ЛП-№(006137)-(РГ-RU) от 05.07.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ярина Плюс, 3,000 мг + 0,030 мг + 0,451 мг и 0,451 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: дроспиренон, этинилэстрадиол, кальция левомефолат.

Таблетки с комбинацией действующих веществ

Каждая таблетка с комбинацией действующих веществ содержит 3,000 мг дроспиренона (микронизированного); 0,030 мг этинилэстрадиола (в виде этинилэстрадиола бетадекс клатрата (микронизированного)); 0,451 мг кальция левомефолата [Метафолин] (микронизированного).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Вспомогательные витаминные таблетки

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Таблетки с комбинацией действующих веществ

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

Вспомогательные таблетки

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Ярина Плюс показан к применению у женщин после наступления менархе с целью контрацепции и одновременного повышения концентрации фолиевой кислоты для снижения риска возникновения дефекта нервной трубки у плода в период беременности, возникающей на фоне приема препарата или вскоре после его прекращения (у женщин, которые предпочитают использовать в качестве метода контрацепции прием перорального контрацептивного препарата).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Принимают по 1 таблетке в день непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема таблеток из предыдущей упаковки.

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

Особые группы пациенток

Пациентки пожилого возраста

Препарат Ярина Плюс не применяется после менопаузы.

Пациентки с нарушением функции печени

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

Пациентки с нарушением функции почек

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

Дети

Препарат Ярина Плюс показан только после наступления менархе. Имеющиеся данные не предполагают коррекции дозы у данной группы пациенток.

Способ применения

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Прием таблеток из первой упаковки препарата Ярина Плюс

- *При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивных препаратов в предыдущем месяце*

Прием препарата Ярина Плюс следует начинать в первый день цикла, то есть в первый день менструального кровотечения. Допускается начинать прием препарата 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 контрацептивных препаратов (комбинированных пероральных контрацептивных препаратов (КОК), контрацептивного вагинального кольца или контрацептивного трансдермального пластыря)*

Предпочтительно начинать прием препарата Ярина Плюс на следующий день после приема последней таблетки, содержащей гормоны из предыдущей упаковки, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней таблетки, не содержащей гормоны, (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). Начинать прием препарата Ярина Плюс следует после обычного перерыва в приеме таблеток, содержащих гормоны, в случае перехода с контрацептивных препаратов с пролонгированным режимом применения. Прием препарата Ярина Плюс следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

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

Женщина может перейти с «мини-пили» на препарат Ярина Плюс в любой день (без перерыва), с имплантата или внутриматочной спирали (ВМС) с гестагеном – в день их удаления, с инъекционного контрацептива – в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение первых 7 дней приема таблеток.

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

Женщина может начинать прием препарата немедленно. При соблюдении этого условия дополнительных мер контрацепции не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

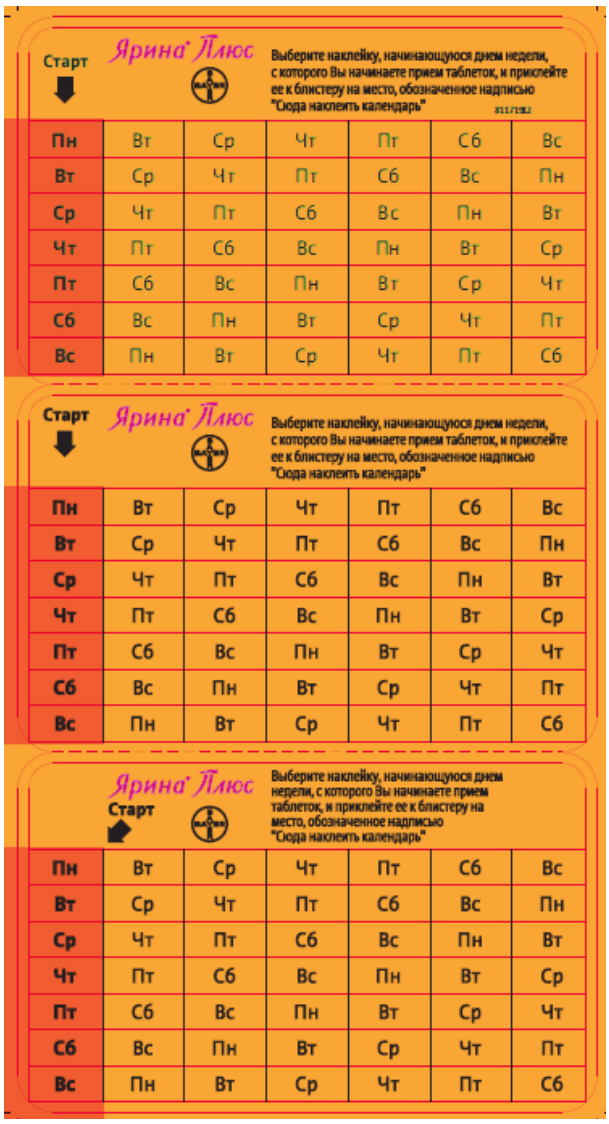
- *После родов (при отсутствии грудного вскармливания) или прерывания беременности (в том числе самопроизвольного) во втором триместре беременности*

