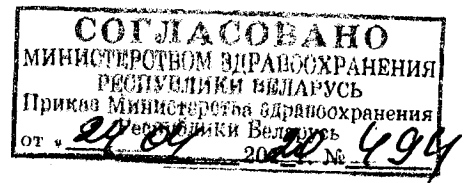


8975 - 2020



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства
ЯРИНА® ПЛЮС (YARINA® PLUS)

Торговое название

Ярина® Плюс

Международное непатентованное наименование

Отсутствует

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая оранжевая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Ядро таблетки:

Активные вещества:

| | |
|---|----------|
| Этинилэстрадиола бетадекс клатрат (микронизированный) | 0,030 мг |
| в пересчете на этинилэстрадиол | |
| Дроспиренон (микронизированный) | 3,000 мг |
| Кальция левомефолат [Метафолин®] (микронизированный) | 0,451 мг |

Вспомогательные вещества:

Лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, гидроксипропилцеллюлоза (вязкость 5), магния стеарат.

Оболочка таблетки: Гипромеллоза (вязкость 5), макрогол 6000, тальк, титана диоксид, железа оксид красный, железа оксид желтый.

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

Ядро таблетки:

Активные вещества:

Кальция левомефолат [Метафолин®] (микронизированный) 0,451 мг

Вспомогательные вещества:

Лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, гидроксипропилцеллюлоза (вязкость 5), магния стеарат.

Оболочка таблетки: Гипромеллоза (вязкость 5), макрогол 6000, тальк, титана диоксид, железа оксид красный, железа оксид желтый.

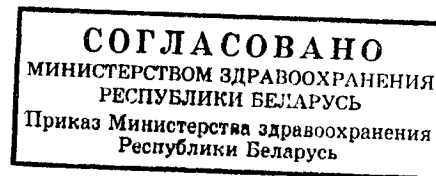
Описание

Оранжевые таблетки, покрытые пленочной оболочкой: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, на одной стороне с тиснением «Y+» в правильном шестиугольнике.

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

Фармакотерапевтическая группа

Половые гормоны и модуляторы половой системы. Прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации



Код АТХ
G03AA12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ярина® Плюс - низкодозированное монофазное комбинированное эстроген-гестагенное контрацептивное лекарственное средство, состоящее из гормон-содержащих и витаминных таблеток, содержащих кальция левомефолат.

Контрацептивный эффект лекарственного средства Ярина® Плюс основывается на взаимодействии различных факторов, наиболее важным из которых являются подавление овуляции и изменения эндометрия.

Дроспиренон, входящий в состав лекарственного средства Ярина® Плюс, в терапевтической дозе обладает антиандрогенными и умеренными антиминералокортикоидными свойствами. Он не демонстрирует эстрогенных, глюкокортикоидных и антиглюкокортикоидных эффектов. Это обеспечивает дроспиренону фармакологический профиль, очень близкий к профилю естественного гормона прогестерона.

Клинические исследования показывают, что умеренные антиминералокортикоидные свойства лекарственного средства Ярина® Плюс приводят к умеренному антиминералокортикоидному эффекту.

Кальция левомефолат является стабилизированной солью естественных фолатов и преобладающей формой фолатов в пищевых продуктах. Дефицит фолатов коррелирует с повышенным риском развития дефекта нервной трубки плода (ДНТ), хотя могут быть и другие причины ДНТ, и прием лекарственного средства Ярина® Плюс не может исключить вероятность их возникновения.

Фармакокинетика

Дроспиренон

Абсорбция

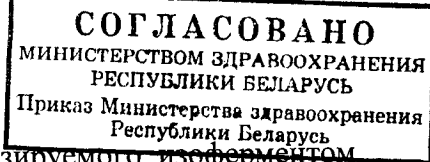
При пероральном приеме дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. После однократного приема внутрь максимальная концентрация дроспиренона в сыворотке, равная около 38 нг/мл, достигается через 1-2 часа. Биодоступность колеблется от 76 до 85%. Прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

Распределение

После перорального приема уровни дроспиренона в сыворотке снижаются с конечным периодом полувыведения 31 час. Дроспиренон связывается с альбумином плазмы и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). В свободном виде находится только 3-5% общей концентрации в сыворотке крови. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПГ, не влияет на связывание дроспиренона белками сыворотки. Средний кажущийся объем распределения составляет $3,7 \pm 1,2$ л/кг.

Метаболизм

После перорального приема дроспиренон полностью метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме представлены кислотными формами дроспиренона, образующимися в результате открытия лактонового кольца, и 4,5-дигидро-дроспиренона-3-сульфатом, образующимся путем восстановления и последующего сульфатирования. Дроспиренон также



является субстратом для окислительного метаболизма, катализируемого изоферментом CYP3A4.

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

Выведение из организма

Почечный клиренс метаболитов дроспиренона в сыворотке крови составляет $1,5 \pm 0,2$ мл/мин/кг. Дроспиренон экскретируется только в неизменном виде только в следовых количествах. Метаболиты дроспиренона экскретируются почками и через кишечник в соотношении примерно 1.2:1.4. Период полувыведения при экскреции метаболитов почками и через кишечник составляет примерно 40 часов.

Равновесная концентрация

Во время циклового лечения максимальная равновесная концентрация дроспиренона в плазме (70 нг/мл) достигается после 8 дней лечения. Сывороточные концентрации дроспиренона увеличиваются примерно в 3 раза вследствие соотношения конечного периода полувыведения и интервала дозирования.

Дополнительная информация для особых категорий пациентов

Пациенты с нарушениями со стороны почек

Концентрация дроспиренона в плазме крови при достижении равновесного состояния была сопоставима у женщин с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) - 50-80 мл/мин) и у женщин с нормальной функцией почек. Тем не менее, у женщин с умеренным нарушением функции почек (КК - 30-50 мл/мин) средняя концентрация дроспиренона в плазме крови была на 37% выше, чем у женщин с нормальной функцией почек. Дроспиренон хорошо переносился всеми группами пациентов. Не отмечено изменения концентрации калия в плазме крови при применении дроспиренона.

