):

Если опоздание в приеме розовой 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 розовой 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.

При этом необходимо помнить:

- 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 розовых таблеток.

Соответственно, если опоздание в приеме розовых таблеток составило более 24 часов, необходимо сделать следующее:

- С 1-го по 7-ой день

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомните 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

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомните 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 вспомните об этом (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся розовые таблетки в упаковке. Четыре светло-оранжевые (вспомогательные) таблетки следует выбросить и незамедлительно начинать прием розовых таблеток из новой упаковки. Пока не закончатся розовые

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

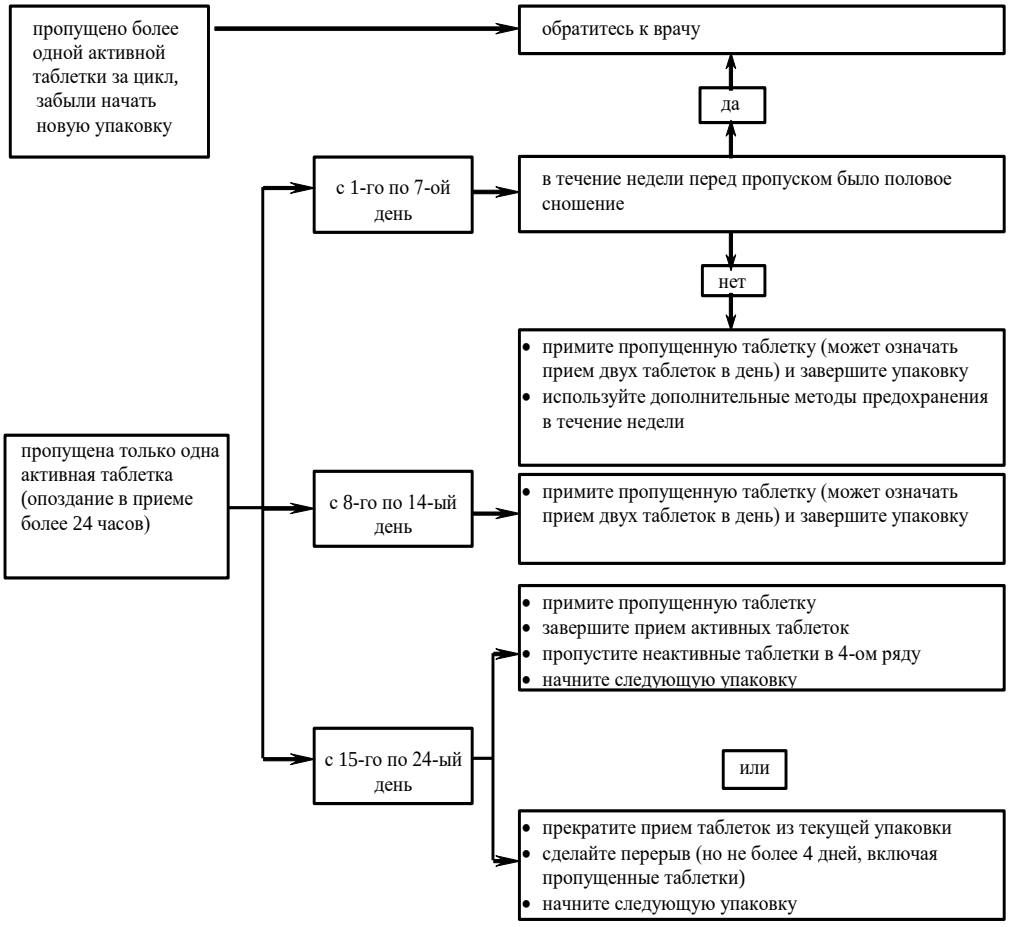
таблетки из второй упаковки, кровотечение «отмены» маловероятно, однако могут отмечаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения.

2. Прервать прием розовых таблеток из текущей упаковки, затем сделать перерыв на 4 или менее дней (**включая дни пропуска таблеток)**, после чего начинать прием препарата из новой упаковки.

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

Для удобства данная информация представлена ниже в виде следующей схемы:

Прием пропущенных таблеток



Допускается принимать не более двух таблеток в один день.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

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 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 таблетку следует принять из другой упаковки.