Прием препарата рекомендуется начинать на 21–28 день после родов (при отсутствии грудного вскармливания) или прерывания беременности во втором триместре. Если прием препарата начат позднее, необходимо использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней применения. Если половой контакт имел место до начала приема препарата Ярина Плюс, необходимо исключить беременность или дождаться первой менструации.

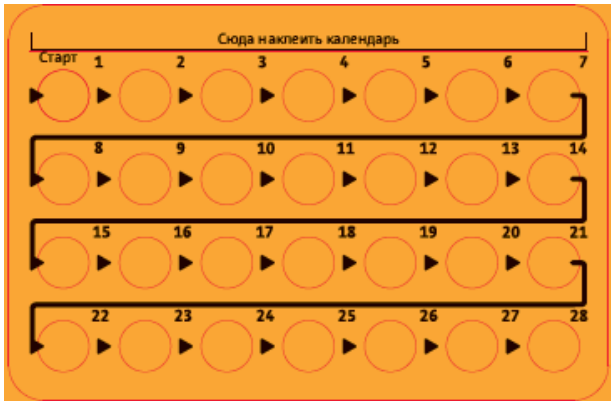
Как обращаться с упаковкой препарата Ярина Плюс

В упаковку препарата Ярина Плюс входят 1 или 3 блистера, в которых содержится 21 таблетка, содержащая гормоны, и 7 вспомогательных таблеток (последний ряд). В упаковку также вложен самоклеящийся календарь приема, состоящий из 7 самоклеящихся полосок с отмеченными на них названиями дней недели (в виде 3 блоков наклеек). Необходимо выбрать полоску, где первым указан тот день недели, в который начинается прием таблеток. Например, если начало приема таблеток приходится на среду, следует использовать полоску, которая начинается со «Ср.» (см. рис. 1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

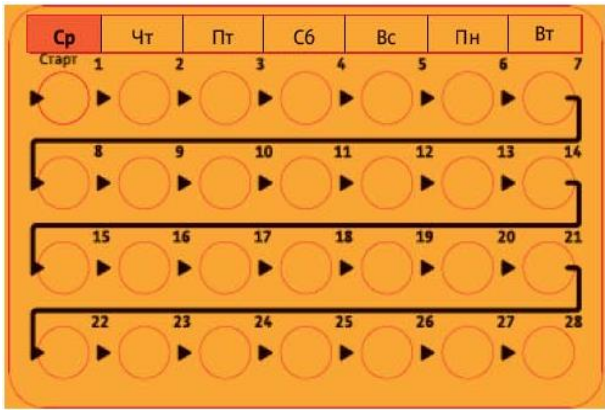


Полоску наклеивают вдоль верхней части упаковки, так чтобы обозначение первого дня находилось над той таблеткой, на которую направлена стрелка с надписью «Старт» (рис. 2).



СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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



Прием пропущенных таблеток

Пропуск таблеток, не содержащих гормоны, можно игнорировать. Тем не менее, их следует выбросить, чтобы случайно не продлить период приема таблеток, не содержащих гормоны.