Пациенты с нарушениями со стороны печени

У больных с умеренным нарушением функции печени отмечено снижение клиренса дроспиренона на 50% по сравнению с женщинами с нормальной функцией печени, при этом не отмечено различий в концентрации калия в плазме крови в изучаемых группах. При выявлении сахарного диабета и сопутствующем применении спиронолактона (оба состояния расцениваются как факторы, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии), повышения концентрации калия в плазме крови не установлено. Можно сделать вывод о том, что переносимость дроспиренона у женщин с легким и умеренным нарушением функции печени хорошая (класс В по шкале Чайлд-Пью).

Этнические группы

Не выявлено клинически релевантных различий фармакокинетики дроспиренона и этинилэстрадиола у японских женщин и женщин европеоидной расы.

Этинилэстрадиол

Абсорбция

После перорального приема этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. После однократного приема внутрь 30 мкг максимальная концентрация в плазме крови, равная примерно 100 пг/мл, достигается за 1-2 часа. Во время всасывания и «первого прохождения» через печень этинилэстрадиол метаболизируется, в результате чего его биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 45%.

Распределение

Кажущийся объем распределения этинилэстрадиола составляет около 5 л/кг. Связывание с белками крови – приблизительно 98%. Этинилэстрадиол индуцирует синтез ГПСГ и КСГ. При ежедневном приеме 30 мкг этинилэстрадиола плазменная концентрация ГПСГ повышается с 70 нмоль/л до примерно 350 нмоль/л.

Этинилэстрадиол в небольших количествах попадает в грудное молоко (примерно 0,02% от дозы).

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается значительному первичному метаболизму в кишечнике и печени. Этинилэстрадиол метаболизируется главным образом путем ароматического гидроксирования, при этом образуется большое количество гидроксированных и метилированных метаболитов, среди которых существуют как свободные метаболиты, так и конъюгаты с глюкуронидами и сульфатами. Скорость метаболического клиренса этинилэстрадиола составляет около 5 мл/мин/кг.

In vitro этинилэстрадиол является обратимым ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также необратимым ингибитором CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2.

Выведение из организма

Этинилэстрадиол практически не выводится в неизменном виде. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и через кишечник в соотношении 4:6. Период полувыведения метаболитов составляет примерно 1 день. Элиминационный период полувыведения составляет 20 часов.

Равновесная концентрация

Равновесное состояние достигается во второй половине цикла приема лекарственного средства, при этом концентрация этинилэстрадиола в плазме крови увеличивается примерно в 1.4-2.1 раза.

Кальция левомефолат

Абсорбция

Кислотная форма кальция левомефолата по своей структуре идентична естественному L-5-метилтетрагидрофолату (L-5-метил-ТГФ), преобладающей фолатной форме в пище. Средняя концентрация L-5-метилтетрагидрофолата в плазме крови людей, не использующих пищу, обогащенную фолиевой кислотой, составляет около 15 нмоль/л. 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

Для фолатов сообщается о двухфазной кинетике с пулами быстрого и медленного метаболизма. 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 кишечнично-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. Существует три физиологических механизма транспорта и поглощения L-5-

метил-ТГФ разными типами клеток: два опосредованных переносчиками, активных транспортных механизма (переносчик редуцированных фолатов и рецептор фолатов) и пассивная диффузия.

Метаболизм

L-5-метил-ТГФ является основной транспортной формой фолатов в плазме. При сравнении 0,451 мг кальция левомефолатов с 0,4 мг фолиевой кислоты были установлены сходные механизмы метаболизма и для других значимых фолатов. Внедрению L-5-метил-ТГФ в клеточный метаболизм фолатов предшествует преобразование в L-тетрагидрофолат через реакцию с метионинсинтазой, прежде чем будет достигнуто эффективное полиглутамилирование и удержание в тканях. Коферменты фолатов участвуют в трех основных сопряженных циклах метаболизма в цитоплазме клеток. Эти циклы необходимы для синтеза тимидилата и пуринов, прекурсоров синтеза ДНК и РНК, и для синтеза метионина из гомоцистеина, а также для взаимного преобразования серина и глицина.

Выведение из организма

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

Равновесная концентрация

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

Доклинические данные о безопасности

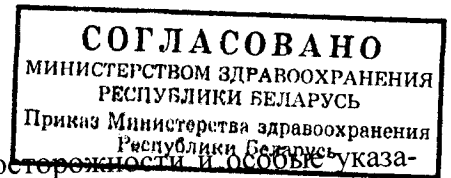
Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований на предмет выявления токсичности при многократном приеме доз дроспиренона и этинилэстрадиола, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека.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

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

Показания к применению

- Контрацепция.
- Контрацепция и улучшение фолатного статуса.

Решение о назначении лекарственного средства Ярина® Плюс должно приниматься с учетом текущих индивидуальных факторов риска женщины, в том числе тех, которые связаны с риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Также следует учитывать, насколько риск развития ВТЭ при приеме лекарственного средства Ярина® Плюс сопоставим с риском развития ВТЭ при приеме других комбинированных оральных контрацепти-



вов (КОК) (см. разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности и особые указания»).

Противопоказания

Не следует назначать лекарственное средство Ярина® Плюс женщинам при наличии у них какого - либо из состояний/заболеваний, перечисленных ниже. Если какие - либо из этих состояний/ заболеваний развиваются впервые на фоне приема, лекарственное средство должно быть немедленно отменено.

- Риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ)
 - Венозная тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии)
 - Наследственные или приобретенные предрасположенности к венозному тромбозу, такие как APC-сопротивления (включая фактор V Лейдена), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S
 - Серьезное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией
 - Высокий риск венозной тромбоэмболии в связи с множественными факторами риска
- Риск артериальной тромбоэмболии (АТЭ)
 - Артериальная тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или продромальные симптомы тромбоза (например, стенокардия)
 - Цереброваскулярные нарушения – инсульт в настоящее время или в анамнезе (в том числе транзиторные ишемические атаки)
 - Наследственные или приобретенные предрасположенности к артериальной тромбоэмболии, такие как гипергомоцистеинемии и антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт)
 - Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе
 - Высокий риск артериальной тромбоэмболии в связи с множественными факторами риска, такими как
 - ✓ сахарный диабет
 - ✓ выраженная артериальная гипертензия
 - ✓ выраженная дислипотеинемия
- Тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации печеночных проб)
- Тяжелая или острая почечная недостаточность
- Прием противовирусных лекарственных средств прямого действия, содержащих омбитасвир, паритапревир или дасабувир и их комбинаций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе
- Выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них
- Кровотечение из влагалища неясного генеза
- Беременность или подозрение на неё



- Повышенная чувствительность к любому из компонентов лекарственного средства Ярина® Плюс.

