

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Джаз 0,02 mg/3 mg филмирани таблетки

Yaz 0,02 mg/3 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20090172
Разрешение №	62974 / 12-07-2023
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

24 светло розови филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,020 mg етинилестрадиол (*ethinylestradiol*) (като бетадексов клатрат) (*betadex clathrate*) и 3 mg дроспиренон (*drospirenone*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: лактоза 46 mg (като лактоза монохидрат 48,18 mg).

4 бели филмирани плацебо таблетки:

Таблетката не съдържа активни вещества.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: лактоза 22 mg (като лактоза монохидрат 23,21 mg).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Активните таблетки са светло розови, кръгли, с изпъкнали повърхности, от едната страна маркирани с буквите "DS" в правилен шестоъгълник.

Плацебо таблетките са бели, кръгли, с изпъкнали повърхности, от едната страна маркирани с буквите "DP" в правилен шестоъгълник.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Перорална контрацепция.

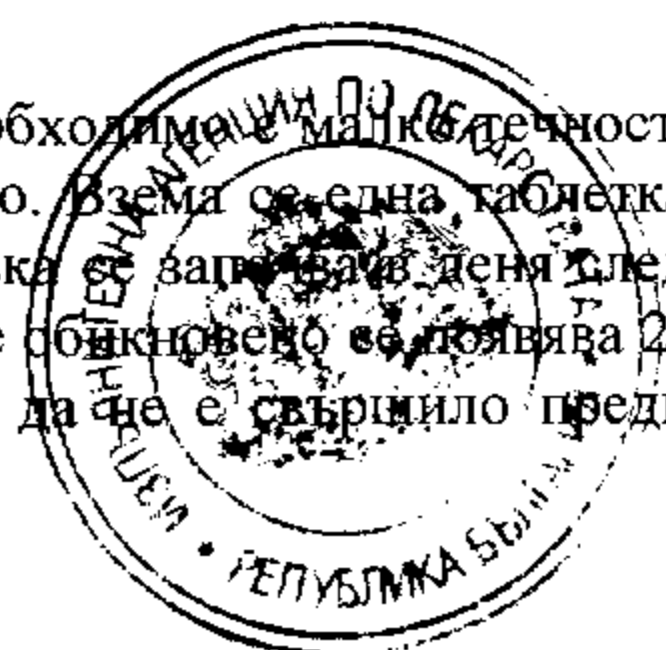
При вземане на решение за предписване на Джаз трябва да се имат предвид настоящите рискови фактори на отделната жена, особено тези за венозна тромбоемболия (ВТЕ) и това какъв е рискът от ВТЕ при Джаз в сравнение с този при други комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Как да се приема Джаз

Таблетките трябва да се вземат всеки ден по едно и също време, ако е необходимо малко количество, по реда указан върху блистера. Вземането на таблетките е последователно. Взема се една таблетка дневно в продължение на 28 последователни дни. Всяка следваща опаковка се започва след вземане на последната таблетка от предходната опаковка. Отпадно кървене обикновено се появява 2-3 дни след започване на плацебо таблетките (последна редица) и може да не е свършило преди започване на следващата опаковка.



Как се започва приема на Джаз

- Без предходно хормонално контрацептивно приложение (през миналия месец)

Приемът на таблетките трябва да започне в Ден 1-ви от естествения месечен цикъл на жената (т.е. първия ден от нейното менструално кървене).

- Преминаване от комбиниран перорален контрацептив (комбиниран (пер)орален контрацептив (КОК), вагинален пръстен или трансдермален пластир)

Жената трябва да започне приемането на Джаз в деня след приемането на последната активна таблетка (последната таблетка съдържащо активно вещество) на вземания преди това КОК, но не по-късно от деня след обичайния интервал без прием на таблетка или интервал с вземане на плацебо таблетки от предишния КОК. Ако е използвала вагинален пръстен или трансдермален пластир, жената трябва да започне да приема Джаз в деня на свалянето им, но не по-късно от деня, в който е трябвало да се прави следващата апликация.

- Преминаване от метод само на прогестоген (хапче само с прогестоген, инжекция, имплант) или от вътрематочна система освобождаваща прогестоген (ВМС)

Жената може да премине в който и да е ден от хапче съдържащо само прогестоген (от имплант или ВМС в деня на отстраняването ѝ, от инжекционна форма, когато трябва да се прави следващата инжекция), но при всички тези случаи би следвало да използва допълнително бариерен метод през първите 7 дни от приемането на таблетките.

- След аборт в първите три месеца на бременността

Жената може да започне незабавно. Когато прави това, тя не се нуждае от допълнителни противозачатъчни мерки.

- След раждане или аборт във второто тримесечие на бременността

Жените трябва да бъдат инструктирани да започнат приемането в периода от 21 до 28 ден след раждането или аборт през второто тримесечие на бременността. Когато започне по-късно, жената следва да бъде инструктирана да прилага допълнително бариерен метод през първите 7 дни. Ако, обаче, междувременно е имала полов контакт, трябва да се изключи бременност преди започване приложението на КОК или жената трябва да изчака своя първи менструален цикъл.

За кърмачки, вж. точка 4.6.

Поведение при пропуснати таблетки

Плацебо таблетките от последната (4-та) редица от блистера, могат да бъдат игнорирани. В същото време, те трябва да бъдат изхвърлени, за да се избегне по невнимание удължаване на периода на приемане на плацебо таблетки. Следният съвет се отнася само за **пропуснати активни таблетки**:



Ако пациентката е закъсняла с приема на следващата таблетка с по-малко от 24 часа, контрацептивната защита не е намалена. Жената трябва да вземе таблетката веднага щом си спомни и да продължи приема на следващите таблетки в обичайното време.

Ако е закъсняла повече от 24 часа, контрацептивната защита може да отслабне. В такъв случай поведението спрямо пропуснатите таблетки се ръководи от следните две основни правила:

1. препоръчваният интервал за прием на плацебо таблетки е 4 дни, приемът на таблетки не трябва да се прекратява за повече от 7 дни
2. необходим е 7 дневен непрекъснат прием на таблетки за потискане на хипоталамо-хипофизарно-овариалната ос.

Следователно, за всекидневната практика могат да бъдат дадени следните съвети:

- Дни 1 – 7

Пациентката трябва да приеме пропуснатата таблетка веднага щом си спомни, дори това да означава прием на две таблетки едновременно. Следващите таблетки се приемат в обичайното време. Необходимо е използването на допълнителни бариерни методи като презерватив в следващите 7 дни. В случай на полов контакт в предишните 7 дни не може да се изключи евентуална бременност. Колкото повече таблетки са пропуснати и колкото по-близо са те до фазата с плацебо таблетки, толкова по-голям е рискът от бременност.

- Дни 8 – 14

Пациентката трябва да приеме пропуснатата таблетка веднага щом си спомни, дори това да означава прием на две таблетки едновременно. Следващите таблетки се приемат в обичайното време. При условие, че жената е приемала таблетките правилно през периода от 7 дни преди първата пропусната таблетка, не се налага употреба на допълнителни контрацептивни методи. Ако обаче, тя е пропуснала повече от 1 таблетка, жената трябва да бъде посъветвана да използва допълнителни предпазни мерки в продължение на 7 дни.

- Дни 15 – 24

Съществува риск от намаляване на надежността, поради предстоящата фаза на плацебо таблетки. Въпреки това, чрез адаптиране на схемата на приема може все още да се предотврати намалената контрацептивна защита. При спазване на едно от следните две правила не е необходима употребата на допълнителни контрацептивни мерки, ако през всичките 7 дни преди първата пропусната таблетка, жената е приела правилно всички таблетки. В противен случай, пациентката трябва да бъде посъветвана да спазва първото правило и същевременно да използва и допълнителни предпазни мерки в следващите 7 дни.

