

Состав

действующие вещества: этинилэстрадиол, дроспиренон, левомефолат кальция;

1 упаковка содержит 28 таблеток, покрытых оболочкой (21 таблетка оранжевого цвета и 7 таблеток светло-оранжевого цвета);

1 таблетка оранжевого цвета содержит этинилэстрадиола 0,03 мг, дроспиренона 3 мг и левомефолату кальция 0,451 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия карбокси-метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, магния стеарат, гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172);

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

вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия карбокси-метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, магния стеарат, гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие гормоны, круглые, двояковыпуклые, оранжевого цвета, с одной стороны которых вытеснено «Y +» в правильном шестиугольнике; таблетки, содержащие только левомефолат кальция, покрытые оболочкой, круглые, двояковыпуклые, светло-оранжевого цвета, с одной стороны которых вытеснено «M +» в правильном шестиугольнике.

Фармакотерапевтическая группа

Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половой сферы. Гормональные контрацептивы для системного применения.

Код АТХ G03A A12.

Фармакодинамика

Механизм действия

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

Фармакодинамические свойства

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

Контрацептивное действие

Специальных исследований фармакодинамических свойств препарата Ярина Плюс не проводили.

Фолатного добавка

В ходе двух исследований изучали влияние препарата Ярина Плюс на уровень фолатов в плазме и эритроцитах. В рандомизированном двойном слепом исследовании с активным контролем в параллельных группах сравнивались уровни фолатов в плазме и эритроцитах у женщин (пациенток) из США во время 24-недельного лечения 3 мг дроспиренона/0,02 мг этинилэстрадиола (препарат «Джаз») + 0,451 мг кальция левомефолату и во время лечения только препаратом «Джаз». Фармакодинамическая влияние на уровень фолатов в плазме крови, в эритроцитах и на профиль циркулирующих метаболитов фолатов оценивался в течение 24 недель лечения с помощью 0,451 мг кальция левомефолату или 0,4 мг фолиевой кислоты (эквивалентных доз 0,451 мг кальция левомефолату) в комбинации с 3 мг дроспиренона/0,03 мг этинилэстрадиола (Ярина) с последующим немаскируемых применением в течение 20 недель только препарата Ярина (фаза элиминации).

Фармакокинетика

Препараты Ярина Плюс и Ярина является биоэквивалентными учитывая дроспиренон и этинилэстрадиол.

Биодоступность дроспиренона при приеме таблетки с содержанием только дроспиренона составляет около 76%. Биодоступность этинилэстрадиола - примерно 40%, что является результатом пресистемной конъюгации и эффекта первого прохождения. Биодоступность препарата Ярина Плюс, содержащий комбинацию дроспиренона и этинилэстрадиола, стабилизированную бетадекса клатратах (молекулярный комплекс), не исследовалась. Этинилэстрадиол имеет

одинаковую биодоступность при применении в виде комплекса с бетадекса клатратах и при приеме как свободного стероида. Сывороточные концентрации дроспиренона и этинилэстрадиола достигают максимального уровня через 1-2 часа после приема препарата Ярина Плюс.

Фармакокинетика дроспиренона после приема однократных доз от 1 до 10 мг имеет дозозависимый характер. При ежедневном применении препарата «Ярина» равновесная концентрация дроспиренона достигается через 8 дней. Наблюдалось почти 2-3 кратное повышение показателей максимальной концентрации и AUC (0-24 часа) в сыворотке крови дроспиренона после многократного применения препарата «Ярина» (см. Таблицу 1).

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

Кальция левомефолат по своей структуре идентичен L-5-метилтетрагидрофолата (L-5-метил-ТГФ), метаболита витамина В9. Средняя начальная концентрация у лиц, не употребляющих продукты, обогащенные фолиевой кислотой, однако имеют нормальный питательный рацион, составляет 15 нмоль/л. При пероральном приеме кальция левомефолат абсорбируется и накапливается в организме. Максимальная концентрация в плазме крови, что на 50 нмоль/л выше началом уровня, достигается через 0,5-1,5 ч после однократного приема кальция левомефолату в дозе 0,451 мг.

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

Таблица 1. Фармакокинетические параметры препарата «Ярина®» (3 мг дроспиренона и 0,03 мг этинилэстрадиола)

Дроспиренон
Средние значения (%)

Курс/сутки	Количество пациентов	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (ч)	AUC(0-24год) (нг*ч/мл)	T1/2 (ч)
1/1	12	36,9 (13)	1,7 (47)	288 (25)	Не применяется
1/21	12	87,5 (59)	1,7 (47)	827 (23)	30,9 (44)
6/21	12	84,2 (19)	1,8 (19)	930 (19)	32,5 (38)
9/21	12	81,3 (19)	1,6 (38)	957 (23)	31,4 (39)
13/21	12	78,7 (18)	1,6 (26)	968 (24)	31,1 (36)

Дроспиренон

Средние значения (%)