Беременность и лактация

Беременность

Лекарственное средство Ярина® Плюс противопоказано во время беременности. Если беременность выявляется во время приема лекарственного средства Ярина® Плюс, лекарственное средство следует сразу же отменить. Женщинам после отмены лекарственного средства Ярина® Плюс должен быть рекомендован дополнительный прием фолатов.

В то же время обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, принимавшими комбинированные оральные контрацептивы (КОК) до беременности, или тератогенного действия, когда КОК принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

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

При возобновлении приема лекарственного средства Ярина® Плюс следует учитывать повышенный риск ВТЭ в послеродовом периоде.

Период грудного вскармливания

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

Способ применения и дозировка

Способ применения

Для приема внутрь

Режим дозирования

Как принимать лекарственное средство Ярина® Плюс

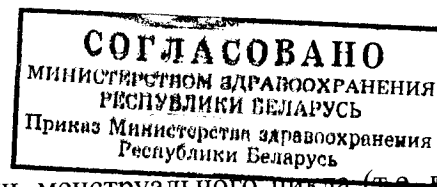
Комбинированные оральные контрацептивы, при применении в соответствии с инструкцией, имеют коэффициент неудач приблизительно 1% в год. При пропуске таблеток или неправильном применении коэффициент неудач может возрастать.

Таблетки следует принимать в порядке, указанном на упаковке, каждый день приблизительно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды. Таблетки принимают без перерыва в приеме. Следует принимать по одной таблетке в сутки последовательно в течение 28 дней. Каждую последующую упаковку следует начинать на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки.

Кровотечение отмены, как правило, начинается на 2-3 день после начала приема светлоранжевых (неактивных) таблеток и может не завершиться до начала приема таблеток из следующей упаковки.

Как начинать прием лекарственного средства Ярина® Плюс

- При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивных средств в предыдущем месяце.



Прием лекарственного средства начинается в первый день менструального цикла (т.е. первый день менструального кровотечения). Допускается начало приема на 2-5 день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.

- *При переходе с других комбинированных гормональных контрацептивов, вагинального кольца или контрацептивного пластыря.*

Предпочтительно начать прием лекарственного средства Ярина® Плюс на следующий день после приема последней оранжевой (гормон-содержащей) таблетки из предыдущей упаковки КОК, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного перерыва или после приема последней неактивной таблетки предыдущего КОК.

Приём лекарственного Ярина® Плюс следует начинать в день удаления последнего вагинального кольца или последнего пластыря из упаковки цикла, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

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

Женщина может перейти с мини-пили на лекарственное средство Ярина® Плюс в любой день (без перерыва), с импланта или ВМС с гестагеном - в день его удаления, с инъекционного контрацептива - в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

- *После аборта в первом триместре беременности.*

Женщина может начать прием лекарственного средства немедленно. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительных мерах контрацепции.

- *После родов или аборта во втором триместре беременности*

Для использования кормящими матерями – смотрите раздел «Беременность и лактация». Рекомендуется начать прием препарата на 21 - 28 день после родов или аборта во втором триместре беременности. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если половой контакт имел место до начала приема лекарственного средства Ярина® Плюс, необходимо исключить беременность или дождаться первой менструации.

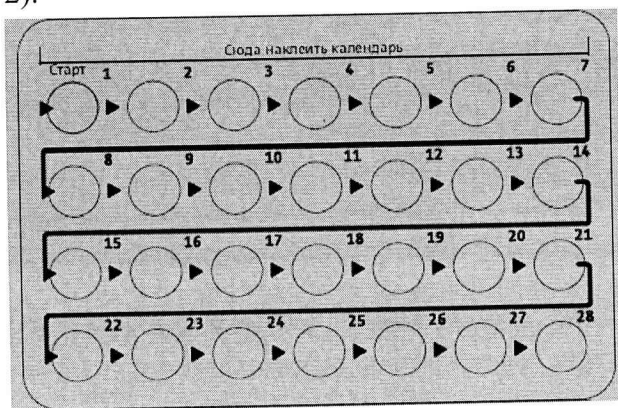
Как обращаться с упаковкой лекарственного средства Ярина® Плюс

В упаковку лекарственного средства Ярина® Плюс вложен блистер, в котором содержится 21 оранжевая (гормон-содержащая) таблетка и 7 светло-оранжевых (неактивных) таблеток (последний ряд). В упаковку также вложен самоклеющийся календарь приема, состоящий из 7 самоклеющихся полосок с отмеченными на них названиями дней недели. Необходимо выбрать полоску, где первым указан тот день недели, в который начинается прием таблеток. Например, если начало приема таблеток приходится на среду, используется полоска, которая начинается со «Ср.» (рис. 1).

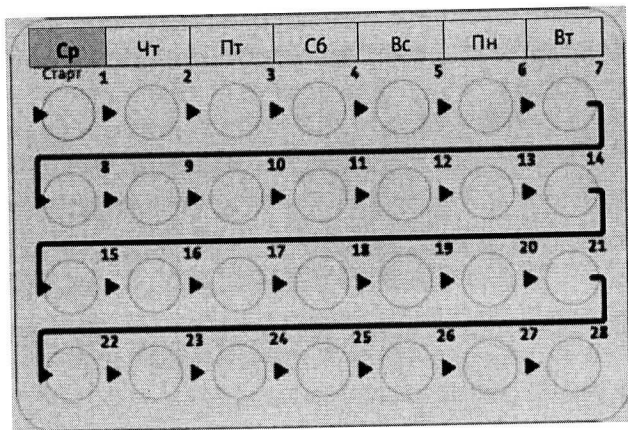
СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь



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



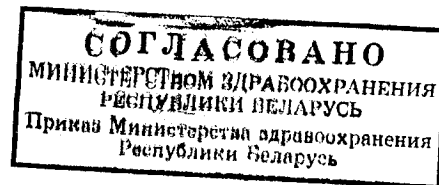
Теперь видно, в какой день недели следует принять каждую таблетку (рис.3).