Прекращение приема препарата Джес Плюс

Прием препарата Джес Плюс можно прекратить в любое время. Если женщина не планирует беременность, следует позаботиться о других методах 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 начинать прием розовых 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 начинать прием таблеток из новой упаковки. Таким образом, цикл может быть продлен по желанию на любой срок, вплоть до того момента, 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 начинать 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 розовых 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, сократите период приема светло-оранжевых таблеток на столько дней, на сколько Вы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

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 начинать на 3 дня раньше, чем обычно, то есть не использовать 3 последние светло-оранжевые таблетки из текущей упаковки и начинать прием розовых 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.

4.3. Противопоказания

Препарат Джес Плюс противопоказан при наличии любого из состояний/заболеваний/факторов риска, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний/заболеваний развиваются впервые на фоне приёма, прием препарата должен быть немедленно прекращен.

- Гиперчувствительность к дроспиренону, этинилэстрадиолу, кальция левомефолату и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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 (см. раздел 4.4.).
- 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, тяжелые острые или тяжелые хронические заболевания печени (до нормализации печеночных проб).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

- Совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия (ПППД), содержащими омбитасвир, паритапревир, дасабувир или комбинацию этих веществ (см. раздел 4.5.).
- Тяжёлая и/или острая почечная недостаточность.
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.
- Выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них.
- Кровотечение из влагалища неясного генеза.
- Беременность или подозрение на неё.
- Период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует оценивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Джес Плюс в каждом индивидуальном случае при наличии следующих заболеваний/состояний и факторов риска:

- Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, ожирение, дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников);
- Другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен;
- Наследственный ангионевротический отек;
- Гипертриглицеридемия;
- Заболевания печени легкой и средней степени тяжести в анамнезе при нормальных показателях функциональных проб печени;
- Заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

• Послеродовый период.

Если какие-либо из состояний, заболеваний и факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Джес Плюс в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начинать приём данного препарата.

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 тромбоэмболий (таких как тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения) при приёме КОК. Данные заболевания отмечаются редко.

Риск развития венозной тромбоэмболии (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).

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

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

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

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 часто встречающихся и менее тяжелых состояний/заболеваний (например, инфекция дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. К симптомам инсульта относят: внезапную слабость или потерю чувствительности лица, конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапную спутанность сознания, проблемы с речью и пониманием; внезапную одно- или двухстороннюю потерю зрения; внезапное нарушение походки, головокружение, потерю равновесия или координации движений; внезапную, тяжелую или продолжительную головную боль без видимой причины; потерю сознания или обморок с приступом судорог или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и незначительная синюшность конечностей, «острый» живот.

Симптомы инфаркта миокарда: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания 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 4.3.).

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

- с возрастом;
- у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно у женщин старше 35 лет);

при наличии:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

- 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 возрасте менее 50 лет). 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;

- дислипопротеинемии;

- артериальной гипертензии;

- мигрени;

- заболеваний клапанов сердца;

- фибрилляции предсердий.

Применение любых комбинированных гормональных контрацептивов повышает риск развития ВТЭ. Применение препаратов, содержащих левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, вызывает наименьший риск развития ВТЭ. Применение других препаратов, таких как Джес Плюс, может привести к двукратному увеличению риска. Выбор в пользу применения КОК с более высоким риском развития ВТЭ может быть сделан только после консультации пациентки, позволяющей убедиться, что она полностью понимает риск развития ВТЭ, связанный с применением препарата Джес Плюс, влияние препарата на существующие у нее факторы риска и то, что риск развития ВТЭ максимален в течение первого года применения препарата. По некоторым данным повышенный риск отмечается при возобновлении применения КОК после перерыва длительностью 4 недели или более.

Примерно у 9–12 из 10 000 женщин, принимающих КОК, содержащие дроспиренон, может развиться ВТЭ в течение года, тогда как для КОК, содержащих левоноргестрел, этот показатель составил около 6 из 10 000 женщин.