1. Пациентката трябва да вземе последната пропусната таблетка веднага щом си спомни, дори това да означава да вземе 2 таблетки едновременно. След това приемът трябва да продължи в обичайното време, докато използва всички активни таблетки. 4-те плацебо таблетки от последната редица трябва да се игнорират. Следващата опаковка трябва да бъде започната веднага. Малко вероятно е пациентката да получи отпадно кървене, докато не свърши частта с активните таблетки от втората опаковка, но може да се появи зацапване или пробивно кървене в дните, в които приема таблетките.
2. Жената също така може да бъде посъветвана да преустанови приемането на активни таблетки от текущата блистерна опаковка. Тогава тя трябва да взема плацебо таблетки от последната редица в продължение на не повече от 4 дни, включително дните, в които е пропуснала таблетки, и след това да продължи със следващата блистерна опаковка.

Ако жената пропусне таблетки и след това не получи отпадно кървене, когато взема плацебо таблетки, трябва да се има пред вид, че съществува възможност за забременяване.



Съвет в случай на стомашно-чревни нарушения

В случай на тежки стомашно-чревни нарушения (напр. повръщане или диария), абсорбцията може да не е пълна и трябва да се вземат допълнителни контрацептивни мерки. Ако се появи повръщане до 3-4 часа след приема на таблетка, трябва колкото е възможно по-скоро да се вземе нова (заместваща) таблетка. Новата таблетка трябва да се вземе до 24 часа след обичайното време за вземане на таблетка, ако това е възможно. Ако са минали повече от 24 часа, трябва да се следва съветът за пропуснати таблетки, така както е даден в точка 4.2 „Поведение при пропуснати таблетки“. Ако жената не желае да промени своята обичайна схема на приемане на таблетки, тя трябва да вземе допълнителни таблетки от друга блистерна опаковка.

Как да се отложи отпадното кървене

За да се отложи във времето менструалният цикъл на жената, трябва да се продължи с друга блистерна опаковка Джаз без да се приемат плацебо таблетките от настоящата опаковка. Удължението може да бъде толкова дълго, колкото желаете до края на втората опаковка. По време на удължаването жената може да получи пробивно кървене или зацапване. Редовният прием на Джаз се възстановява след фазата с плацебо таблетките.

За преместване на цикъла в друг ден от седмицата, различен от използвания от жената при настоящата схема, тя може да бъде посъветвана да съкрати предстоящия интервал без прием на таблетки с толкова дни, колкото желае. Колкото по-къс е интервалът, толкова по-голям е рискът тя да не получи отпадно кървене, а да има пробивно кървене или зацапване по време на приема на следващата опаковка (точно както при забавяне появата на менструален цикъл).

Допълнителна информация за специални популации

Педиатрична популация

Джаз е показан за приложение само след менархе.

Старческа възраст

Джаз не е показан за приложение след менопауза.

Пациенти с чернодробно увреждане

Джаз е противопоказан при жени с тежки чернодробни заболявания. Вижте също точки 4.3 и 5.2.

Пациенти с бъбречно увреждане

Джаз е противопоказан при жени с тежка бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност. Вижте също точки 4.3 и 5.2.

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Комбинираните хормонални контрацептиви (КХК) не трябва да се използват при следните състояния. Ако някое от тези състояния се появи за първи път при прилагане на КХК, приемането на лекарствения продукт трябва незабавно да бъде преустановено.

- Наличие на или риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ)
 - Венозна тромбоемболия – настояща ВТЕ (на антикоагуланти) или анамнез за ВТЕ (напр. дълбока венозна тромбоза [ДВТ] или белодробна емболия [БЕ])



- Известно наследствено или придобито предразположение към венозна тромбоемболия, като резистентност към активиран протеин С (APC) (включително фактор V на Leiden), дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S
- Голяма хирургична намеса с продължителна имобилизация (вж. точка 4.4)
- Висок риск за венозна тромбоемболия вследствие на наличие на множество рискови фактори (вж. точка 4.4)
- **Наличие на или риск от артериална тромбоемболия (АТЕ)**
 - Артериална тромбоемболия – настояща артериална тромбоемболия, анамнеза за артериална тромбоемболия (напр. инфаркт на миокарда) или продромално състояние (напр. стенокардия)
 - Мозъчно-съдова болест – настоящ инсулт, анамнеза за инсулт или продромално състояние (напр. преходна исхемична атака, ПИА)
 - Известно наследствено или придобито предразположение към артериална тромбоемболия, като хиперхомоцистеинемия и антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, лупусен антикоагулант).
 - Анамнеза за мигрена с фокални неврологични симптоми.
 - Висок риск от артериална тромбоемболия вследствие на множество рискови фактори (вж. точка 4.4) или на наличието на един сериозен рисков фактор, като например:
 - захарен диабет със съдови симптоми
 - тежка хипертония
 - тежка дислипотеинемия
- Съществуващо или анамнестично тежко чернодробно заболяване при положение, че чернодробните функционални стойности не са се върнали към норма
- Тежка бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност
- Съществуващи или анамнестични чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени)
- Доказано или суспектно злокачествено заболяване повлияно от полови хормони (например на гениталиите или гърдите)
- Недиагностицирано вагинално кървене
- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

Употребата на Джаз (етинилестрадиол 0,02 mg и дроспиренон 3 mg) филмирани таблетки е противопоказана едновременно с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, лекарствени продукти, съдържащи глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5).

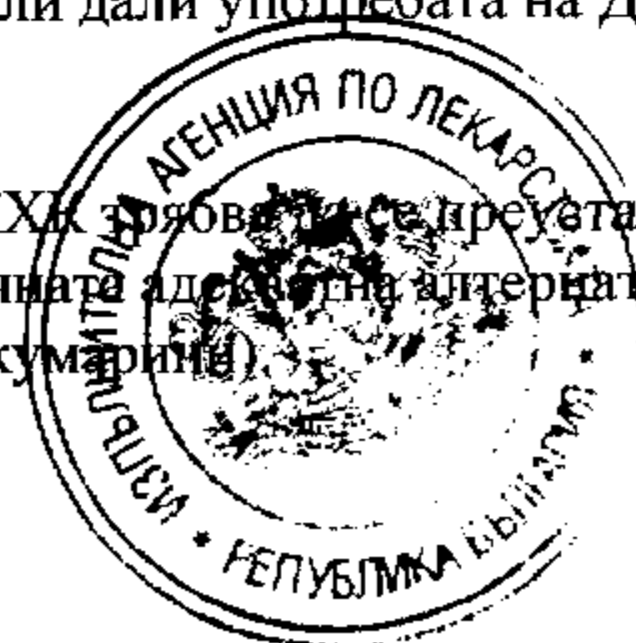
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Ако е налично някое от споменатите по-долу състояния или рискови фактори, трябва да се обсъди с жената дали Джаз е подходящ.

В случай на влошаване или първа поява на някое от тези състояния или рискови фактори, жената трябва да бъде посъветвана да се свърже със своя лекар, за да се определи дали употребата на Джаз трябва да се прекрати.

В случай на подозирана или потвърдена ВТЕ или АТЕ, употребата на КХД трябва да се преустанови. В случай че е започната терапия с антикоагуланти, трябва да бъде започната адекватна алтернативна контрацепция, поради тератогенността на антикоагулантната терапия (кумарини).