Прием пропущенных таблеток

Пропуск светло-желтых (неактивных) таблеток можно игнорировать. Тем не менее, их следует выбросить, чтобы случайно не продлить период приема светло-желтых (неактивных) таблеток. Следующие рекомендации относятся только к пропуску оранжевых (гормон-содержащих) таблеток:

- Если опоздание в приеме оранжевых (гормон-содержащих) таблеток составило **менее 12 часов**, контрацептивная защита не снижается. Необходимо принять пропу-



ценную таблетку как можно скорее, а следующие таблетки принимать в обычное время.

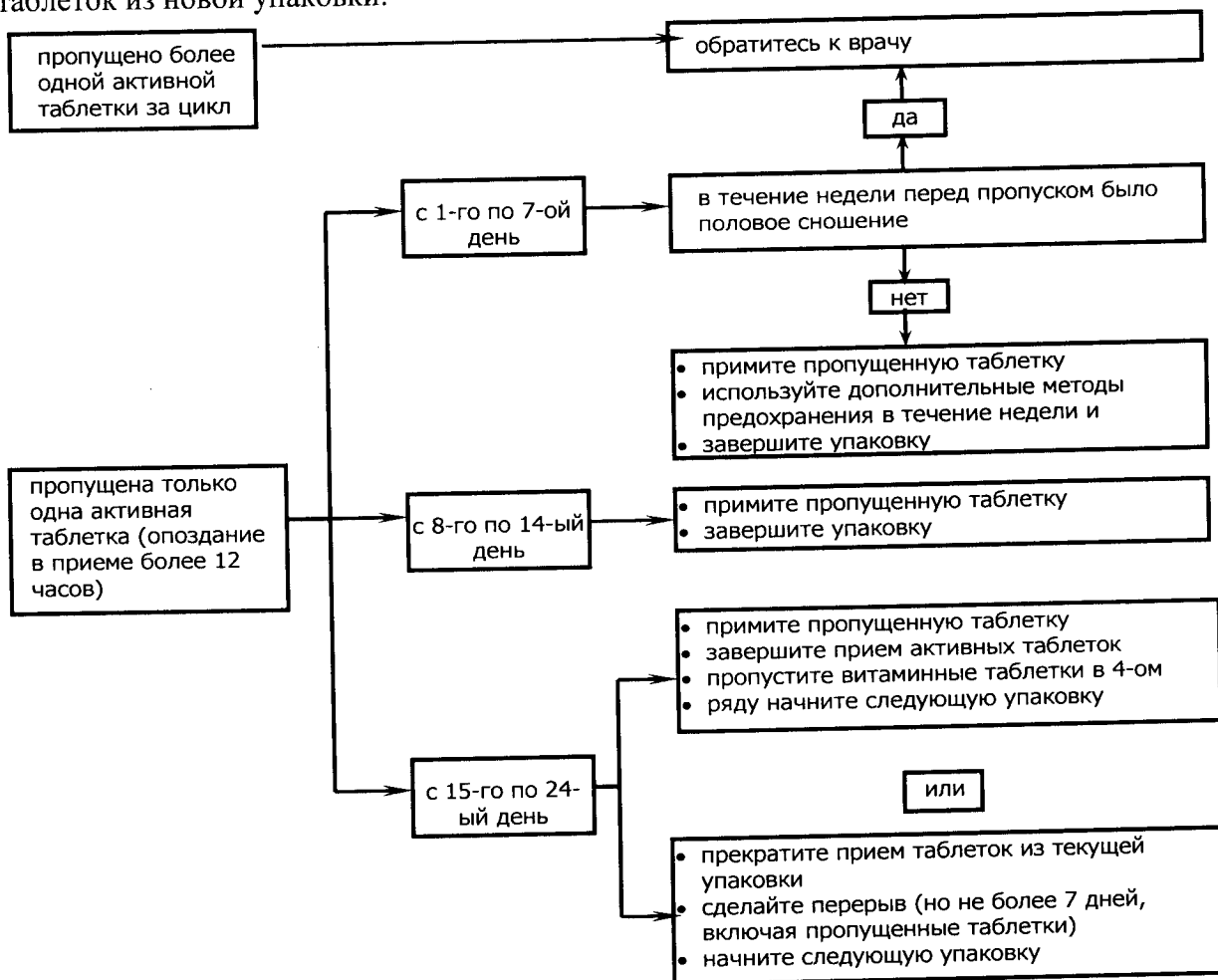
- Если опоздание в приеме оранжевых (гормон-содержащих) таблеток составило **более 12 часов**, контрацептивная защита может быть снижена. При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:
 - Прием таблеток никогда не должен быть прерван, более чем на 7 дней.
 - Для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы требуются 7 дней непрерывного приема гормон-содержащих таблеток.

Соответственно, могут быть даны следующие рекомендации относительно повседневной практики:

- *Первая неделя приема лекарственного средства:*
Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие таблетки следует 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. Чем больше таблеток пропущено, и чем ближе пропуск к фазе приема неактивных таблеток, тем выше риск наступления беременности.
- *Вторая неделя приема лекарственного средства:*
Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только женщина вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие таблетки следует принимать в обычное время. При условии, что женщина принимала таблетки правильно 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 в течение 7 дней.
- *Третья неделя приема лекарственного средства:*
Риск снижения надежности контрацепции неизбежен из-за приближающейся фазы приема светло-желтых (неактивных) таблеток. Женщина должна строго придерживаться одного из двух следующих вариантов. При этом, если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные контрацептивные методы. В противном случае ей необходимо использовать первую из следующих схем и дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение 7 дней.
 1. Принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже, если это означает, прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся оранжевые (гормон-содержащие) таблетки в упаковке. Семь светло-оранжевых (неактивных) таблеток следует выбросить и незамедлительно начать прием таблеток из новой упаковки. Кровотечение отмены маловероятно, пока не закончатся оранжевые (гормон-содержащие) таблетки во второй упаковке, но могут отмечаться мажущие выделения и прорывные кровотечения.