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

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболий в послеродовом периоде.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

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, гипергомоцистеинемию, 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 приёме 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 приёмом 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, биологическим действием половых

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

гормонов или сочетанием обоих факторов. У женщин, когда-либо применявших КОК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

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 почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. 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, связанные 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать прекращения приёма препарата Джес Плюс до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся 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.

Иногда может развиться 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 В 12.

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

Контрацептивная эффективность препарата Джес Плюс может быть снижена в следующих случаях: при пропуске розовых таблеток, желудочно-кишечных расстройствах во время приема розовых таблеток или в результате лекарственного взаимодействия.

Частота и выраженность менструальноподобных кровотечений

На фоне приема 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 прием таблеток, как обычно. Оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться после периода адаптации, составляющего около 3 циклов приема препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

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 развиться кровотечение «отмены». Если препарат Джес Плюс принимался согласно рекомендациям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, при несоблюдении режима приема препарата Джес Плюс и отсутствии двух подряд кровотечений «отмены», приём препарата не может быть продолжен до исключения беременности.

Медицинские осмотры

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 объём 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 разделе 4.3. и подразделе «С осторожностью»;
- Локальное уплотнение в молочной железе;
- Одновременный прием других лекарственных препаратов (см. также раздел 4.5.);
- 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;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

- 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.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Джес Плюс

Возможно взаимодействие с лекарственными препаратами, 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 микросомальных ферментов печени может наблюдаться уже через несколько дней лечения. Максимальная индукция микросомальных ферментов печени обычно наблюдается в течение нескольких недель. После отмены препарата индукция микросомальных ферментов печени может сохраняться в течение 4 недель.

Краткосрочная терапия

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 применение препарата-индуктора

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

микросомальных ферментов печени необходимо продолжить после того, как закончен прием розовых (содержащих гормоны) таблеток, следует пропустить прием светло-оранжевых (вспомогательных) таблеток и начинать прием таблеток препарата Джес Плюс из новой упаковки.

Долгосрочная терапия

Женщинам, длительно принимающим препараты – индукторы микросомальных ферментов печени, рекомендуется использовать другой надежный негормональный метод контрацепции.

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 ненуклиозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогена 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, колестирамин) или за счет неизвестных механизмов (например, противоэпилептические препараты: карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон и вальпроевая 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

Влияние КОК или кальция левомефолата на другие лекарственные препараты

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, противоэпилептических препаратов (фенитоин), метотрексата или пириметамина, что может сопровождаться снижением (в основном обратимым, при условии увеличении 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

Было показано, что совместное применение этинилэстрадиолсодержащих препаратов и противовирусных препаратов прямого действия, содержащих омбитасвир, паритапревир, дасабувир или их комбинацию, ассоциируется с повышением концентрации АЛТ (аланинаминотрансферазы) более чем в 20 раз по сравнению с верхней границей нормы у здоровых и инфицированных вирусом гепатита С женщин (см. раздел 4.3.).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками не изучено. В таких случаях концентрацию калия в плазме крови необходимо контролировать в течение первого цикла приема.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат противопоказан во время беременности. Если беременность выявляется во время приёма препарата Джес Плюс, прием препарата должен быть немедленно прекращен. Имеющиеся данные о применении препарата Джес Плюс во время беременности ограничены и не позволяют сделать какие-либо выводы о негативном влиянии препарата на беременность, здоровье плода и новорождённого ребенка. В то же время обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска дефектов развития у детей, рождённых женщинами, принимавшими КОК до беременности, или тератогенного действия в случаях приема КОК по неосторожности в ранние сроки беременности. Конкретных эпидемиологических исследований в отношении препарата Джес Плюс не проводилось.

Лактация

Препарат противопоказан в период грудного вскармливания. Прием препарата может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому применение препарата Джес Плюс противопоказано до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может проникать в грудное молоко и оказывать влияние на здоровье ребенка.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенные нежелательные 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”

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

и “Контрацепция и лечение умеренной формы угрей (acne vulgaris)”); тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения (более чем у 10 % женщин, применяющих препарат по показанию “Контрацепция и лечение тяжёлой формы предменструального синдрома (ПМС)”).