Курс/сутки	Количество пациентов	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (ч)	AUC(0-24год) (нг*ч/мл)	T1/2 (ч)
1/1	11	53,5 (43)	1,9 (45)	280 (87)	Не применяется
1/21	11	92,1 (35)	1,5 (40)	461 (94)	Не применяется
6/21	11	99,1 (45)	1,5 (47)	346 (74)	Не применяется
9/21	11	87 (43)	1,5 (42)	485 (92)	Не применяется
13/21	10	90,5 (45)	1,6 (38)	469 (83)	Не применяется

Влияние пищи

Скорость абсорбции дроспиренона и этинилэстрадиола после однократного применения препаратов, подобных Ярина Плюс, была ниже при приеме после еды (богатой содержанием жиров), при этом средняя концентрация в сыворотке крови (max) обоих веществ снизилась почти на 40%. Однако степень абсорбции дроспиренона остался неизменным. Зато степень абсорбции этинилэстрадиола уменьшился почти на 20% при применении после еды.

Влияние пищи на абсорбцию кальция левомефолату при применении препарата Ярина Плюс не изучался.

Распределение

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

Дроспиренон не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или глобулином, связывающим кортизол (ГОК), однако связывание с другими белками плазмы крови составляет около 97%. После многократного применения в течение более 3 курсов не отмечено никаких изменений свободной фракции (по показаниям минимальной концентрации). Сообщается, что этинилэстрадиол активно, однако специфично связывается с альбумином (около 98,5%) и стимулирует повышение сывороточных концентраций как ГСПГ, так и ГОК. Такое воздействие на ГСПГ и ГОК, обусловленный действием этинилэстрадиола, не менялся при изменении доз дроспиренона в диапазоне 2-3 мг.

Сообщалось о двухфазную кинетику фолатов с быстрым и медленным обновлением их запасов. Быстрое обновление запасов, которое, возможно, отражает недавно абсорбированный фолат, соответствует показателю конечного периода полувыведения составляет примерно 4-5 ч после однократного приема кальция левомефолату в дозе 0,451 мг. Для медленного обновления запасов, отражающий метаболизм полиглутамата фолата, среднее время удержания составляет 100 дней или более.

Метаболизм

Два основных метаболита дроспиренона, обнаруженные в плазме человека - это кислотная форма дроспиренона, который вследствие раскрытия лактонового кольца, и 4,5 дигидро-дроспиренон-3-сульфат, что является результатом редукции и последующего сульфирования. Установлено, что эти метаболиты фармакологически неактивны. Дроспиренон также испытывает окислительного метаболизма под действием CYP3A4.

Сообщалось, что этинилэстрадиол проходит значительный пресистемный метаболизм в кишечнике и печени. Метаболизм этинилэстрадиола и его окислительных метаболитов преимущественно путем конъюгации с глюкуронидом или сульфатом. CYP3A4 в печени отвечает за 2-

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

L-5-метил-ТГФ - преобладающая соединение фолиевой кислоты в системе кровообращения, транспортируется в физиологических условиях и при применении фолиевой кислоты и кальция левомефолату.

Вывод

Сывороточная концентрация дроспиренона характеризуется конечным периодом полувыведения в фазе распределения около 30 часов после однократного, так и многократного применения. Выведение дроспиренона было почти полным через 10 дней, а выведены количества оказались несколько выше в кале, чем в моче. Дроспиренон проходит активный метаболизм, и с мочой и калом выделяются только незначительное количество неизмененного дроспиренона. В моче и кале обнаружено не менее 20 различных метаболитов. Около 38-47% метаболитов в моче - конъюгаты с глюкуронидами и сульфатами. Почти 17-20% метаболитов, обнаруженных в кале, выводились в форме глюкуронидов и сульфатов.

Конечный период полувыведения в фазе распределения этинилэстрадиола составлял, по сообщениям, около 24 часов. Препарат не выводится в неизмененном виде. Этинилэстрадиол выводится с мочой и калом в форме конъюгатов с глюкуронидами и сульфатами и проходит enteroгепатическую циркуляцию.

L-5-метил-ТГФ выводится из организма с мочой в виде неизмененных фолатов и продуктов катаболизма и калом в процессе двухфазной кинетики.

Применение в особых группах пациенток

Применение детям. Безопасность и эффективность применения препарата Ярина Плюс установлена для женщин репродуктивного возраста. Ожидается, что препарат будет проявлять аналогичную эффективность у подростков постпубертатный возраста до 18 лет и пациенток в возрасте от 18 лет. Это лекарственное средство не назначать до начала менструаций.

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

Расовые различия. Не отмечено клинически значимых различий фармакокинетических свойств дроспиренона или этинилэстрадиола у японок и

представительниц европеоидной расы (в возрасте 25-35 лет) при ежедневном применении препарата с содержанием 3 мг дроспиренона/0,02 мг этинилэстрадиола в течение 21 суток. Специальные исследования об особенностях в других этнических группах не проводились.