2. Прервать прием оранжевых (гормон-содержащих) таблеток из текущей упаковки. Затем сделать перерыв не более 7 дней, включая дни пропуска таблеток, после чего следует начать прием лекарственного средства из новой упаковки.

Если женщина пропускала прием таблеток, и во время приема светло-оранжевых (неактивных) таблеток кровотечения отмены не наступило, необходимо удостовериться в отсутствии беременности. Необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжить прием таблеток из новой упаковки.



Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

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

Если в течение 3 - 4 часов после приема оранжевой (гормон-содержащей) таблетки произойдет рвота, 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 оранжевую (гормон-содержащую) таблетку следует принять из другой упаковки.

Отсрочка начала менструальноподобного кровотечения

Чтобы отсрочить наступление менструальноподобного кровотечения следует пропустить прием 7 светло-оранжевых (неактивных) таблеток из текущей упаковки и продолжить прием оранжевых (гормон-содержащих) таблеток из следующей упаковки лекарственного

НД РБ
8975 - 2020

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

средства Ярина® Плюс. Таким образом, цикл может быть продлен, по желанию, на любой срок, пока не закончатся оранжевые (гормон-содержащие) таблетки из второй упаковки. На фоне приема лекарственного средства из второй упаковки у женщины могут отмечаться мажущие выделения или прорывные маточные кровотечения. Регулярный прием лекарственного средства Ярина® Плюс затем возобновляется после окончания фазы приема светло-оранжевых (неактивных) таблеток.

Чтобы перенести начало менструации на другой день недели, женщине следует сократить следующую фазу приема светло-оранжевых (неактивных) таблеток на желаемое количество дней. Чем короче интервал, тем выше риск, что у нее не будет кровотечения отмены, и в дальнейшем будут мажущие выделения и прорывные кровотечения во время приема второй упаковки.

Дополнительная информация для особых категорий пациентов

Дети и подростки

Лекарственное средство Ярина® Плюс применяется только после наступления менархе. Имеющиеся данные не предполагают коррекции дозы у данной группы пациенток.

Пациенты пожилого возраста

Не применимо. Лекарственное средство Ярина® Плюс не применяется после наступления менопаузы.

Пациенты с нарушениями со стороны печени

Лекарственное средство Ярина® Плюс противопоказано женщинам с тяжелыми заболеваниями печени до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму. См. также разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика».

Пациенты с нарушениями со стороны почек

Лекарственное средство Ярина® Плюс противопоказано женщинам с тяжелой почечной недостаточностью или с острой почечной недостаточностью. См. также разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика».

Побочное действие

При применении лекарственного средства Ярина® были выявлены нежелательные реакции, приведенные в таблице ниже. Нежелательные реакции, описанные для лекарственного средства Ярина®, также можно отнести и к лекарственному средству Ярина® Плюс (разница состоит только в наличии кальция левомефолата, который является стабилизированной солью естественных фолатов, содержащихся в пище).

| Системно-органные классы (версия MedRA) | Частые ($\geq 1/100 - < 1/10$) | Нечастые ($\geq 1/1000 - < 1/100$) | Редкие ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) |
|---|-------------------------------------|---|---|
| Нарушения со стороны иммунной системы | | | Реакции гиперчувствительности Астма |
| Психические расстройства | Депрессия/ подавленное настроение | Уменьшение или усиление либидо | |

| | | | |
|---|---|--|---|
| Нарушения со стороны нервной системы | Головная боль | | |
| Нарушения со стороны органы слуха | | | Тугоухость |
| Нарушения со стороны сосудов | Мигрень | Гипертензия Гипотония | Венозная или артериальная тромбоэмболия |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Тошнота | Рвота Диарея | |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | | Акне Экзема Зуд Алопеция | Узловатая эритема Многоформная эритема |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы | Нарушения менструального цикла, Межменструальные кровотечения Болезненность молочных желез Увеличение молочных желез Выделения из влагалища Вульвовагинальный кандидоз | Увеличение молочных желез, Вагинит | Выделения из молочных желез |
| Осложнения общего характера и реакции в месте введения | | Отек Увеличение массы тела Уменьшение массы тела | |

При применении КГК повышается риск развития венозных тромбо- и тромбоэмболических явлений, включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторную ишемическую атаку, венозный тромбоз и легочную эмболию.

У женщин, принимающих КГК, были отмечены следующие серьезные побочные реакции (см. также раздел «Меры предосторожности и особые указания»):

- Венозные тромбоэмболические нарушения;
- Артериальные тромбоэмболические нарушения;
- Гипертензия;
- Опухоли печени;
- Состояния, развивающиеся или ухудшающиеся во время приема КОК, но их связь с приемом лекарственного средства не доказана: болезнь Крона, язвенный колит, эпилепсия, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, герпес беременных, хорей Сиденгама, гемолитико-уремический синдром, желтуха и/или зуд, связанный с холестаазом;
- Хлоазма;

- При острых или хронических нарушениях функции печени может возникнуть необходимость прекращения приема до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму;
- У женщин с наследственным ангионевротическим отёком прием эстрогенов может вызывать или усугублять его симптомы.

Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы, несколько повышена. 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, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания.

Взаимодействия

Вследствие взаимодействия других лекарственных средств (индукторов ферментов) с пероральными контрацептивами могут возникать прорывные кровотечения и/или снижение контрацептивного эффекта (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства является очень важным. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза в отношении лекарственного средства. Специалисты здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Передозировка

Клинические случаи передозировки оранжевыми (гормон-содержащими) таблетками лекарственного средства Ярина® Плюс отсутствуют. На основании суммарного опыта применения КОК симптомы, которые могут отмечаться при передозировке активными таблетками, следующие: тошнота, рвота, прорывные кровотечения. Прорывное кровотечение может возникать даже у молодых девушек до наступления менархе при случайном приеме лекарственного средства. Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Следует ознакомиться с информацией о лекарственных средствах, применяемых одновременно, для выявления потенциальных взаимодействий.

Влияние других лекарственных средств на лекарственное средство Ярина® Плюс

При взаимодействии оральных контрацептивов с другими лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может привести к прорывным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта. Индукция ферментов может достигаться после нескольких дней приема. Максимальная ферментативная индукция обычно наблюдается в течение нескольких недель. Ферментативная индукция может сохраняться в течение 4 недель после прекращения приема.