- Циркулаторни нарушения

Риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ)

Употребата на всеки комбиниран хормонален контрацептив (КХК) повишава риска от венозна тромбоемболия (ВТЕ) в сравнение с този при лицата, които не употребяват КХК. **Продукти, които съдържат левоноргестрел, норгестимат или норетистерон, са свързани с най-ниския риск от ВТЕ. Други продукти, като Джаз могат да носят до два пъти по-голям риск. Решението за употреба на всеки продукт, различен от някой от тези с най-нисък риск от ВТЕ, трябва да се взема само след обсъждане с жената, за да се гарантира, че тя разбира риска от ВТЕ при Джаз, как нейните настоящи рискови фактори влияят върху този риск и това, че рискът от ВТЕ е най-висок в първата година на употреба. Има също известни данни, че рискът се увеличава, когато приемът на КХК започне отново след прекъсване на употреба от 4 седмици или повече.**

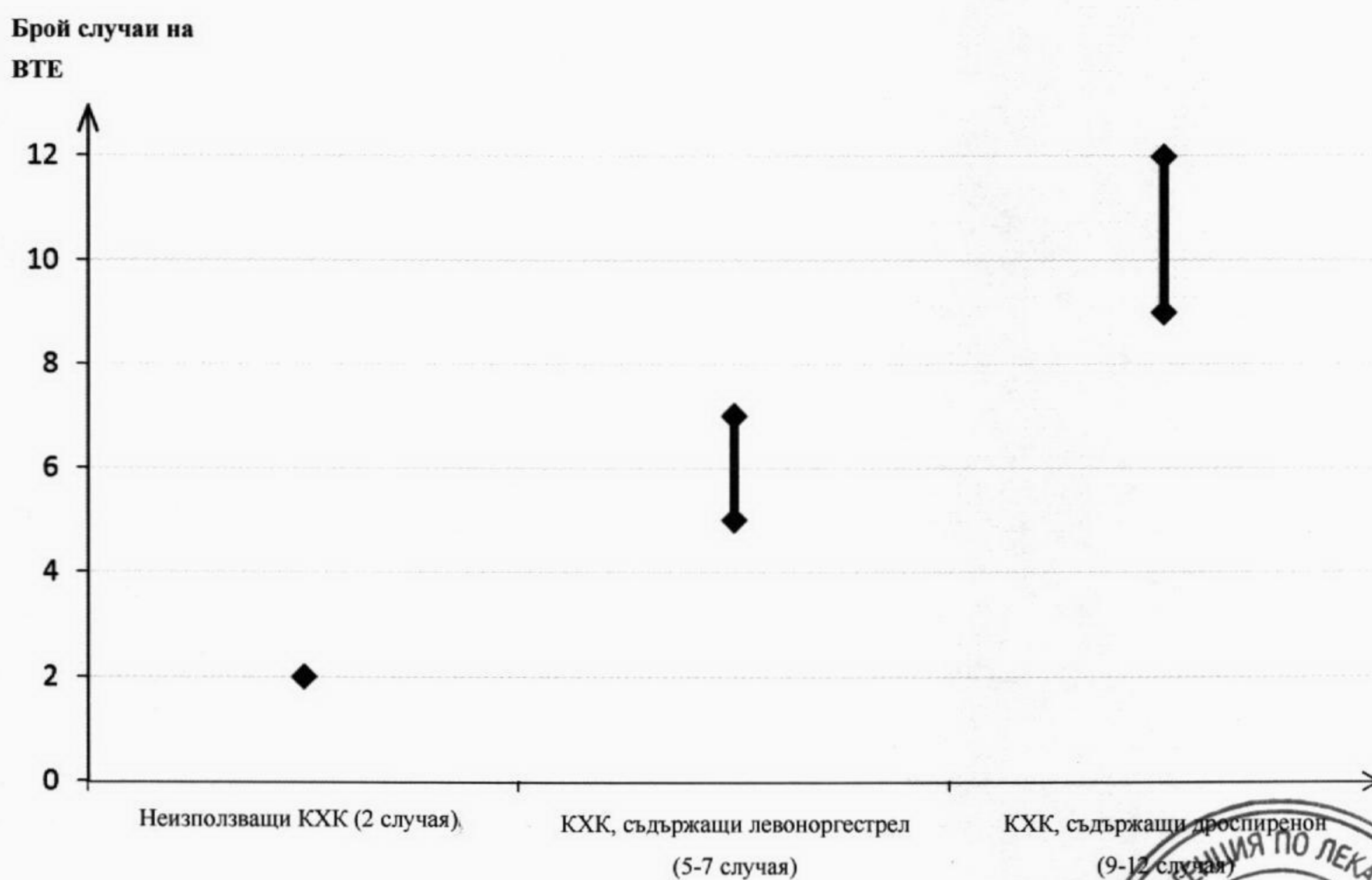
При жени, които не използват КХК и не са бременни, около 2 от 10 000 ще развият ВТЕ за период от една година. Въпреки това, при всяка отделна жена рискът може да бъде далеч по-висок, в зависимост от нейните съществуващи рискови фактори (вж. по-долу).

Изчислено е,¹ че от 10 000 жени, които използват КХК, съдържащи [прогестоген], между 9 и 12 жени ще развият ВТЕ в рамките на една година; това е сравнимо с около 6² при жени, които използват КХК, съдържащи левоноргестрел.

И в двата случая, броят на случаите на ВТЕ годишно е по-малък от броя, очакван при жени по време на бременност или в следродилния период.

ВТЕ може да бъде фатален в 1-2% от случаите.

Брой случаи на ВТЕ на 10 000 жени в рамките на една година



¹ Тези случаи са били изчислени от общия брой данни от епидемиологични проучвания, като се използва относителен риск за различните продукти, сравнени с КХК, съдържащи левоноргестрел.

² Средна точка в интервал от 5 - 7 на 10 000 жени, въз основа на относителен риск за КХК, съдържащи левоноргестрел, спрямо жени, които не използват КХК, от приблизително 2,3 до 3,6



Има изключително редки съобщения за тромбоза в други кръвоносни съдове, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни или ретинални вени и артерии, при жени, използващи КХК.

Рискови фактори за ВТЕ

Рискът от венозни тромбоемболични усложнения при жени, използващи КХК, може съществено да се увеличи при жена с допълнителни рискови фактори, особено ако има множество рискови фактори (вж. таблицата).

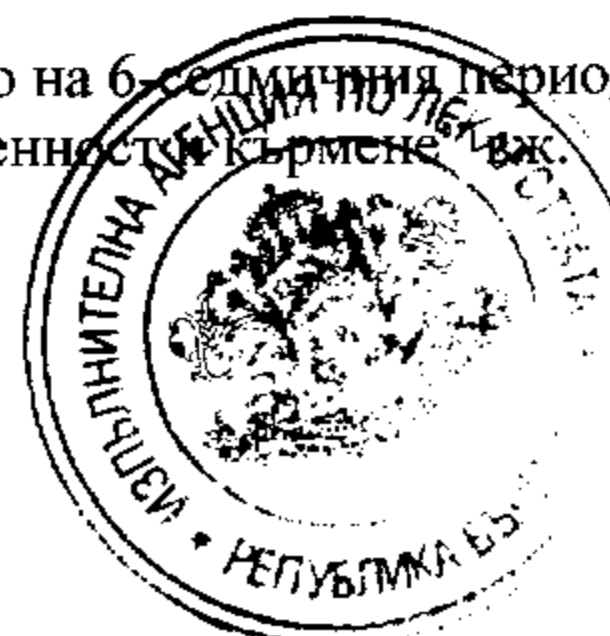
Джаз е противопоказан, ако дадена жена има множество рискови фактори, които я излагат на висок риск от венозна тромбоемболия (вж. точка 4.3). Ако дадена жена има повече от един рисков фактор, възможно е увеличението на риска да е по-голямо от сумата на отделните фактори – в този случай общият риск от ВТЕ за нея трябва да се прецени. Ако съотношението полза/риск се счита за отрицателно, КХК не трябва да се предписват (вж. точка 4.3).

Таблица: Рискови фактори за ВТЕ

Рисков фактор	Коментар
Наднормено тегло (индекс на телесна маса над 30 kg/m ²)	Рискът значително се увеличава с повишаването на индекса на телесна маса (ВМІ). Особено важно е да се прецени, ако са налице и други рискови фактори.
Продължителна имобилизация, голяма хирургична намеса, всякаква хирургична намеса на краката или таза, неврохирургична намеса или голяма травма Забележка: временна имобилизация, включително пътуване със самолет >4 часа може също да бъде рисков фактор за ВТЕ, особено при жени с други рискови фактори	При тези условия е препоръчително употребата на пластир/хапче/пръстен да се прекрати (в случай на планова операция поне четири седмици по-рано) и приложението им да не започва отново до изтичане на две седмици след пълното раздвижване. Трябва да се използва друг метод за контрацепция, за да се избегне нежелана бременност. Трябва да се обмисли антитромботично лечение, ако употребата на Джаз не е прекратена предварително.
Наличие на фамилна анамнеза (венозна тромбоемболия при брат/сестра или родител, особено в сравнително млада възраст, напр. преди 50 години).	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се насочи за консултация със специалист преди да реши дали да използва КХК.
Други заболявания, свързани с ВТЕ	Рак, системен лупус еритематодес, хемолитичен уремичен синдром, хронична възпалителна болест на червата (болест на Crohn или улцерозен колит) и сърповидноклетъчна анемия
Напредваща възраст	Особено над 35 години

Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит в появата или прогресирането на венозна тромбоза.