Нарушение функции печени. Препарат Ярина Плюс противопоказан пациенткам с болезнями печени.

Средняя экспозиция дроспиренона у женщин с нарушением функции печени умеренной степени почти втрое выше экспозицию у женщин с нормальной функцией печени. Препарат Ярина Плюс не исследовался у женщин с тяжелыми нарушениями функции печени (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Медикаментозное взаимодействие

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

Влияние других лекарственных средств на КОК.

Вещества, снижающие эффективность КОК. Лекарственные средства или фитопрепараты, индуцируют определенные ферменты, в том числе CYP3A4, могут снижать эффективность КОК или усиливать прорывные кровотечения.

Вещества, повышающие концентрацию КОК в плазме крови. При одновременном применении аторвастатина и определенных КОК, содержащих этинилэстрадиол, отмечается повышение показателей AUC этинилэстрадиола почти на 20%. Аскорбиновая кислота и ацетаминофен могут приводить к увеличению концентрации этинилэстрадиола в плазме крови, вероятно, из-за подавления конъюгации. В ходе клинического исследования по изучению взаимодействия препаратов, проводимого с участием 20 женщин предклимактерического возраста, при применении 1 раз в сутки таблеток с содержанием 3 мг дроспиренона и 0,02 мг этинилэстрадиола одновременно с мощным ингибитором CYP3A4 кетоконазолом в дозе 200 мг дважды в сутки в течение 10 дней отмечалось повышение AUC (0-24) дроспиренона и этинилэстрадиола соответственно в 2,68 раза (90% ДИ: 2,44, 2,95) и 1,4 раза (90% ДИ: 1,31, 1,49). Показатель C_{max} потерпел 1,97-кратного повышения (90% ДИ: 1,79, 2,17) и 1,39-кратного повышения (90% ДИ: 1,28, 1,52) дроспиренона и этинилэстрадиола соответственно. Несмотря на то, что не было отмечено ни

одного клинически значимого влияния на безопасность или лабораторные показатели, в том числе уровень калия в сыворотке крови, следует учитывать, что в этом исследовании субъекты изучались только в течение 10 дней.

Клинические последствия приема КОК с содержанием дроспиренона одновременно с непрерывным применением ингибитора СYP3A4/5 неизвестны (см. Раздел «Особенности применения»).

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

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

Влияние КОК на другие препараты

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

В условиях *in vitro* этинилэстрадиол является ингибитором обратного действия в отношении изоферментов СYP2C19, СYP1A1 и СYP1A2 и необратимым ингибитором изоферментов СYP3A4/5, СYP2C8 и СYP2J2. Метаболизм дроспиренона и потенциальное воздействие дроспиренона на печеночные СYP-ферменты изучали в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. В ходе двух исследований *in vitro* дроспиренон не проявлял влияния на метаболизм модельных субстратов СYP1A2 и СYP2D6, однако подавлял метаболизм модельных субстратов СYP1A1, СYP2C9, СYP2C19 и СYP2A4, при этом наиболее чувствительным ферментом был СYP2C19. Потенциальное влияние дроспиренона на активность фермента СYP2C19 изучали в ходе исследования клинической фармакокинетики с применением омепразола как маркерного субстрата. В ходе исследования с

участием 24 женщин постклимактерического возраста (12 женщин с гомозиготным (дикого типа) генотипом CYP2C19 и 12 женщин с гетерозиготным генотипом CYP2C19) при ежедневном пероральном применении дроспиренона в дозе 3 мг в течение 14 дней не отмечено влияния на клиренс омепразола (40 мг, однократная пероральная доза) и 5-гидроксиомепазол, образованного под действием CYP2C19. Кроме того, не было выявлено ни одного значительного влияния дроспиренона на системный клиренс омепразола сульфона, метаболита, образованного с помощью CYP3A4. Эти результаты свидетельствуют, что дроспиренон не угнетает CYP2C19 и CYP3A4 в условиях *in vivo*.

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

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

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

Было проведено исследование по изучению лекарственного взаимодействия, в котором сравнивали применение дроспиренона 3 мг/эстрадиола 1 мг и плацебо в 24 женщин постклимактерического возраста с артериальной гипертензией умеренной степени, принимавших эналаприл малеат в дозе 10 мг два раза в сутки. Уровень калия проверяли у всех участниц исследования через день в течение 2 недель. Средняя концентрация в сыворотке крови калия в группе, получавшей дроспиренон/эстрадиол, была на 0,22 мэкв/л выше относительно исходного уровня в плацебо-группе. Кроме этого, уровень калия в сыворотке крови измерялся в отдельных временных точках в течение 24 часов в исходном уровне и на 14-й день. По состоянию на 14-й день соотношение между C_{max} и AUC уровня калия в группе, получавшей дроспиренон/эстрадиол, и плацебо-группе было соответственно 0,955 (90% ДИ: 0,914, 0,999) и 1,010 (90% ДИ: 0,944,

1, 08). Ни у одной пациентки из обеих групп лечения не отмечено развития гиперкалиемии (уровень калия в сыворотке крови $> 5,5$ мэкв/л).