Серьезными нежелательными реакциями являются артериальная и венозная тромбоэмболия.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже в таблице приведена частота нежелательных 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 тяжёлой формы предменструального синдрома (ПМС)” (N=289) для препарата Джес. В пределах каждой группы, выделенной в зависимости от частоты возникновения, нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести. По частоте они разделяются на частые (≥1/100, но <1/10), нечастые (≥1/1 000, но <1/100) и редкие (≥1/10 000, но <1/1 000). Для дополнительных нежелательных реакций, выявленных только в процессе постмаркетинговых наблюдений, и для которых оценку частоты возникновения провести не представлялось возможным, указано «частота неизвестна».

Системно-органный класс	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Частота неизвестна**
Инфекции и инвазии			Кандидоз	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Анемия Тромбоцитемия	
Нарушения со стороны иммунной системы			Аллергические реакции	Гиперчувствительность
Нарушения метаболизма и питания		Повышение массы тела	Снижение массы тела Повышение аппетита Анорексия Гиперкалиемия Гипонатриемия	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

Системно-органный класс	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Частота неизвестна**
Психические нарушения	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 органа зрения			Конъюнктивит Сухость слизистой оболочки глаз Нарушение зрения	
Нарушения со стороны сердца			Тахикардия	
Нарушения со стороны сосудов		Мигрень Повышение артериального давления	Обморок Носовые кровотечения Венозная или артериальная тромбоэмболия*	
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота[1]	Боли в животе Рвота Гастрит Диарея Метеоризм Диспепсия	Вздутие живота Запор Сухость во рту	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Боли в правом подреберье	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Акне Сыпь Зуд	Алопеция Гипертрихоз Экзема Сухость кожи Контактный дерматит Акнеформный дерматоз	Многоформная эритема
Нарушения со стороны мышечной,		Боль в спине Боль в конечностях		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
скелетной и соединительной ткани		Судороги мышц		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Боль в молочных железах[1] Болезненность молочных желез Ациклические кровянистые выделения/кровотечения из влагалища[1] Кровотечения из половых путей неуточненного генеза Отсутствие менструальноподобного кровотечения	Боль в области малого таза «Приливы» Фиброзно-кистозная мастопатия Кандидозный вульвовагинит Выделения из влагалища Обильное менструальноподобное кровотечение Скудные менструальноподобные кровянистые выделения Редкие менструальноподобные кровотечения Болезненное менструальноподобное кровотечение Сухость слизистой влагалища Патологический результат теста по Папаниколау	Гиперплазия молочных желез Полип шейки матки Киста яичника Атрофия эндометрия	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Астения Повышенное потоотделение Отеки генерализованные или периферические	Недомогание	

Нежелательные явления были классифицированы с использованием словаря MedDRA (Медицинский Словарь Регуляторной Деятельности). 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

* - 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 разделы 4.3. и 4.4.

Описание отдельных нежелательных реакций:

Ниже перечислены нежелательные реакции с очень редкой частотой возникновения или с отсроченными симптомами, которые, как полагают, могут быть связаны с приемом препаратов из группы КОК (см. также 4.3. и 4.4.).

Опухоли

- 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 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 отёком прием эстрогенов может вызывать или усугублять его симптомы
- Нарушения функции печени
- Изменения толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность
- Болезнь Крона, язвенный колит
- Хлоазма

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

- Гиперчувствительность (включая такие симптомы как сыпь, крапивница)

Взаимодействие

Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими лекарственными препаратами (индукторами ферментов) может привести к «прорывным» кровотечениям и/или снижению контрацептивной эффективности (см. раздел 4.5).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7-499-578-02-30; Горячая линия: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: + 7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

http://www.ndda.kz

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375-17-231-85-14

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

http://www.rceth.by

Республика Армения

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»

Телефон: (+374 10) 23 16 82; Горячая линия: (+374 10) 20 05 05

Электронная почта: admin@pharm.am

http://pharm.am

4.9. Передозировка

О случаях передозировки препарата Джес Плюс не сообщалось.

Симптомы

При передозировке могут отмечаться следующие симптомы: тошнота, рвота и кровотечение «отмены». Последнее может возникать у девочек, не достигших возраста менархе, при приеме препарата по неосторожности.