Женщины, принимающие такие лекарственные средства, должны временно использовать дополнительно барьерные методы контрацепции или выбрать другой метод контрацепции. В течение 28 дней после отмены таких лекарственных средств следует дополнительно применять барьерный метод контрацепции. Если период применения барьерного метода контрацепции заканчивается позже, чем гормон-содержащие таблетки оранжевого цвета в упаковке, следует пропустить прием неактивных таблеток светло-оранжевого цвета и начать прием лекарственного средства из новой упаковки.

- *Вещества, повышающие клиренс КОК (снижающие эффективность КОК, индуцируя ферменты):*

Фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, и возможно также - окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой.

- *Вещества с переменным влиянием на клиренс КОК:*

При одновременном применении с КОК, многие ингибиторы ВИЧ-протеазы и протеазы вируса гепатита С, а также нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут повышать или понижать концентрации в плазме эстрогена или прогестина. Такие изменения могут быть клинически значимыми в некоторых случаях.

- *Вещества, снижающие эффективность кальция левомефолата*

Метаболизм фолатов: некоторые лекарственные средства снижают концентрацию фолатов в крови или уменьшают эффективность фолатов путем ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы (например, метотрексат, триметоприм, сульфасалазин и триамтерен) или за счет уменьшения абсорбции фолатов (например, холестирамин) или за счет неизвестных механизмов (например, противозипелитические средства: карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон и вальпроевая кислота).

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

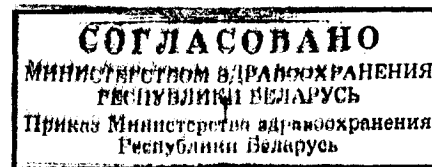
Клиническое значение потенциальных взаимодействий с ингибиторами ферментов неизвестно. Одновременное применение сильных ингибиторов СYP3A4 может вызвать повышение концентрации в плазме крови эстрогена или прогестина, или обоих компонентов. В исследовании многократных доз комбинации дроспиренон (3 мг / сут) / этинилэстрадиол (0,002 мг / сут) и сильного ингибитора СYP3A4 кетоконазола, при одновременном применении в течение 10 дней, значение AUC (0-24 часа) дроспиренона и этинилэстрадиола увеличивалось в 2.7 и 1.4 раза соответственно. Было показано, что эторикокиб в дозах 60 и 120 мг/сутки при совместном приеме с КОК, содержащими 0.035 мг этинилэстрадиола, повышает концентрации этинилэстрадиола в плазме крови в 1.4 и 1.6 раза, соответственно.

Влияние КОК или кальция левомефолата на другие лекарственные средства

КОК могут влиять на метаболизм других лекарственных средств, 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 сделать вывод о том, что клинически значимое влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм лекарственных средств, опосредованный ферментами цитохрома P450, маловероятно.



In vitro этинилэстрадиол является обратимым ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также необратимым ингибитором CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2.

Фолаты могут изменять фармакокинетику или фармадинамику некоторых средств, влияющих на обмен фолатов, например противоэпилептических лекарственных средств (фенитоин), метотрексата или пириметамина, что может сопровождаться снижением (в основном, обратимым, при условии увеличения дозы влияющего на обмен фолатов средства) их фармакологического действия. Назначение фолатов на фоне терапии такими лекарственными средствами рекомендуется, главным образом, для снижения токсичности последних.

Фармакодинамические взаимодействия

Совместный прием этинилэстрадиол-содержащих лекарственных средств с противовирусными лекарственными средствами прямого действия, содержащими омбитасвир, паритапревир или дасабувир, а также их комбинациями связан с более чем 20-кратным увеличением уровней АЛТ по сравнению с верхним пределом нормы у здоровых испытуемых женщин и у женщин, инфицированных вирусом гепатита С (см. раздел "Противопоказания").

Другие формы взаимодействия

Калий сыворотки

Имеется теоретическая возможность повышения сывороточного уровня калия у женщин, принимающих оранжевые (гормон-содержащие) таблетки лекарственного средства Ярина® Плюс одновременно с другими лекарственными средствами, которые могут увеличивать сывороточный уровень калия. К таким препаратам относятся антагонисты рецепторов ангиотензина-II, калийсберегающие диуретики и антагонисты альдостерона. Однако, в исследованиях, оценивающих взаимодействие дроспиренона (в комбинации с эстрадиолом) с ингибиторами АПФ или индометацином, не было выявлено клинически или статистически значимого различия сывороточной концентрации калия.

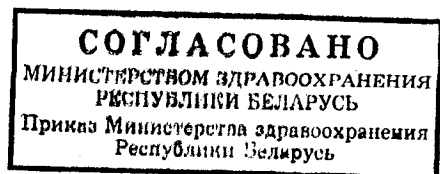
Лабораторные тесты

Прием гормональных контрацептивов может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников и почек, концентрацию транспортных белков в плазме, например кортикостероид-связывающего глобулина и показатели углеводного обмена, параметры свертывания крови и фибринолиза. Эти изменения обычно остаются в пределах лабораторных норм. Дроспиренон увеличивает активность ренина плазмы и альдостерона плазмы, что связано с его антиминералокортикоидным эффектом.

Меры предосторожности и особые указания

Если какие-либо из состояний, заболеваний и факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения лекарственного средства Ярина® Плюс в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием данного лекарственного средства. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих состояний, заболеваний или факторов риска, необходимо проконсультироваться со своим врачом, который может принять решение о необходимости отмены лекарственного средства.

Риск развития венозной тромбозной болезни (ВТЭ)



Использование любых комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) увеличивает риск развития венозной тромбозной болезни (ВТЭ) в сравнении со случаем неиспользования данной группы лекарственных средств. Лекарственные средства, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциируются с более низким риском ВТЭ. Другие лекарственные средства, такие как Ярина® Плюс, могут повышать данный уровень риска до двух раз. Решение о применении любого КГК, в том числе и с наименьшим риском ВТЭ, должно быть принято только после обсуждения с женщиной понимания ею рисков развития ВТЭ, связанных с приемом лекарственного средства Ярина® Плюс; факторов, увеличивающих риск развития ВТЭ; а также того, что риск развития ВТЭ выше в течение первого года применения КГК. Риск развития ВТЭ также повышается после перерыва между приемами КГК в 4 недели и более.