Повишеният риск от тромбоемболия по време на бременност и особено на 6-седмичния период на пуерпериума трябва да се има предвид (за информация относно „Бременност и кърмене“ вж. точка 4.6).



Симптоми на ВТЕ (дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия)

В случай на симптоми, жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.

Симптомите на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) могат да включват:

- едностранен оток на крака и/или ходилото, или по продължение на вена в крака;
- болка или тежест в крака, която може да се усеща само при ставане или ходене,
- затопляне на засегнатия крак; зачервяване или промяна в цвета на кожата на крака.

Симптомите на белодробна емболия (БЕ) могат да включват:

- внезапна поява на необясним задух или учестено дишане;
- внезапна кашлица, която може да бъде свързана с хемоптиза;
- остра болка в гръдния кош;
- тежка замаяност или виене на свят;
- ускорен или неправилен сърдечен ритъм.

Някои от тези симптоми (напр. „задух“, „кашлица“) не са специфични и биха могли да бъдат погрешно интерпретирани като по-често срещани или не толкова тежки събития (напр. инфекции на дихателните пътища).

Други признаци на съдова оклузия могат да включват: внезапна болка, оток и леко посиняване на крайник.

Ако оклузията се получи в окото, симптомите могат да варират от неболезнено замъгляване на зрението, което може да прогресира до загуба на зрение. Понякога загубата на зрение може да се получи почти веднага.

Риск от артериална тромбоемболия (АТЕ)

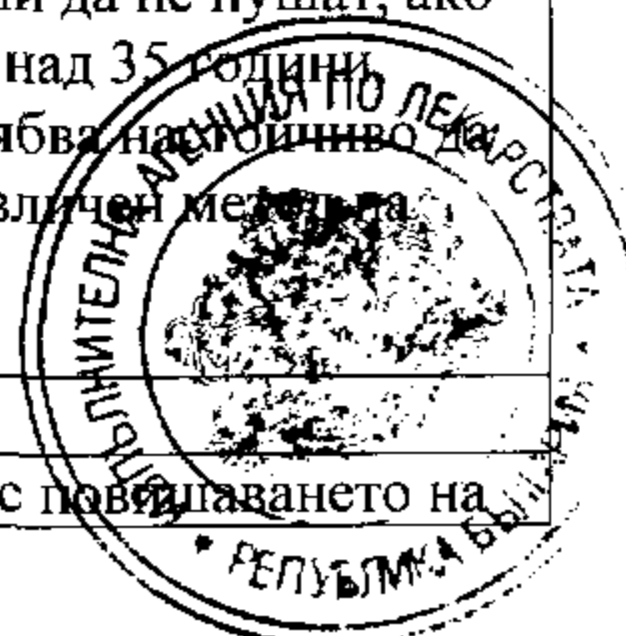
При епидемиологични проучвания е установена връзка между употребата на КХК и увеличен риск от артериална тромбоемболия (инфаркт на миокарда) или от мозъчно-съдов инцидент (напр. преходна исхемична атака, инсулт). Артериалните тромбоемболични събития могат да бъдат фатални.

Рискови фактори за АТЕ

Рискът от артериални тромбоемболични усложнения или от мозъчно-съдов инцидент при жени, приемащи КХК, е увеличен при жените, които имат рискови фактори (вж. таблицата). Дказ е противопоказан, ако дадена жена има един сериозен или множество рискови фактори за АТЕ, което я поставя във висок риск от артериална тромбоза (вж. точка 4.3). Ако дадена жена има повече от един рисков фактор, възможно е увеличението на риска да е по-голямо от сумата на индивидуалните фактори – в този случай трябва да се прецени общият риск за нея. Ако съотношението полза/риск се счита за отрицателно, КХК не трябва да се предписват (вж. точка 4.3).

Таблица: Рискови фактори за АТЕ

Рисков фактор	Коментар
Напредваща възраст	Особено над 35 години
Тютюнопушене	Жените трябва да бъдат съветвани да не пушат, ако желаят да използват КХК. Жени над 35 години, които продължават да пушат, трябва да бъдат съветвани да използват различен метод на контрацепция.
Хипертония	
Наднормено тегло (индекс на	Рискът значително се увеличава с повишаването на



телесна маса над 30 kg/m ²)	индекса на телесна маса (BMI). Особено важно при жени с допълнителни рискови фактори
Наличие на фамилна анамнеза (артериална тромбоемболия при брат/сестра или родител, особено в сравнително млада възраст, напр. под 50 години).	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се насочи за консултация със специалист, преди да реши дали да използва КХК.
Мигрена	Увеличаването на честотата или тежестта на мигренозните пристъпи по време на приемане на КХК (което може да е продромално състояние на мозъчно-съдов инцидент) може да стане причина за незабавно прекратяване на приема.
Други заболявания, свързани с нежелани съдови събития	Захарен диабет, хиперхомоцистеинемия, клапно сърдечно заболяване и предсърдно мъждене, дислиппротеинемия и системен лупус еритематодес.

Симптоми на АТЕ

В случай на симптоми, жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.

Симптомите на мозъчно-съдов инцидент могат да включват:

- внезапно изтръпване или слабост на лицето, ръцете или краката, особено от едната страна на тялото;
- внезапно затруднение при ходене, замаяност, загуба на равновесие или координация;
- внезапна обърканост, затруднен говор или затруднено разбиране;
- внезапно затруднено виждане с едното или и с двете очи;
- внезапно, тежко или продължително главоболие без известна причина;
- загуба на съзнание или припадък със или без гърч.

Преходните симптоми предполагат, че събитието е преходна исхемична атака (ПИА).

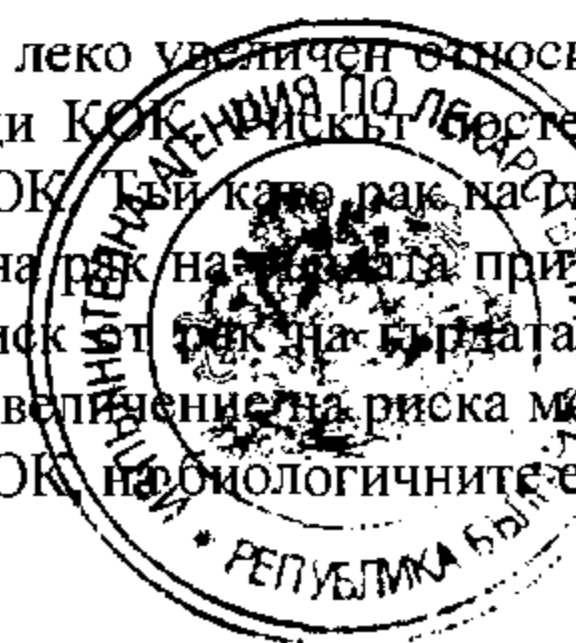
Симптомите на инфаркт на миокарда (ИМ) могат да включват:

- болка, дискомфорт, напрежение, тежест, усещане за стягане или тежест в гърдите, ръката или под гръдната кост;
- дискомфорт, разпространяващ се към гърба, челюстта, гърлото, ръката, стомаха;
- усещане за ситост, наличие на лошо храносмилане или задавяне;
- изпотяване, гадене, повръщане или замаяност;
- прекомерна слабост, безпокойство или задух;
- ускорен или неправилен сърдечен ритъм.