Лечение

Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

Кальция левомефолат и его метаболиты идентичны фолатам, входящим в состав натуральных пищевых продуктов, ежедневное потребление которых не наносит вреда организму. Прием кальция левомефолата в дозе 17 мг/день (доза в 37 раз выше содержащейся в 1 таблетке препарата Джес Плюс) в течение до 12 недель хорошо переносился пациентками.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: половые гормоны и модуляторы функции половых органов; гормональные контрацептивы системного действия; гестагены и эстрогены, фиксированные комбинации.

Код АТХ: G03AA12

Препарат Джес Плюс − низкодозированный монофазный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат, состоящий из таблеток, содержащих гормоны и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

кальция левомефолат, и вспомогательных таблеток, содержащих только кальция левомефолат.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Контрацептивный эффект комбинированных пероральных контрацептивных препаратов (КОК) основан на взаимодействии различных факторов, наиболее важными из которых являются подавление овуляции, повышение вязкости секрета шейки матки и изменения в эндометрии.

У женщин, принимающих КОК, менструальный цикл становится более регулярным, уменьшаются болезненность, интенсивность и продолжительность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск развития железодефицитной анемии. Имеются также данные о снижении риска развития рака эндометрия и яичников.

Дроспиренон, входящий в состав препарата Джес Плюс, обладает антиминералокортикоидной активностью и способствует предупреждению гормонозависимой задержки жидкости, что может проявляться в снижении массы тела и уменьшении вероятности появления периферических отеков, что обеспечивает хорошую переносимость препарата. Дроспиренон оказывает положительное воздействие на предменструальный синдром. В сочетании с этинилэстрадиолом дроспиренон демонстрирует благоприятный эффект на липидный профиль, характеризующийся повышением липопротеинов высокой плотности. Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению угрей (акне), жирности кожи и волос (себореи). Эти особенности дроспиренона следует учитывать при выборе контрацептива женщинам с гормонозависимой задержкой жидкости, а также женщинам с акне и себореей. Дроспиренон не обладает андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью. Все это в сочетании с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием обеспечивает дроспиренону биохимический и фармакологический профиль, сходный с естественным прогестероном. При правильном применении препарата индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении препарата индекс Перля может возрастать.

Кислотная форма кальция левомефолата по своей структуре идентична естественному L-5-метилтетрагидрофолату (L-5-метил-ТГФ), основной фолатной форме, содержащейся в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

пище. Средняя концентрация L-5-метилтетрагидрофолата в плазме крови людей, не использующих пищу, обогащенную фолиевой кислотой, составляет около 15 нмоль/л.

Левомефолат, в отличие от фолиевой кислоты, является биологически активной формой фолата, благодаря чему он усваивается лучше, чем фолиевая кислота. Дефицит фолатов коррелирует с повышенным риском развития дефектов нервной трубки плода. Прием левомефолата кальция рекомендован женщинам до беременности для удовлетворения повышенной потребности в фолатах на ранних стадиях беременности. Для достижения оптимального уровня фолатов может потребоваться несколько недель.

5.2. Фармакокинетические свойства

Дроспиренон

Абсорбция

При приеме внутрь дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. После однократного приёма максимальная концентрация (C_{max}) дроспиренона в плазме крови, равная 38 нг/мл, достигается через 1–2 часа. Прием пищи не влияет на биодоступность, которая колеблется в диапазоне от 76 до 85%.

Распределение

После перорального приема наблюдается двухфазное снижение концентрации дроспиренона в плазме крови с периодами полувыведения соответственно 1,6±0,7 часа и 27,0±7,5 часа. Дроспиренон связывается с альбумином плазмы крови и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Лишь 3–5% от общей концентрации вещества в плазме крови присутствует в качестве свободного гормона. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона белками плазмы крови. Средний кажущийся объем распределения составляет 3,7±1,2 л/кг.

Биотрансформация

После перорального приема дроспиренон интенсивно метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме крови представлены кислотными формами дроспиренона. Дроспиренон также является субстратом для окислительного метаболизма, катализируемого изоферментом CYP 3A4.