Влияние фолатов на другие препараты. Фолаты, такие как фолиевая кислота и левомефолат кальция, могут изменять фармакокинетику или фармакодинамические свойства определенных антифолатив (например противосудорожные средства, метотрексат).

Влияние других препаратов на фолат. Сообщалось, что отдельные препараты (метотрексат, сульфасалазин, колестирамин, противосудорожные препараты) вызывают снижение уровня фолатов.

Доклинические данные по безопасности

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

Длительных исследований на животных для определения канцерогенного потенциала левомефолату не проводили. Исследование мутагенности левомефолату, проведенных *in vivo* и *in vitro*, не выявили свидетельств мутагенной активности.

Показания

- Пероральная контрацепция.

Препарат Ярина Плюс предназначен для применения женщинам с целью предотвращения беременности.

- Обеспечение фолатного статуса.

Препарат Ярина Плюс назначать женщинам, которые выбрали перорально контрацепции как метод предохранения от беременности, для повышения уровня фолатов с целью уменьшения риска возникновения дефекта нервной трубки.

Противопоказания

Препарат Ярина® Плюс не назначать женщинам при наличии хотя бы одного из нижеперечисленных состояний или заболеваний.

- Нарушение функции почек.
- Недостаточность коры надпочечников.
- Высокий риск развития артериального или венозного тромбоза. К этой категории относятся, например, женщины, которые:
 - курят и имеют возраст более 35 лет (см. раздел «Особенности применения»);
 - имеют тромбоз глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), в том числе в анамнезе (см. раздел «Особенности применения»);
 - имеют цереброваскулярные заболевания (см. раздел «Особенности применения»);
 - больные ишемической болезнью сердца (см. раздел «Особенности применения»);
 - имеют Тромбогенные недостатки клапана сердца или Тромбогенные нарушения сердечного ритма (например подострый бактериальный эндокардит с поражением клапана или фибрилляция предсердий (см. раздел «Особенности применения»));
 - больные наследственную или приобретенную гиперкоагулопатию (см. раздел «Особенности применения»);
 - больные неконтролируемой артериальной гипертензией (см. раздел «Особенности применения»);
 - больные сахарным диабетом с сосудистыми осложнениями (см. раздел «Особенности применения»);
 - страдающих головные боли с очаговыми неврологическими симптомами или мигрени с аурой или без и имеют возраст более 35 лет (см. раздел «Особенности применения»).
- Аномальное маточное кровотечение неясной этиологии (см. Раздел «Особенности применения».
- Рак молочной железы или другие виды рака, чувствительные к эстрогенам или прогестинам, в том числе в анамнезе (см. Раздел «Особенности применения»).

- Опухоли печени, доброкачественные или злокачественные или заболевания печени (см. Раздел «Особенности применения», «Способ применения и дозы»).
- Беременность (из-за отсутствия необходимости в применении КОК в течение беременности) (см. Раздел «Особенности применения», «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Применение комбинации лекарственных средств для лечения гепатита С, содержащих омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без добавления дасабувиру вследствие потенциального повышения уровня АЛТ (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

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

Влияние других препаратов на КОК

Вещества, вызывающие снижение эффективности КОК

Лекарственные средства и растительные препараты, которые индуцируют определенные ферменты, в том числе цитохром Р450 3А4 (СYP3А4), могут снижать эффективность КОК или усиливать прорывные кровотечения.

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

Вещества, вызывающие увеличение концентрации КОК в плазме крови

При одновременном применении аторвастатина и определенных КОК, содержащих этинилэстрадиол, отмечается повышение показателей АUC

этинилэстрадиола почти на 20%. Аскорбиновая кислота и ацетаминофен могут приводить к увеличению концентрации этинилэстрадиола в плазме крови, вероятно, из-за подавления конъюгации.

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

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

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

Антибактериальные средства

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

Влияние КОК на другие препараты

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

инструкции по применению всех препаратов, которые назначаются одновременно с этим лекарственным средством.

КОК, повышают концентрацию ферментов цитохрома CYP450 в плазме крови

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

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

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

Взаимодействие с препаратами, которые могут повышать сывороточный уровень калия

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

Влияние фолатов на другие лекарственные средства

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

Влияние других лекарственных средств на фолат

Сообщалось, что отдельные препараты вызывают снижение уровня фолатов путем ингибирования фермента дегидрофолатредуктазы (например, метотрексат и сульфасалазин), путем уменьшения абсорбции фолатов (например,

холестирамин) или с помощью неизвестных механизмов (например противозепилептические препараты, такие как карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон и вальпроевая кислота).