• Тумори

В някои епидемиологични проучвания има съобщения за повишен риск от цервикален карцином при продължително използване на КОК (> 5 години), но все още има противоречия за това, доколко подобен резултат допълва увреждащите ефекти на сексуалното поведение и други фактори, като човешкия папилома вирус (HPV).

Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че съществува леко увеличен относителен риск (RR = 1,24) за установяване рак на гърдата при жени, използващи КОК. Този като рак на гърдата се среща рядко при жени под 40 години, увеличени брой на диагноза на рак на гърдата при жени, използващи или употребявали КОК е малък в сравнение с общия риск от рак на гърдата. Тези проучвания не дават доказателство за причинна връзка. Наблюдаваното увеличение на риска може да се дължи на по-ранна диагноза на рак на гърдата при жени използващи КОК, на биологичните ефекти



на КОК или на комбинация от двете. Ракът на гърдата, диагностициран при употребяващите КОК, е в по-ранен стадий, отколкото този диагностициран при жени, които никога не са използвали КОК.

В редки случаи при употреба на КОК се наблюдават доброкачествени тумори на черния дроб, а в още по-редки случаи – злокачествени. В изолирани случаи, тези тумори са причинили животозастрашаващи интраабдоминални хеморагии. При диференциална диагноза трябва да се мисли за чернодробен тумор, когато при жени приемащи КОК се появят силни болки в горната коремна област, увеличение на черния дроб или признаци на интраабдоминална хеморагия.

При използване на високо дозови КОК (50 µg етинилестрадиол) рискът от ендометриален и овариален карцином спада. Остава да бъде потвърдено, дали това важи и за КОК с ниска доза.

- Други състояния

Прогестиновият компонент на Джаз е алдостеронов антагонист с калий-съхраняващи свойства. В повечето случаи не се очаква повишаване на нивата на калий. В клинично изпитване, обаче, при някои пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане и едновременно използване на калий-съхраняващи лекарства, нивата на серумния калий се покачват леко, но не сигнификантно, при приема на дроспиренон. Поради това е препоръчително да се проверява серумния калий през първия цикъл на лечение на пациенти с бъбречна недостатъчност и стойности на серумния калий преди лечението в горния референтен диапазон, и най-вече при едновременно използване на калий-съхраняващи лекарствени продукти. Вижте също точка 4.5.

Жени с хипертриглицеридемия или семейна анамнеза за такава, могат да бъдат с повишен риск от панкреатит, когато приемат КОК.

Въпреки че при много жени приемащи КОК се съобщава за случаи на леко повишение на стойностите на кръвното налягане, клинично значимо повишение се наблюдава рядко. Само в тези редки случаи е оправдано незабавно спиране на КОК. Ако при използване на КОК при предходна хипертония, постоянно повишени стойности на кръвното налягане или значимо повишение на кръвното налягане не се повлияват адекватно от антихипертензивно лечение, приемът на КОК трябва да бъде прекратен. В случаи на необходимост лечението с КОК може да бъде възобновено, ако бъдат достигнати нормотензивни стойности на кръвното налягане с антихипертензивна терапия.

Има съобщения за следните състояния, които се появяват или влошават както при бременност, така и при приемане на КОК, но доказателствата за връзка с прилагането на КОК са недостатъчни: жълтеница и/или пруритус свързани с холестаза; жлъчни камъни; порфирия; системен лупус еритематозус; хемолитичен уремичен синдром; хорея на Сиденхам; гестационен херпес; свързана с отосклероза загуба на слуха.

Екзогенните естрогени могат да предизвикат поява на наследствен и придобит ангиоедем или да влошат неговите симптоми.

При остри или хронични нарушения на чернодробната функция, може да се наложи прекратяване употребата на КОК, докато се нормализират чернодробните проби. Рецидив на холестатична жълтеница и/или свързан с холестаза пруритус, които за пръв път са се появили по време на бременност или при предишна употреба на полови хормони, също налагат да се прекрати употребата на КОК.

Макар че КОК могат да повлияят върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма доказателства, че е необходимо да се променя лечебната схема при диабетици, които използват ниско дозови КОК (съдържащи < 0,05 mg етинилестрадиол). Жените с диабет, обаче, трябва да са под непрекъснато наблюдение, особено в началния стадий на лечение с инсулин.

При употреба на КОК се съобщава за влошаване на епилепсия, на болест на Крепelin и Вилебрангелов синдром.



Добре известни нежелани реакции при употребата на хормонални контрацептиви са депресивно настроение и депресия (вж. точка 4.8). Депресията може да бъде сериозна и е добре известен рисков фактор за суицидно поведение и самоубийство. Жените трябва да бъдат съветвани да се свържат с лекаря си в случай на промени в настроението и депресивни симптоми, включително и скоро след започване на лечението.

Понякога може да се появи хлоазма, най-вече при жените, които са имали хлоазма по време на бременност. Жените с предразположение към хлоазма трябва да избягват излагане на слънце или ултравиолетово облъчване, докато приемат КОК.

Всяка светло розова филмирана таблетка съдържа 46 mg лактоза в една таблетка, а всяка бяла филмирана таблетка съдържа 22 mg. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, които са на диета без прием на лактоза, трябва да имат предвид това количество.

Медицински преглед/консултация

Преди започване или подновяване на приема на Джаз трябва да се снесе пълна анамнеза (включително фамилна анамнеза) и трябва да се изключи бременност. Трябва да се измери кръвното налягане и да се направи физикален преглед, ръководен от противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията (вж. точка 4.4). Важно е вниманието на жената да се насочи към информацията за венозна и артериална тромбоза, включително риска при Джаз, сравнен с този при другите КХК, симптомите на ВТЕ и АТЕ, известните рискови фактори и какво да се прави в случай на съмнение за тромбоза.

Жената трябва също да бъде инструктирана внимателно да прочете листовката за потребителя и да се придържа към дадените съвети. Честотата и естеството на прегледите трябва да се основават на установените практически указания и да се адаптират за всяка отделна жена.

Жените трябва да се информират, че хормоналните контрацептиви не предпазват от HIV инфекции (СПИН) и други болести, предавани по полов път.

Намалена ефикасност

Ефикасността на КОК може да бъде намалена, например, при пропускане на таблетки (вж. точка 4.2), стомашно-чревни нарушения по време на приема на активните таблетки (вж. точка 4.2) или съпровождащо лечение (вж. точка 4.5).

Влошен контрол на месечния цикъл

При използване на всеки КОК може да се появи ациклично кървене (зацапване или пробивно кървене), особено по време на първите месеци на употреба. Следователно, преценката на всяко ациклично кървене е от значение само след адаптационния период от около три цикъла.

В случай, че ацикличното кървене персистира или се появява след редовни цикли, трябва да се изключи нехормонална причина и да бъдат предприети адекватни диагностични действия за изключване на злокачествено заболяване или бременност. Това може да включва кюретаж.

При някои жени по време на интервала, в който не се взимат таблетки, не се появява менструално кървене. Ако КОК е използван според указанията описани в точка 4.2, малко вероятно е жената да е бременна. Въпреки това, ако КОК не са приемани според указанията преди първото липсващо редовно кървене или ако 2 пъти не се появи такова кървене, трябва да се изключи бременност преди да се продължи използването на КОК.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Забележка: Следва да се направи справка с лекарствената информация за прилаганите едновременно лекарства, за да се установи възможността за евентуални взаимодействия.

- Ефекти на други лекарствени продукти върху Джаз

Взаимодействия може да възникнат с лекарства, които индуцират микрозомални ензими, което може да доведе до повишаване клирънса на половите хормони и до пробивно кървене и/или контрацептивен неуспех.

Контрол

Ензимна индукция може да се наблюдава след няколко дни лечение. Обикновено максималната ензимна индукция протича в рамките на няколко седмици. След спиране на лекарствената терапия ензимната индукция може да продължи до около 4 седмици.