Элиминация

Скорость метаболического клиренса дроспиренона в плазме крови составляет 1,5±0,2 мл/мин/кг. В неизмененном виде дроспиренон экскретируется только в следовых количествах. Метаболиты дроспиренона экскретируются через желудочно-кишечный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

тракт и почками в соотношении примерно 1,2:1,4. Период полувыведения метаболитов дроспиренона составляет около 40 часов.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Во время первого курсового применения препарата равновесное состояние дроспиренона с концентрацией в плазме крови около 70 нг/мл достигается через 8 дней после начала приема препарата. Отмечалось повышение концентрации дроспиренона в плазме крови примерно в 2–3 раза (за счет кумуляции), что обуславливалось соотношением периода полувыведения в терминальной фазе и интервала дозирования. Дальнейшее увеличение концентрации дроспиренона в плазме крови отмечается через 1–6 курсов применения препарата, после чего увеличения концентрации не наблюдается.

Почечная недостаточность

Исследования показали, что концентрация дроспиренона в плазме крови женщин с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина (КК) - 50–80 мл/мин) при достижении равновесного состояния и у женщин с нормальной функцией почек (КК - более 80 мл/мин) сопоставимы. Тем не менее, у женщин с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК - 30–50 мл/мин) средняя концентрация дроспиренона в плазме крови была на 37% выше, чем у пациенток с нормальной функцией почек. Не отмечено изменения концентрации калия в плазме крови при применении дроспиренона.

Фармакокинетика дроспиренона не изучалась у пациенток с почечной недостаточностью тяжелой степени.

Печеночная недостаточность

У женщин с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) сопоставима с соответствующим показателем у здоровых женщин с близкими значениями C_{max} в фазах абсорбции и распределения. $T_{1/2}$ дроспиренона у больных с печеночной недостаточностью средней степени тяжести оказался в 1,8 раз выше, чем у здоровых добровольцев с нормальной функцией печени.

У больных с печеночной недостаточностью средней степени тяжести отмечено снижение клиренса дроспиренона около 50% по сравнению с женщинами с нормальной функцией печени, при этом не отмечено различий в концентрации калия в плазме крови в изучаемых группах. Не отмечено изменений концентрации калия даже в случае сочетания факторов, предрасполагающих к его повышению (сопутствующий сахарный диабет или лечение спиронолактоном).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

Фармакокинетика дроспиренона не изучалась у пациенток с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

Этническая принадлежность

Не установлено влияния этнической принадлежности (исследование проведено на когортах женщин европеоидной расы и японок) на параметры фармакокинетики дроспиренона и этинилэстрадиола.

Этинилэстрадиол

Абсорбция

После приёма внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. C_{max} - около 33 пг/мл, достигается в течение 1–2 часов после однократного приема внутрь. 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 испытуемых подобных изменений не отмечалось.

Распределение

Концентрация этинилэстрадиола в плазме крови снижается двухфазно, период полувыведения этинилэстрадиола во второй фазе составляет около 24 часов. Этинилэстрадиол неспецифически, но прочно связывается с альбумином плазмы крови (около 98,5%) и индуцирует повышение концентрации в плазме ГСПГ. Предполагаемый объем распределения составляет около 5 л/кг.

Биотрансформация

Этинилэстрадиол подвергается значительному первичному метаболизму в кишечнике и печени. Этинилэстрадиол и его окислительные метаболиты первично конъюгированы с глюкуронидами или сульфатом. Скорость метаболического клиренса этинилэстрадиола составляет около 5 мл/мин/кг.

Элиминация

Этинилэстрадиол практически не выводится в неизмененном виде. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и через кишечник в соотношении 4:6. Период полувыведения метаболитов составляет примерно 24 ч.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Равновесная концентрация достигается во второй половине цикла приема препарата, концентрация этинилэстрадиола в плазме крови увеличивается примерно в 1,4–2,1 раза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

Кальция левомефолат

Абсорбция

После приема внутрь кальция левомефолат быстро абсорбируется и включается в пул фолатов организма. После однократного приема внутрь 0,451 мг кальция левомефолата через 0,5–1,5 часа C_{max} становится на 50 нмоль/л выше исходной концентрации.