Влияние на результаты лабораторных исследований

Применение контрацептивных стероидов может влиять на результаты определенных лабораторных анализов, в частности это касается факторов коагуляции, уровня липидов, толерантности к глюкозе и связывающих белков. Дроспиренон увеличивает активность ренина и альдостерона в плазме крови, индуцированной его умеренной антиминералокортикоидной активностью. Фолаты могут скрывать дефицит витамина В12 (см. Раздел «Особенности применения» и подразделение «Влияние КОК на другие препараты» раздела «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Особенности применения

Курение и серьезные сердечно-сосудистые осложнения

Курение повышает риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения КОК. Этот риск возрастает с возрастом и с количеством выкуриваемых за день сигарет. Поэтому КОК не следует применять женщинам в возрасте старше 35 лет, которые курят (см. Раздел «Противопоказания»).

Тромбоэмболические расстройства и другие сосудистые заболевания

Применение препарата Ярина® Плюс следует прекратить в случае развития артериальных или венозных тромбоэмболических осложнений.

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

В ряде исследований сравнивали риск ВТЕ у женщин, принимавших препарат Ярина® (содержащий 0,03 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона), и у женщин, получавших другие КОК, в том числе с левоноргестрел. Результаты исследований, проводили по требованию или при содействии регуляторных органов, обобщены в таблице 2.

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

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

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

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

б) включая низкодозированные КОК, содержащих такие прогестины: норгестимат, норэтиндрон, левоноргестрел, дезогестрел, норгестрел, медроксипрогестерон или етинодиол диацетат

с) включая низкодозированные КОК, содержащих такие прогестины: левоноргестрел, дезогестрел, диеногест, хлормадинона ацетат, гестоден, ципротерона ацетат, норгестимат или норэтиндрон

д) включая низкодозированные КОК, содержащих такие прогестины: норгестимат, норэтиндрон или левоноргестрел

Кроме вышеприведенных «регуляторных исследований», также проводили другие исследования с разными целями. Всего было проведено два проспективных когортных исследования (см. Таблицу 2): Постмаркетинговое исследования по изучению безопасности (США) Ingenix (Seeger 2007) и Европейское Постмаркетинговое исследования по изучению безопасности

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

По возможности необходимо прекратить применение препарата Ярина® Плюс крайней мере за 4 недели до крупных сделок или других хирургических вмешательств, при которых повышается риск тромбоэмболии, и не использовать препарат в течение 2 недель после таких операций.

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

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

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

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

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

Гиперкалиемия

Препарат Ярина® Плюс содержит 3 мг прогестина дроспиренона, который имеет антиминералокортикоидными свойствами, в том числе может вызвать гиперкалиемию у пациенток, относящихся к группе повышенного риска. Указанное свойство дроспиренона аналогично действию спиронолактона в дозе 25 мг. Препарат Ярина® Плюс противопоказан пациенткам с заболеваниями, которые провоцируют развитие гиперкалиемии (например, нарушение функции почек, нарушение функции печени и недостаточность коры надпочечников). У женщин, которые получают ежедневную длительную терапию хронических состояний или заболеваний препаратами, способными повышать уровень калия в сыворотке крови, необходимо в течение курса лечения контролировать сывороточную концентрацию калия. К лекарственным средствам, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови, относятся ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, калийсберегающие диуретики, калиевые добавки, гепарин, антагонисты альдостерона и НПВП. Следует рассмотреть возможность осуществления мониторинга сывороточных концентраций калия у пациенток из группы повышенного риска, которые проходят сопутствующую долговременную терапию с применением мощного ингибитора цитохрома CYP3A4. Мощные ингибиторы CYP3A4 включают азольные противогрибковые препараты (кетоконазол, итраконазол, вориконазол), ингибиторы протеазы ВИЧ / ВГС (например, индинавир, боцепревир) и кларитромицин (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

Рак молочной железы и репродуктивных органов

Женщинам, страдающим или болели раньше раком молочной железы, не следует принимать препарат Ярина® Плюс, поскольку рак молочной железы - это гормонозависимая опухоль.

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

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

Важнейшим фактором риска рака шейки матки является папилломавирусная инфекция человека.

Заболевания печени

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

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

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

В редких случаях у женщин, применяющих КОК, наблюдались доброкачественные, а еще реже - злокачественные опухоли печени, в отдельных случаях приводили к опасному для жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае возникновения жалоб на сильную боль в эпигастральной области, увеличение печени или признаки внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учитывать возможность наличия опухоли печени при применении КОК.

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

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

В ходе клинических исследований с участием пациентов, получавших терапию для лечения вирусного гепатита С лекарственными средствами, содержащими омбитасвир / паритапревир / ритонавир с или без добавления дасабувиру, повышение уровня АЛТ более чем 5 раз выше верхней границы нормы (ВМН), включая некоторые случаи повышение более чем в 20 раз выше верхней границы нормы, наблюдалось значительно чаще у женщин, которые применяли

лекарственные средства, содержащие этинилэстрадиол, такие как КОК. Следует прекратить применение препарата Ярина® Плюс перед началом терапии комбинацией омбитасвир / паритапревир / ритонавир с / без добавления дасабувиру (см. Раздел «Противопоказания»). Возобновить применение препарата Ярина® Плюс можно примерно через 2 недели после завершения курса применения лекарственных средств для терапии вирусного гепатита С.