Краткосрочно лечение

Жените на лечение с лекарства, индуциращи ензими, трябва временно да използват бариерен метод или друг метод на контрацепция в допълнение към КОК. Бариерен метод трябва да се използва през цялото време на едновременно лечение и до 28 дни след неговото прекратяване. Ако лекарственото лечение продължи и след края на активните таблетки в опаковката КОК, плацебо таблетките трябва да се оставят и веднага трябва да се започне следващата опаковка КОК.

Продължително лечение

При жени на продължително лечение с лекарствени вещества, индуциращи чернодробните ензими, се препоръчва използването на друг надежден, нехормонален контрацептивен метод.

В литературата има съобщения за следните взаимодействия:

Вещества, повишаващи клирънса на КОК (понижена ефикасност на КОК посредством ензимна индукция), напр.:

Барбитурати, босентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин, лекарствата за HIV ритонавир, невирапин и ефавиренц, възможно е също и фелбамат, гризеофулвин, окскарбазепин, топирамат и продукти, съдържащи растението St. John (жълт кантарион).

Вещества с различни ефекти върху клирънса на КОК:

Когато се прилагат едновременно с КОК, много комбинации на HIV-протеазни инхибитори и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, включително комбинации с HCV инхибитори, могат да повишат или намалят плазмените концентрации на естроген или прогестини. Окончателният ефект от тези промени може да бъде клинично значим в някои случаи.

По тази причина, информацията за едновременно предписване на HIV/HCV лекарства трябва да бъде консултирана за да се идентифицират потенциалните взаимодействия и всякакви свързани препоръки. В случай на каквото и да е съмнение, допълнителен бариерен метод за контрацепция трябва да бъде използван при жени на лечение с протеазни инхибитори или с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.

Вещества, понижаващи клирънса на КОК (ензимни инхибитори):

Клиничното значение на потенциалните взаимодействия с ензимни инхибитори не е известно.

Едновременното приложение на силни инхибитори на CYP3A4 може да повиши плазмените концентрации на естроген или прогестин, или и двете.

В изпитване с многократни дози на комбинация от дроспиренон (3 mg/ден) и етинилестрадиол (0,02 mg/ден), едновременното приложение на силния CYP3A4 инхибитор кетоконазол продължение на 10 дни увеличава AUC (0-24h) на дроспиренон и етинилестрадиол с около 2,7 и 1,4 пъти.



Приложението на еторикоксиб в дози от 60 до 120 mg/ден показва повишение на плазмените концентрации на етинилестрадиол съответно 1,4 до 1,6 пъти, когато се приема едновременно с комбинирана хормонална контрацепция, съдържаща 0,035 mg етинилестрадиол.

- Ефекти на Джаз върху други лекарствени продукти

КОК могат да повлияят метаболизма на някои други активни вещества. Съответно, техните плазмени и тъканни концентрации могат да бъдат или повишени (напр. циклоспорин) или понижени (напр. ламотригин).

Според *in vivo* проучвания за взаимодействията при жени доброволци, използващи омепразол, симвастатин или мидазолам като маркерен субстрат, клинично значимо взаимодействие на дроспиренон в дози от 3 mg с цитохром P450 медирания метаболизъм на други активни вещества е малко вероятно.

Клиничните данни показват, че етинилестрадиол инхибира клирънса на субстратите на CYP1A2, което води до слабо (напр. теофилин) или умерено (напр. тизанидин) повишение в тяхната плазмена концентрация.

- Фармакодинамични взаимодействия

По време на клинични изпитвания при пациенти, лекувани срещу инфекция с вируса на хепатит С (HCV) с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, с или без рибавирин, повишения на трансаминазите (АЛАТ) повече от 5 пъти горната граница на нормата (ГГН) се срещат значително по-често при жени, използващи лекарства с етинилестрадиол, като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК). Също така, при пациенти, лекувани с глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, се наблюдават повишения на АЛАТ при жени, използващи лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като КХК (вж. точка 4.3).

Поради това жените, използващи Джаз (етинилестрадиол 0,02 mg и дроспиренон 3 mg) филмирани таблетки трябва да преминат към алтернативен метод на контрацепция (напр. само с прогестаген или нехормонални методи) преди да започнат лечение с тези комбинации от лекарства. Може да се започне отново прием на Джаз (етинилестрадиол 0,02 mg и дроспиренон 3 mg) филмирани таблетки 2 седмици след завършването на лечението с тези комбинации от лекарства.

При пациенти без бъбречна недостатъчност, едновременното приложение на дроспиренон и АСЕ инхибитори или НСПВС, не оказват значим ефект върху серумния калий. Независимо от това, едновременното приложение на Джаз с алдостеронови антагонисти или калий-съхраняващи диуретици не е било проучено. В този случай серумният калий трябва да се изследва през първия лечебен цикъл. Вижте също точка 4.4.

- Други форми на взаимодействие

Лабораторни изследвания

Използването на контрацептивни стероиди може да повлияе върху резултатите от определени лабораторни изследвания, включително биохимичните параметри на чернодробните, тироидните, надбъбречните и бъбречните функции, плазмените нива на (транспортни) протеини, като кортикостероид свързващия глобулин и липидните/липопротеиновите фракции, параметрите на въглехидратния метаболизъм и параметрите на коагулацията и фибринолизата. Промените обикновено остават в нормалните лабораторни граници. Дроспиренон причинява повишаване на активността на плазмения ренин и плазмения алдостерон, индуцирано от етинилестрадиол, му антиминералкортикоидна активност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Джаз не е показан по време на бременност.

Ако по време на приложение на Джаз настъпи бременност, лекарството трябва да бъде незабавно преустановено. Обстойните епидемиологични проучвания не показват нито повишен риск от родилни дефекти при деца родени от майки използвали КОК преди да забременеят, нито тератогенни ефекти, когато КОК са вземани по невнимание по време на бременност.

Проучванията при животни показват нежелани лекарствени реакции при бременност и кърмене (вж. точка 5.3). Според резултатите от тези проучвания, не могат да бъдат изключени нежелани лекарствени реакции, поради хормоналното действие на активните вещества.

В същото време, общият опит с КОК по време на бременност не дава доказателства за действително съществуващи нежелани лекарствени реакции при хора.

Наличните данни по отношение използването на Джаз по време на бременност са твърде ограничени, за да позволяват заключения относно отрицателните ефекти на Джаз върху бременността, здравето на фетуса или новороденото. Досега няма съответни епидемиологични данни.

При възобновяване на приема на Джаз трябва да се има предвид повишеният риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ) по време на следродовия период (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кърмене

Кърменето може да се повлияе от КОК, тъй като тези продукти могат да намалят количеството и да променят състава на кърмата. Поради това, като цяло приемането на КОК не се препоръчва, докато кърмачката не отбие напълно кърмачето. Малки количества контрацептивни стероиди и/или техни метаболити могат да бъдат екскретирани с кърмата при използване на КОК. Тези количества могат да повлияят на детето.

Фертилитет

Джаз е показан за предпазване от забременяване. За информация относно възвръщане на фертилитета вижте точка 5.1.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проведени проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране или работа с машини при употреба на КОК.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

За сериозни нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при жени, използващи КОК, вижте също точка 4.4.

Следващите нежелани реакции са били докладвани при използване на Джаз:

В таблицата по-долу са представени нежелани реакции по MedDRA базата данни на системо-органични класове (MedDRA SOC). Честотата е основана на данните от клинични изпитвания. Използван е най-подходящият MedDRA термин за описание на определена реакция и нейните синоними и свързани състояния.