У женщин, не принимающих КГК, риск развития ВТЭ составляет 2 случая на 10000 женщин в год. Однако этот риск может значительно увеличиваться в зависимости от индивидуальных факторов риска каждой женщины.

Установлено¹, что у женщин, принимающих КГК, содержащих дроспиренон, риск развития ВТЭ составляет от 9 до 12 случаев на 10000 женщин в год, что сопоставимо с риском в 6² случаев на 10000 женщин в год для левоноргестрела.

В обоих случаях частота развития ВТЭ ниже, чем ожидаемая при беременности и в послеродовом периоде.

ВТЭ может привести к смерти в 1-2% случаях.

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

Факторы риска развития ВТЭ

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

Лекарственное средство Ярина® Плюс противопоказано для женщин с несколькими факторами риска развития ВТЭ. Если у женщины имеется более одного фактора риска венозного тромбоза, увеличение риска больше чем сумма индивидуальных факторов риска – в таком случае должен быть оценен общий риск. Если соотношение пользы и риска негативное, то лекарственное средство не должно быть назначено.

Таблица: факторы риска развития ВТЭ

| Фактор риска | Примечание |
|---|---|
| Ожирение (индекс массы тела более чем 30 кг/м ²) | Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела. Требуется особого внимания при наличии других факторов риска. |
| Длительная иммобилизация, большое оперативное вмешательство, | В этих ситуациях желательно прекратить применение лекарственного средства (в случае планиру- |

¹ Эти значения частоты оценивались из совокупности данных эпидемиологического исследования, с использованием относительных рисков для различных продуктов, по сравнению с левоноргестрел-содержащими КОК

² Средняя точка диапазона 5-7 на 10 000 пациенто-лет, на основании относительного риска для левоноргестрел-содержащих КОК, против отсутствия применения приблизительно 2.3-3.6

| | |
|---|---|
| любая операция на нижних конечностях или органах таза, нейрохирургические вмешательства или обширная травма. Примечание: временная иммобилизация, в том числе перелеты > 4 часов, также могут быть фактором риска развития ВТЭ, особенно у женщин с другими факторами риска. | емой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации. Во избежание нежелательной беременности следует применять другие методы контрацепции. Следует рассмотреть целесообразность антитромботической терапии, если применение лекарственного средства Ярина® не было прекращено предварительно. |
| Семейный анамнез (венозная тромбоэмболия когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте, например до 50 лет). | В случае подозрения на наследственную предрасположенность перед применением любых КГК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом. |
| Другие состояния, связанные с ВТЭ | Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия. |
| Возраст | Особенно в возрасте старше 35 лет |

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

Необходимо обратить внимание на повышенный риск развития тромбоэмболии во время беременности и послеродовом периоде, особенно в течение 6 недель после родов (информацию о беременности и лактации см. в разделе «Беременность и кормление грудью»).

Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)

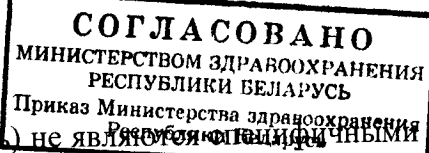
В случае появления нижеуказанных симптомов женщинам следует посоветовать немедленно обратиться к врачу и сообщить о том, что они применяют КГК.

Симптомы ТГВ могут включать:

- односторонний отек нижней конечности и / или стопы или отек вдоль вены на ноге;
- боль или повышенную чувствительность в ноге, могут ощущаться только во время стояния или ходьбы;
- усиленное ощущение тепла в больной ноге, покраснение или изменения цвета кожи нижней конечности.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) могут включать:

- внезапную одышку непонятного происхождения или учащенное дыхание;
- внезапный кашель, может сопровождаться кровохарканьем;
- острая боль в грудной клетке;
- головокружение
- учащенное или нерегулярное сердцебиение.



Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) не являются специфическими и могут быть неверно интерпретированы как признаки других более часто встречающихся или менее серьезных (например, инфекции дыхательных путей).

Другие признаки окклюзии сосудов могут включать: внезапная боль, отек, незначительное посинение конечности.

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

Риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЕ)

По данным эпидемиологических исследований применения каких-либо КГК ассоциируется с повышенным риском артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда) или cerebrovascularных событий (транзиторная ишемическая атака, инсульт). Артериальные тромбоэмболические явления могут иметь летальный исход.

Факторы риска развития АТЕ

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

Таблица: факторы риска развития АТЕ

| Фактор риска | Примечание |
|---|--|
| Возраст | Особенно в возрасте старше 35 лет |
| Курение | Женщинам, которые пользуются КГК, рекомендуется воздерживаться от курения. Женщинам в возрасте от 35 лет, которые продолжают курить, настоятельно рекомендуется применять другой метод контрацепции. |
| Артериальная гипертензия | |
| Ожирение (индекс массы тела более чем 30 кг/м ²) | Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела. Требует особого внимания при наличии других факторов риска. |
| Семейный анамнез (артериальная тромбоэмболия когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте, например до 50 лет). | В случае подозрения на наследственную предрасположенность перед применением любых КГК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом. |
| Мигрень | Рост частоты или тяжести мигрени во время применения КГК (могут быть продромальные состояния перед развитием cerebrovascularных событий) |

| | |
|---|--|
| | может стать причиной применения КГК. |
| Другие состояния, связанные с побочными эффектами со стороны сосудов. | Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, недостатка клапанов сердца, фибрилляция предсердий, дислипотеинемия и системная красная волчанка. |

Симптомы АТЕ

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

Симптомами инсульта могут быть:

- внезапное онемение или слабость мышц лица, рук или ног, особенно одной стороны тела;
- внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или нарушения координации;
- внезапная спутанность сознания, проблемы с речью или пониманием языка;
- внезапное нарушение зрения одного или обоих глаз;
- внезапная, сильная или длительная головная боль без явной причины;
- потеря сознания или обморок с эпилептическим приступом или без него.

Преходящий характер симптомов может свидетельствовать о транзиторной ишемической атаке.