Повышение артериального давления

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

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

Заболевания желчного пузыря

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

Влияние на углеводный и липидный обмен

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

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

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

Головная боль

Если у женщины, принимает препарат Ярина® Плюс, возникают головные боли, которые имеют рецидивирующий характер, являются устойчивыми или интенсивными, следует тщательно изучить случай и, в случае необходимости, отменить применение препарата Ярина® Плюс.

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

Нерегулярные кровотечения

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

Данные десяти клинических исследований контрацептивной эффективности препарата Ярина® (N = 2467) показали, что количество женщин, которые применяли препарат Ярина® и в которых были незапланированные кровотечения, уменьшилась с 12% в цикле 2 до 6% (цикл 13). 25 пациенток с 3009 в ходе исследований применения препарата Ярина® и препарата Ярина® Плюс (<1%) прекратили участие в исследованиях из-за жалоб на кровотечения. Жалобы описаны как метроррагия, вагинальное кровотечение, меноррагия, аномальные кровотечения отмены и менометроррагия.

Среднее количество дней кровотечения у большинства пациенток (86-88%) составляла 4-7 дней. У пациенток, получавших препарат Ярина® Плюс, может наблюдаться отсутствие кровотечения отмены, даже если они не беременны. Согласно записям пациенток в дневниках, проанализированным в ходе исследований контрацептивной эффективности препарата Ярина®, в течение 2-13 циклов, от 6 до 10% имели циклы без кровотечений отмены. У некоторых женщин может встречаться аменорея или олигоменорея, вызванная приемом противозачаточных таблеток, особенно если такие расстройства отмечались ранее.

При отсутствии кровотечения отмены следует рассмотреть возможность наличия беременности. Если пациентка не соблюдалась назначенного режима приема препарата (пропустила прием одной или более таблеток, содержащих гормоны,

или начала принимать их на день позже, чем должна начать), при первой отсрутствии кровотечения отмены необходимо учитывать вероятность беременности и принять необходимых диагностических мероприятий. Если пациентка придерживалась назначенного режима приема препарата и у нее отсутствуют две кровотечения отмены подряд, необходимо исключить беременность.

Применение КОК перед беременностью или на ранних сроках беременности

Дополнительные эпидемиологические исследования не показали никакого повышения риска развития врожденных пороков развития плода у женщин, принимавших оральные контрацептивы до беременности. В исследованиях также не обнаружено признаков тератогенного эффекта, в том числе не определено аномалий развития сердца и дефектов уменьшения конечностей, при непреднамеренном применении женщинами препарата на ранних сроках беременности. При подтверждении беременности нужно прекратить прием препарата Ярина® Плюс и начать применение витаминных добавок для беременных с содержанием фолатов.

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

Депрессия

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

Влияние на результаты лабораторных исследований

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

Мониторинг

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

Другие состояния

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

В редких случаях может развиваться хлоазма, особенно у женщин, которые ранее имели хлоазму беременных. Женщины со склонностью к хлоазмы должны избегать воздействия солнечного или ультрафиолетового излучения во время приема КОК.

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

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

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

Не проводили исследований влияния на способность управлять автотранспортом или механизмами. Не сообщалось о влиянии на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы.

Применение в период беременности или кормления грудью

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

Применение КОК с целью стимулирования кровотечения отмены не следует использовать как тест на беременность. Не следует принимать КОК во время

беременности для лечения угрозы выкидыша или повторных выкидышей.

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

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

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

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

Способ применения и дозы

Как принимать препарат Ярина® Плюс

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

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

Как начать применение препарата Ярина® Плюс

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

- *Начало в 1-й день цикла*

В течение первого цикла применения препарата Ярина® Плюс женщина должна принимать по

1 оранжевой таблетке препарата ежедневно, начиная с 1-го дня менструального цикла (первый день менструации - это 1-й день цикла). Пациентка должна принимать по 1 оранжевой таблетке препарата Ярина® Плюс в день в течение 21 дня подряд, после чего в течение 22-28 дней цикла принимать по 1 светло-оранжевой таблетке в сутки. Препарат Ярина® Плюс следует принимать в соответствии с указаниями, содержащимися на упаковке, в одно и то же время каждый день, желательно после ужина или перед сном, запивая небольшим количеством жидкости, в случае необходимости. Прием препарата Ярина® Плюс не зависит от приема пищи. В случае первого приема таблеток Ярина® Плюс не в 1-й день менструального цикла, а позже, контрацептивный эффект препарата наступает только после первых 7 дней его непрерывного применения. В таком случае необходимо дополнительное использование негормональных средств контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата Ярина® Плюс. Следует учитывать возможность наступления овуляции и оплодотворения до начала применения препарата.