Нежелани лекарствени реакции, свързани с използването на Джаз като перорален контрацептив или при лечение на умерено акне vulgaris в съответствие със системно-органичната класификация на MedDRA и терминологията на MedDRA



Системо-органна класификация (MedDRA версия 9.1)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации			Кандидоза	
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия Тромбоцитемия	
Нарушения на имунната система			Алергична реакция	Свръх-чувствителност Влошаване на симптомите на наследствен и придобит ангиоедем
Нарушения на ендокринната система			Ендокринни нарушения	
Нарушения на метаболизма и храненето			Повишен апетит Анорексия Хиперкалиемия Хипонатриемия	
Психични нарушения	Емоционална лабилност	Депресия Нервност Сънливост	Аноргазмия Безсъние	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване Перестезия	Световъртеж Тремор	
Нарушения на очите			Конюнктивит Сухо око Очни нарушения	
Сърдечни нарушения			Тахикардия	
Съдови нарушения		Мигрена Варикозни вени Хипертония	Флебит Съдово нарушение Епистаксис Синкоп Венозна тромбоемболия (VTE) Артериална тромбоемболия (ATE)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Коремна болка Повръщане Диспепсия Флатуленция Гастрит Диария	Уголемен корем Стомашно-чревно нарушение Стомашно-чревно усещане за пълнота Хиатусова херния Орална кандидоза Запек Сухота в устата	
Хепатобилиарни			Жлъчна болка	



Системо-органична класификация (MedDRA версия 9.1)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
нарушения			Холецистит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Акне Сърбеж Обрив	Хлоазма Екзема Алопеция Акнеиформен дерматит Суха кожа Еритема нодозум Хипертрихоза Кожно нарушение Кожни стрии Контактен дерматит Фотосенсибилизиращ дерматит Кожно възелче	Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба Болка в крайниците Мускулни крампи		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болка в гърдата Метрорагия* Аменорея	Вагинална кандидоза Тазова болка Уголемяване на гърдите Фиброкистозна гърда Маточно/вагинално кървене* Генитален секрет Горещи вълни Вагинит Менструално нарушение Дисменорея Хипоменорея Менорагия Суха вагина Подозрителна цитонамазка Понижено либидо	Диспареуния Вулвовагинит Кървене след сношение Отпадно кървене Кистозна гърда Хиперплазия на гърдата Неоплазма на гърдата Цервикален полип Ендометриална атрофия Киста на яйчника Уголемяване на матката	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения Повишено потене Оток (Генерализиран оток, Периферен оток, Оток на лицето)	Общо неразположение	



Системо-органична класификация (MedDRA версия 9.1)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Изследвания		Покачване на теглото	Понижаване на теглото	

* неправилното кървене обикновено отзвучава в хода на лечението

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Наблюдаван е повишен риск от артериални и венозни тромботични и тромбоемболични събития, включително инфаркт на миокарда, инсулт, преходни исхемични атаки, венозна тромбоза и белодробна емболия, при жени, използващи КХК, които са обсъдени по-подробно в точка 4.4.

Следните сериозни нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при жени използващи КОК, и са обсъдени в точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

- Нарушения, свързани с венозен тромбоемболизъм;
- Нарушения, свързани с артериален тромбоемболизъм;
- Хипертония;
- Чернодробни тумори;
- Поява или влошаване на състояния, за които връзката с използването на КОК не е доказана: Болест на Крон, улцерозен колит, епилепсия, миома на матката, порфирия, системен лупус еритематозус, гестационен херпес, хорея на Сиденхам, хемолитичен уремичен синдром, холестатична жълтеница;
- Хлоазма;
- Остро или хронично нарушение на чернодробната функция може да наложи преустановяване използването на КОК до възстановяване в норма на показателите на чернодробната функция.

Честотата на диагностициран карцином на гърдата при използващи КОК е много слабо увеличена. Тъй като карцином на гърдата има рядко при жени на възраст под 40 години, повишеният брой е малък в сравнение с общия риск от карцином на гърдата. Причинна връзка с използването на КОК не е известна. За допълнителна информация, вижте точки 4.3 и 4.4.

Взаимодействия

Пробивно кървене и/или контрацептивен неуспех могат да се появят в резултат от взаимодействие на други лекарства (ензимни индуктори) с перорални контрацептиви (вж. точка 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Досега няма опит с предозиране на Джаз. На базата на общия опит с комбинираните перорални контрацептиви, симптомите, които обикновено могат да се появят, включват: гадене, повръщане и



отпадно кървене. Отпадното кървене може да се прояви дори при момичета преди менархе, ако случайно приемат лекарствения продукт. Няма антидот и допълнителното лечение следва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група (АТС): прогестогени и естрогени, фиксирани комбинации, АТС код: G03AA12.

Индекс на Pearl за неуспех на метода: 0,41 (горен двустранен 95 % доверителен интервал: 0,85).
Общ индекс на Pearl (неуспех на метода + неуспех на пациента): 0,80 (горен двустранен 95 % доверителен интервал: 1,30).

Контрацептивният ефект на Джаз се определя от взаимодействието на различни фактори, най-важните от които са потискане на овулацията и промени в ендометриума.

При 3-циклично проучване за инхибиране на овулацията сравняващо дроспиренон 3 mg/ етинилестрадиол 0,020 mg в 24-дневен режим и 21-дневен режим, 24-дневният режим се свързва с по-голямо потискане на фоликуларното развитие. След като преднамерено се въвежда грешно дозиране по време на третия цикъл на лечение, по-голямата част от жените в 21-дневния режим показват активност на яйчниците, включително спонтанни овулации, в сравнение с жените приемащи в 24-дневния режим. Активността на яйчниците се възвръща до нивата от преди лечението по време на цикъла след лечението при 91,8% от жените, взели участие в 24-дневния режим.

Джаз е комбиниран перорален контрацептив с етинилестрадиол и прогестогена дроспиренон. В терапевтични дози дроспиренон има и антиандрогенни и леки антиминералкортикоидни свойства. Той няма естрогенна, глюкокортикоидна и антиглюкокортикоидна активност. Така, фармакологичният профил на дроспиренон силно наподобява на естествения хормон прогестоген. От проведените клинични изпитвания има индикации, че слабите антиминералкортикоидни свойства на Джаз водят до лек антиминералкортикоиден ефект.

Две многоцентрови, двойно слепи, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания бяха проведени, за да покажат ефикасността и безопасността на Джаз при жени с умерено акне вулгарис (acne vulgaris).

След 6 месеца в сравнение с плацебо, Джаз показва статистически и клинично значимо намаление на възпалителните лезии от 15,6% (49,3% срещу 33,7%), на невъзпалителните лезии от 18,5% (40,6% срещу 22,1%) и на общия брой лезии от 16,5% (44,6% срещу 28,1%). В допълнение, по-голям процент индивиди бяха с оценка 'чист' или 'почти чист' по скалата Investigator's Stated Global Assessment (ISGA), 11,8% (18,6% срещу 6,8%).

5.2 Фармакокинетични свойства

- Дроспиренон

Абсорбция

Перорално прилаганият дроспиренон се абсорбира бързо и почти напълно. Максимална концентрация на активното вещество в серума от около 38 ng/ml се достига за около 1-2 часа след еднократен прием. Бионаличността е между 76 и 85 %. Едновременният прием с храна не повлиява бионаличността на дроспиренон.



Разпределение

След перорално приложение, серумните нива на дроспиренон спадат с терминален полуживот от 31 часа. Дроспиренон се свързва със серумния албумин и не се свързва със полов хормон свързващия глобулин (SHBG) или кортикоид свързващия глобулин (CBG). Само 3 – 5 % от общите серумни концентрации на активното вещество се откриват като свободен стероид. Индуцираното от етинилестрадиол повишение на SHBG не повлиява на свързването на дроспиренон със серумния протеин. Средният обем на разпределение на дроспиренон е $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Биотрансформация

След перорален прием, дроспиренон се метаболизира екстензивно. Основните метаболити в плазмата са киселата форма на дроспиренон, генерирана при отваряне на лактонния пръстен, и 4,5-дихидро-дроспиренон-3-сулфат, образуван чрез редукция и последващо сулфитиране. Дроспиренон също така е подложен на оксидативен метаболизъм, катализиран от CYP3A4.

Дроспиренон е в състояние да инхибира слабо до умерено цитохром P450 ензимите CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 *in vitro*.

Елиминиране

Скоростта на метаболитен клирънс на дроспиренон в серума е $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Дроспиренон се екскретира само като следи в непроменена форма. Метаболитите на дроспиренон се екскретират с фекалиите и урината при скорост на екскреция от около 1,2 до 1,4. Времето на полуживот на метаболитната екскреция с урината и фекалиите е около 40 часа.