Симптомами инфаркта миокарда могут быть:

- боль, дискомфорт, давление, чувство тяжести, сдавливания или переполнения в грудной клетке, руке или за грудиной;
- дискомфорт с иррадиацией в спину, челюсть, гортань, руки, желудок;
- чувство переполнения, расстройства пищеварения и приступ удушья;
- потливость, тошнота, рвота или головокружение;
- выраженная слабость, беспокойство, одышка;
- учащенное или нерегулярное сердцебиение.

• **Опухоли**

В некоторых эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития рака шейки матки при длительном применении КОК (более 5 лет), однако это утверждение все еще имеет противоречивый характер, поскольку окончательно не выяснено, насколько результаты исследований учитывали сопутствующие факторы, например половое поведение и другие факторы, например папилломавирусную инфекцию человека.

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированный у женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск 1.24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих лекарственных средств. 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 приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием тщательного наблюдения и более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих комбинированные оральные контрацептивы. У женщин, когда-либо использовавших 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 – злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза. При применении КПК в более высоких дозах (50 мкг этинилэстрадиола) риск развития рака эндометрия и яичников снижается. Остается неясным, распространяется ли это на низкодозированные КПК.

- *Другие состояния*

Прогестиновый компонент лекарственного средства Ярина® Плюс является антагонистом альдостерона с калийсберегающими свойствами. В большинстве случаев не предполагается повышения уровня калия. Но в клиническом исследовании у некоторых пациенток с легкой или умеренной степенью нарушения функции почек сопутствующий прием калийсберегающих средств незначительно повышал сывороточные уровни калия при приеме дроспиренона. Поэтому рекомендуется проверять уровень сывороточного калия в ходе первого цикла лечения у пациенток с почечной недостаточностью, у которых сывороточный уровень калия до лечения был на верхней границе нормы, и которые дополнительно используют калийсберегающие средства.

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

Несмотря на то, что небольшое повышение артериального давления было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема лекарственного средства развивается стойкое, клинически значимое повышение артериального давления, следует отменить данные средства и начать лечение артериальной гипертензии. Прием лекарственного средства может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения артериального давления.

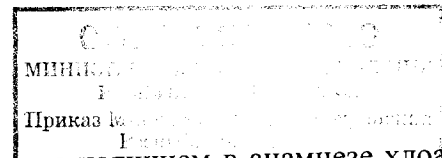
Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом.

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

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены лекарственного средства до тех пор, пока показатели функции печени не вернуться в норму. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема лекарственного средства.

Хотя КОК могут оказывать влияние на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, использующих низкодозированные комбинированные пероральные контрацептивы (<0,05 мг этинилэстрадиола). Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема данного лекарственного средства.

На фоне применения КОК описаны случаи болезни Крона и неспецифического язвенного колита, а также утяжеления эндогенной депрессии и эпилепсии.



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

Фолаты могут маскировать дефицит витамина В₁₂.

Лекарственное средство Ярина® Плюс содержит 45 мг лактозы в оранжевой (гормон-содержащей) и 48 мг лактозы в светло-оранжевой (неактивной) таблетке. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы, находящимся на диете с контролируемым потреблением лактозы, необходимо учитывать это количество.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения лекарственного средства Ярина® Плюс необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное общемедицинское и гинекологическое обследование, исключить беременность. Как правило, измеряется артериальное давление, частота сердечных сокращений, определяется индекс массы тела, проверяется состояние молочных желез, брюшной полости и органов малого таза, включая цитологическое исследование эпителия шейки матки (тест по Папаниколау). Важно обратить внимание женщин на информацию об артериальной и венозной тромбоэмболии, включая риск образования тромбов при приеме лекарственного средства Ярина® Плюс в сравнении с другими КГК; симптомы артериальной и венозной тромбоэмболии; факторы, увеличивающие риск образования тромбов и необходимые действия в случае предполагаемого тромбоза.

Важно обратить внимание на информацию об артериальной и венозной тромбоэмболии, включая риск образования тромбов при приеме лекарственного средства Ярина® Плюс в сравнении с другими КГК; симптомы артериальной и венозной тромбоэмболии; факторы, увеличивающие риск образования тромбов и необходимые действия в случае предполагаемого тромбоза. Следует тщательно читать инструкцию по применению и четко следовать ей.

Необходимо иметь в виду, что гормональные контрацептивы не предохраняют от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем!

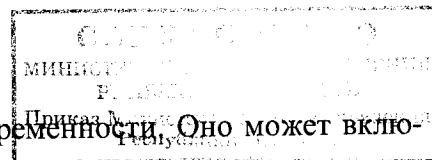
Снижение эффективности

Эффективность лекарственного средства Ярина® Плюс может быть снижена в следующих случаях: при пропуске активных таблеток оранжевого цвета, при рвоте и диарее или в результате лекарственного взаимодействия (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Недостаточный контроль менструального цикла

На фоне приема лекарственного средства Ярина® Плюс могут отмечаться нерегулярные (ациклические) кровянистые выделения/кровотечения из влагалища (мажущие кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных менструальноподобных кровотечений должна проводиться после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла.

Если нерегулярные менструальноподобные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование



для исключения злокачественных новообразований или беременности. Оно может включать кюретаж.

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток может не развиваться кровотечения отмены. Если лекарственное средство Ярина® Плюс принималось согласно рекомендациям, то беременность маловероятна. Тем не менее, при нерегулярном применении лекарственного средства и отсутствии двух подряд менструальноподобных кровотечений, прием лекарственного средства не может быть продолжен до тех пор, пока беременность не будет исключена.

Влияние на способность управлять автомобилем и техникой.

Не выявлено.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Набор: по 21 оранжевой таблетке, покрытой пленочной оболочкой, и 7 светло-оранжевых таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистер из многослойного материала – PVC-PE-EVOH-PE-PTFE и фольги алюминиевой. 1 блистер в комплекте с блоком самоклеящихся наклеек для оформления календаря приема вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Байер АГ, 13353, Берлин, Мюллерштрассе 178, Германия

Дополнительную информацию можно получить по адресу:

220089, Минск, пр-т Дзержинского, д. 57, 14эт.

Тел.: +375(17) 239-54-20 (30)

Факс. +375(17) 336-12-36