- *Начало в воскресенье*

В течение первого цикла применения препарата Ярина® Плюс женщина должна принимать по

1 оранжевой таблетке Ярина® Плюс ежедневно в течение 21 дня подряд, после чего в течение 22-28 дней цикла принимать по 1 светло-оранжевой таблетке в сутки. Препарат Ярина® Плюс следует принимать в соответствии с указаниями, указанными на упаковке, в одно и то же время каждый день, желательно после ужина или перед сном, запивая небольшим количеством жидкости, в случае необходимости. Прием препарата Ярина® Плюс не зависит от приема пищи. Контрацептивный эффект препарата Ярина® Плюс наступает не ранее чем через 7 дней его непрерывного применения. Необходимо дополнительное применение негормональных средств контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата Ярина® Плюс. Следует учитывать возможность наступления овуляции и оплодотворения до начала применения препарата.

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

контрацепции, пока период приема оранжевых таблеток препарата Ярина® Плюс не составит 7 дней подряд.

Переход с других противозачаточных таблеток

При переходе с других противозачаточных таблеток применения препарата Ярина® Плюс начинать в день, когда необходимо было бы начать прием таблеток из новой упаковки предыдущего орального контрацептива.

Переход с другого метода контрацепции, кроме противозачаточных таблеток

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

Кровотечение отмены обычно наступает в течение 3 дней после приема последней оранжевой таблетки. В случае появления кровянистых выделений или прорывного кровотечения во время приема препарата Ярина® Плюс необходимо продолжение его применения согласно режиму, приведенному выше. Такие кровотечения обычно являются временными и не имеют клинического значения, однако в случае устойчивой или длительной кровотечения женщину должен осмотреть врач.

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

Риск наступления беременности возрастает с каждым упущенным активной таблеткой оранжевого цвета.

Что делать в случае пропуска приема таблетки

Пропущен прием 1 оранжевой таблетки в упаковке.

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

В случае полового акта нет необходимости в дополнительных методах контрацепции.

Пропущен прием 2 оранжевых таблеток в ряду «Неделя 1» или «Неделя 2» блистерной упаковки.

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

Далее принимать по 1 таблетке в день до окончания упаковки.

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

Пропущен прием 2 оранжевых таблеток в ряду «Неделя 3» блистерной упаковки.

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

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

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

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

Пропущен прием 3 или более оранжевых таблеток в ряду течение любого недели

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

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

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

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

Пропущен прием любой из 7 светло-оранжевых таблеток в ряду «Неделя 4»

Удалить пропущенную таблетку из блистерной упаковки.

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

Потребности в дополнительных методах контрацепции нет.

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

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

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

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

Из-за повышенного риска развития тромбозов женщинам в послеродовой период, которые не кормят грудью, и женщинам после аборта во втором

триместре беременности необходимо начинать прием препарата Ярина® Плюс не ранее чем через 4 недели после родов. Если женщина начинает применение препарата Ярина® Плюс после родов и еще не было менструального кровотечения, следует проверить ее на наличие беременности и проинформировать о необходимости использования дополнительного метода контрацепции, пока период непрерывного приема таблеток Ярина® Плюс не составит 7 дней.

Рекомендации в случае нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

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

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

Фолаты.

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

Применение у лиц пожилого возраста.

Применение препарата Ярина Плюс у женщин постклимактерического возраста не исследовался; препарат не назначать пациенткам этой возрастной группы.

Пациентки с нарушением функции почек.

Препарат Ярина Плюс противопоказан пациенткам с нарушением функции почек.

Влияние нарушения функции почек на фармакокинетические свойства дроспиренона (в дозе 3 мг в сутки в течение 14 дней) и влияние дроспиренона на концентрацию калия в сыворотке изучался на трех отдельных группах женщин (n = 28, возраст 30-65). Все лица находились на диете с низким потреблением калия. В течение исследования 7 человек продолжали принимать калийсберегающие препараты для лечения их основного заболевания. На 14-й день терапии дроспиреноном (равновесное состояние) сывороточные концентрации дроспиренона в группе с клиренсом креатинина 50-79 мл/мин

были аналогичными концентрациям в группе с клиренсом креатинина ≥ 80 мл/мин. У лиц с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин сывороточные концентрации дроспиренона были в среднем на 37% выше, чем у пациенток из контрольной группы. При лечении дроспиреноном не отмечено ни одного клинически значимого влияния на уровень калия в сыворотке крови. Несмотря на то, что в исследовании не наблюдалась гиперкалиемия, у 5 из 7 человек, продолжали применение калийсберегающих препаратов во время исследования, средняя концентрация в сыворотке крови калия повысилась до 0,33 мэкв/л (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Пациентки с нарушением функции печени.

Препарат Ярина Плюс противопоказан пациенткам с болезнями печени.