Линейност/нелинейност

В лечебния цикъл, максимални равновесни концентрации на дроспиренон в серума от около 70 ng/ml се достигат след около 8 дни лечение. Нивата на дроспиренон в серума акумулират с фактор от около 3 като следствие от отношението на терминалния полуживот и интервала на дозиране.

Специални популации

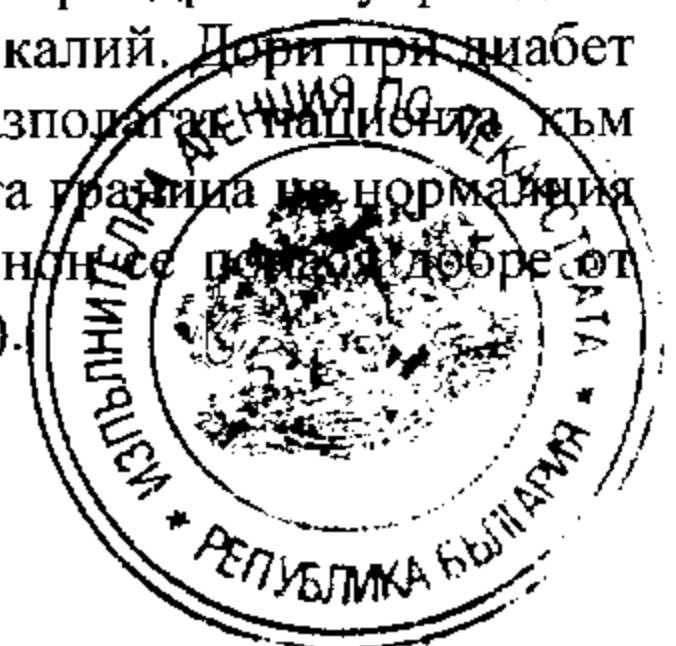
Ефекти при бъбречно увреждане

Равновесните нива на дроспиренон в серума при жени с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс CL_{Cr}, 50-80 mL/min) са сравними с тези при жени с нормална бъбречна функция. Серумните нива на дроспиренон са средно 37 % по-високи при жени с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс CL_{Cr}, 30 - 50 mL/min) в сравнение с тези при жени с нормална бъбречна функция. Лечението с дроспиренон се понася добре от жени с леко и умерено бъбречно увреждане. Лечението с дроспиренон не показва някакъв клинично значим ефект върху серумните концентрации на калий.

Ефекти при чернодробно увреждане

При проучване с еднократна доза, пероралният клирънс (CL/F) спада приблизително с 50 % при доброволци с умерено чернодробно увреждане в сравнение с тези с нормална чернодробна функция. Наблюдаваният спад в клирънса на дроспиренон при доброволци с умерено чернодробно увреждане не преминава във видима разлика по отношение концентрациите на серумен калий. Дори при диабет и съпровождащо лечение със спиронолактон (два фактора, които предразполагат пациента към хиперкалиемия) повишаване на серумните концентрации на калий над горната граница на нормалния диапазон не се наблюдава. Може да се направи заключението, че дроспиренон се понася добре от пациенти с лека или умерена форма на чернодробно увреждане (Child-Pugh B).

Етнически групи



Не е наблюдавана клинична разлика във фармакокинетиката на дроспиренон или етинилестрадиол между японки и представителки на бялата раса.

- Етинилестрадиол

Абсорбция

Перорално приложение на етинилестрадиол се абсорбира бързо и напълно. Пикови серумни концентрации от около 33 pg/ml се достигат за 1 – 2 часа след еднократна перорално приложена доза. Абсолютна бионаличност в резултат на пресистемна конюгация и метаболизъм на първо преминаване е приблизително 60 %. Съпровождащият прием на храна намалява бионаличността на етинилестрадиол при около 25 % от изследваните индивиди, докато при останалите не се наблюдава разлика.

Разпределение

Серумните нива на етинилестрадиол се понижават в две фази, терминалната диспозиционна фаза се характеризира с време на полуживот приблизително 24 часа. Етинилестрадиол е силно, но неспецифично свързан със серумния албумин (приблизително 98,5 %), и индуцира повишение в серумните концентрации на SHBG и кортикоид свързващия глобулин (CBG). Установен е обем на разпределение от около 5 l/kg.

Биотрансформация

Етинилестрадиол претърпява значителен метаболизъм при първото преминаване през червата и черния дроб. Етинилестрадиол се метаболизира главно чрез ароматно хидроксилиране, но се формира голямо разнообразие от хидроксилирани и метилирани метаболити, и те присъстват като свободни метаболити и като конюгати с глюкурониди и сулфати. Скоростта на метаболитен клирънс на етинилестрадиол е около 5 ml/min/kg.

Етинилестрадиол е обратим инхибитор на CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, както и базиран на механизма на действие инхибитор на CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2 *in vitro*.

Елиминиране

Етинилестрадиол не се екскретира в значим обем в непроменена форма. Метаболитите на етинилестрадиол се екскретират в урина и жлъчка в съотношение 4:6. Времето на полуживот на метаболитната екскреция е около 1 ден.

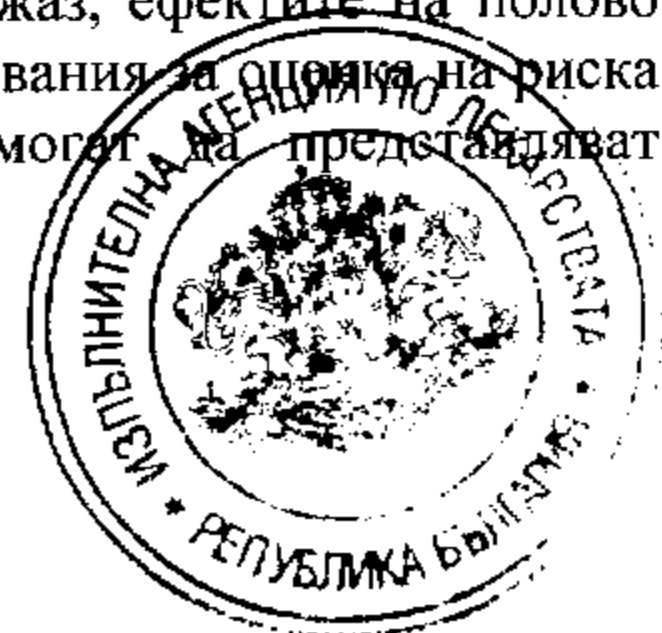
Линейност/нелинейност

Състояния на равновесие се постигат през втората половина от лечебния цикъл, а серумните нива на етинилестрадиол се акумулират при фактор от 2,0 до 2,3.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При лабораторни животни, ефектите на дроспиренон и етинилестрадиол съответстват на тези, свързани с утвърдените фармакологични действия. В частност, проучванията на репродуктивната токсичност при животни показват ембриотоксични и фетотоксични ефекти, които се считат за видово специфични. При въздействие надвишаващо това при потребителите на Джаз, ефектите на полово диференциране се наблюдават при плод на плъх, но не и на маймуна. Проучванията за оценка на риска за околната среда са показали, че етинилестрадиол и дроспиренон могат да представляват потенциален риск за водната среда (вижте точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Активни филмирани таблетки
(светло розови):

Плацебо филмирани таблетки
(бели)

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Магнезиев стеарат (E470b)

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Магнезиев стеарат (E470b)

Покритие на таблетката:

Хипромелоза (E464)
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)

Хипромелоза (E464)
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен PVC/алуминий блистер в картонена плакета.

Видове опаковки:

28 таблетки
3x28 таблетки
6x28 таблетки
13 x 28 таблетки

Всеки блистер съдържа 24 светло розови активни филмирани таблетки и 4 бели плацебо филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вижте точка 5.3). Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG



Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20090142

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 април 2009 г.
Дата на последно подновяване: 01 август 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2023