Распределение

Фармакокинетика фолатов имеет двухфазный характер: определяются пул фолатов с быстрым и с медленным метаболизмом. Пул с быстрым метаболизмом, вероятно, представляют вновь поступившие в организм фолаты, что согласуется с $T_{1/2}$ кальция левомефолата, который составляет около 4-5 часов после его однократного приема внутрь в дозе 0,451 мг. Пул с медленным метаболизмом отражает превращение полиглутамата фолата, $T_{1/2}$ которого составляет около 100 дней. Поступающие извне фолаты и фолаты, проходящие кишечно-печеночный цикл, обеспечивают поддержание постоянной концентрации L-5-метил-ТГФ в организме.

L-5-метил-ТГФ представляет основную форму существования фолатов в организме, в которой они доставляются к периферическим тканям для участия в клеточном фолатном метаболизме.

Биотрансформация

L-5-метил-ТГФ представляет основную фолатную транспортируемую форму в плазме крови. При сравнении 0,451 мг кальция левомефолата и 0,4 мг фолиевой кислоты были установлены сходные механизмы метаболизма и для других значимых фолатов. Коферменты фолатов вовлечены в 3 основные сопряженные цикла метаболизма в цитоплазме клеток. Эти циклы необходимы для синтеза тимидина и пуринов, предшественников дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновой (РНК) кислот, а также для синтеза метионина из гомоцистеина и превращения серина в глицин.

Элиминация

L-5-метил-ТГФ выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов, а также через желудочно-кишечный тракт.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Равновесное состояние L-5-метил-ТГФ в плазме крови после приема внутрь 0,451 мг кальция левомефолата достигается через 8–16 недель и зависит от его исходной концентрации. В эритроцитах равновесная концентрация достигается в более поздние сроки из-за продолжительности жизни эритроцитов, которая составляет около 120 дней.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Таблетки с комбинацией действующих веществ

лактозы моногидрат

целлюлоза микрокристаллическая

кроскармеллоза натрия

гипролоза (5 сР)

магния стеарат

Пленочная оболочка:

лак розовый или (альтернативно):

гипромеллоза (5 сР)

макрогол-6000

тальк

титана диоксид Е 171

краситель железа оксид красный Е 172

Вспомогательные витаминные таблетки

лактозы моногидрат

целлюлоза микрокристаллическая

кроскармеллоза натрия

гипролоза (5 сР)

магния стеарат

Пленочная оболочка:

лак светло-оранжевый или (альтернативно):

гипромеллоза (5 сР)

макрогол-6000

тальк

титана диоксид Е 171

краситель железа оксид желтый Е 172

краситель железа оксид красный Е 172

6.2. Несовместимость

Не применимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 24 таблетки с комбинацией действующих веществ и 4 вспомогательные витаминные таблетки помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер) из многослойного материала – PVC-PE-EVOH-PE-PCTFE и запечатывают фольгой алюминиевой. По 1 блистеру (набору) вклеивают непосредственно в картонную книжку-раскладушку. По 1 или 3 книжки-раскладушки с вклеенным блоком самоклеящихся наклеек для оформления календаря приема вместе с листком-вкладышем запечатывают в прозрачную пленку. На пленку наносится упаковочный стикер.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Не применимо.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Леверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373 Leverkusen, Germany

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации:

АО «БАЙЕР»

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2

тел.: +7 (495) 231 12 00

www.bayer.ru

В Республике Казахстан:

ТОО «Байер КАЗ»

050057 Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 15, офис 301

тел. +7 727 258 80 40

факс: +7 727 258 80 39

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.05.2023 № 9507
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

e-mail: kz.claims@bayer.com

www.bayer.ru

В Республике Беларусь:

ООО «Байер ВР»

220089, г. Минск, пр. Дзержинского 57, помещение 54

Тел.: +375 17 239 -54-20

www.bayer.ru

Республика Армения

ООО ‘’ЭМ ДЖИ ЭФ Груп”, агент Байер АГ

0033 г. Ереван, ул. Баграмяна 59

www.bayer.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Джес Плюс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.