Средняя экспозиция дроспиренона у женщин с нарушением функции печени умеренной степени почти втрое выше экспозицию у женщин с нормальной функцией печени. Препарат Ярина Плюс не исследовался у женщин с тяжелыми нарушениями функции печени (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Расовые различия.

Не отмечено клинически значимых различий фармакокинетических свойств дроспиренона или этинилэстрадиола у японок и представительниц европеоидной расы (в возрасте 25-35 лет) при ежедневном применении препарата с содержанием 3 мг дроспиренона/0,02 мг этинилэстрадиола в течение 21 суток. Специальных исследований по особенностям в других этнических группах не проводилось.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Ярина® Плюс установленные для женщин репродуктивного возраста. Ожидается, что препарат оказывает аналогичную эффективность у подростков постпубертатный возраста, до 18 лет и у пациенток в возрасте от 18 лет. Это лекарственное средство не назначать до начала менструаций.

Передозировка

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

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

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

Побочные реакции

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

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

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

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

Данные, полученные в ходе клинических исследований

Поскольку условия проведения клинических исследований широко различаются, частота побочных реакций, отмечена в одних исследованиях, не может непосредственно сравниваться с частотой, зарегистрированной в других клинических исследованиях, и может не отражать реальную частоту, встречается на практике.

Клинические исследования по изучению контрацепции и обеспечения фолатного статуса

Данные отражают опыт применения препарата «Ярина®» (3 мг дроспиренон/0,03 мг этинилэстрадиола) в адекватном контролируемом исследовании контрацепции (N = 2837) и обеспечение фолатного статуса (N = 172).

По контрацепции (N = 326) в США проведено мультицентровые открытое исследование участием здоровых женщин в возрасте от 18 до 35 лет, получавших

препарат «Ярина®» до 13 циклов. Второе регистрационное клиническое исследование (N = 442) - мультицентровые, рандомизированное, открытое сравнительное Европейское исследование применения препарата «Ярина®» по сравнению с 0,150 мг дезогестрела/0,03 мг этинилэстрадиола в здоровых женщин в возрасте от 17 до 40 лет, получавших препараты до 26 циклов. Для исследования первичной эффективности с применением препарата Ярина® Плюс для обеспечения фолатного статуса было проведено рандомизированное одноцентровое Европейское исследование с участием 172 здоровых женщин в возрасте от 18 до 40 лет для сравнения фармакодинамических эффектов препарата «Ярина®» + 0,451 мг левомефолату кальция и совместного применения препарата «Ярина®» с фолиевой кислотой в течение 24 недель лечения с последующим 20-недельным открытым исследованием применения препарата «Ярина®».

Побочные реакции, отмеченные при применении по двум показаниям, совпадают и приводятся с указанием частоты в соответствии с объединенных массивов данных. Наиболее распространенными побочными реакциями ($\geq 2\%$) были: предменструальный синдром (12,4%), головная боль/мигрень (10,3%), болезненность/чувствительность молочных желез/дискомфорт в молочных железах (8,1%), тошнота/рвота (4,4%), изменения настроения (депрессия, депрессивное состояние, раздражительность, перепады настроения, изменения настроения и аффективная лабильность (2,3%)), боль в животе/дискомфорт/болезненность (2,2%).

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

Клинические исследования по изучению контрацепции. С 2837 женщин 6,7% прекратили участие в исследованиях через побочные реакции, самыми распространенными из которых были головные боли/мигрень (1,5%).

Клинические исследования по изучению эффективности добавления фолатов. Не наблюдалось реакции, которые приводили к прекращению участия в исследованиях.

Серьезные побочные реакции

Клинические исследования по изучению контрацепции: депрессия, легочная эмболия, токсический кожная сыпь, лейомиома матки.

Клиническое исследование по изучению эффективности добавления фолатов: не отмечено никаких серьезных побочных реакций.

Опыт послерегистрационного применения

Следующие побочные реакции были обнаружены во время послерегистрационного применения препарата «Ярина®». Поскольку сообщения об этих реакции присылали добровольно и они касались популяций неопределенного размера, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить причинную связь с применением препарата.

Со стороны сосудов: венозные и артериальные тромбозмболические явления (в том числе легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, интракардиальный тромбоз, тромбоз интракраниального венозного синуса, тромбоз сагиттальной пазухи твердой мозговой оболочки, тромбоз вен сетчатки, инфаркт миокарда и инсульт), артериальная гипертензия.

Гепатобилиарной системы: заболевания желчного пузыря.

Со стороны иммунной системы: повышенная чувствительность.

Со стороны питания и нарушения обмена веществ: гиперкалиемия.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: хлоазма.

Срок годности

36 месяцев.

Условия хранения

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

Упаковка

Блистер с 28 таблетками, покрытыми оболочкой, и календарной шкалой в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Байер АГ / Bayer AG.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Мюллерштрассе 178, 13353, Берлин, Германия/Mullerstrasse 178, 13353, Berlin, Germany.

Источник инструкции

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