Следующие рекомендации относятся только к пропуску таблеток, содержащих гормоны:

- Если опоздание в приеме таблетки, содержащей гормоны, **меньше, чем 12 часов,** противозачаточное действие препарата Ярина Плюс сохраняется. Необходимо принять пропущенную таблетку как можно скорее, а следующие принимать в обычное время.
- Если опоздание в приеме таблетки, содержащей гормоны, составило **более 12 часов**, контрацептивная защита может быть снижена. Чем больше подряд таблеток пропущено, и чем ближе этот пропуск к началу приема или к концу приема, тем выше риск наступления беременности.

При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

- прием препарата никогда не должен быть прерван более чем на 7 дней;
- для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы требуются 7 дней непрерывного приема таблеток, содержащих гормоны.

Соответственно, если опоздание в приеме таблеток, содержащих гормоны, составило более 12 часов (интервал с момента приема последней таблетки больше 36 часов), можно рекомендовать следующее:

- *Первая неделя приема препарата*

Женщина должна принять пропущенную таблетку как можно скорее, как только 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- *Вторая неделя приема препарата*

Женщина должна принять пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит об этом (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки следует принимать в обычное время.

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

- *Третья неделя приема препарата*

Риск снижения надежности контрацепции неизбежен из-за приближающейся фазы приема таблеток, не содержащих гормоны.

В этом случае необходимо придерживаться следующих алгоритмов:

- если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, использовать дополнительные контрацептивные методы нет необходимости. При приеме пропущенных таблеток руководствуйтесь пунктами 1 или 2.

- если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, таблетки принимались неправильно, то в течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив) и в этом случае следует руководствоваться пунктом 1 для приема пропущенных таблеток.

1. Женщина должна принять пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит об этом (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся оранжевые (содержащие гормоны) таблетки в упаковке. Семь светло-оранжевых (вспомогательных) таблеток следует выбросить и незамедлительно начинать прием оранжевых (содержащих гормоны) таблеток из новой упаковки. Пока не закончатся оранжевые (содержащие гормоны) таблетки из второй упаковки, кровотечение «отмены» маловероятно, однако могут отмечаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения.

2. Женщина может прервать прием оранжевых (содержащих гормоны) таблеток из текущей упаковки, затем сделать перерыв на 7 или менее дней (**включая дни пропуска таблеток)**, после чего следует начинать прием препарата из новой упаковки.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 таблетки, содержащей гормоны, произойдет рвота или диарея, следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток. Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема и переносить начало менструации на другой день недели, дополнительную таблетку, содержащую гормоны, следует принять из другой упаковки.

Прекращение приема препарата Ярина Плюс

Можно прекратить прием препарата Ярина Плюс в любое время. Если беременность не планируется, следует позаботиться о других методах контрацепции. Если планируется беременность, следует просто прекратить прием препарата Ярина Плюс.

Отсрочка начала менструальноподобного кровотечения

Для того чтобы отсрочить наступление менструальноподобного кровотечения следует пропустить прием 7 светло-оранжевых (не содержащих гормоны) таблеток из текущей упаковки и продолжить прием оранжевых (содержащих гормоны) таблеток уже из следующей упаковки препарата Ярина Плюс. Если женщина приняла все 21 оранжевые таблетки из второй упаковки, в этом случае следует принять также и 7 светло-оранжевых таблеток и сразу начинать прием таблеток из новой упаковки. Таким образом, цикл может быть продлен, по желанию, на любой срок, вплоть до 3 недель пока не будут приняты все оранжевые таблетки из второй упаковки. Если необходимо, чтобы менструальноподобное кровотечение началось раньше, следует прекратить прием оранжевых таблеток из второй упаковки, выбросить ее и сделать перерыв в приеме всех таблеток не более чем на 7 дней, а затем следует начинать прием таблеток из новой упаковки. В этом случае менструальноподобное кровотечение начнется примерно через 2–3 дня после приема последней оранжевой таблетки из второй упаковки. Во время приема препарата Ярина Плюс из второй упаковки могут отмечаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения в дни приема оранжевых (содержащих гормоны) таблеток.

Изменение дня начала менструальноподобного кровотечения

Если женщина принимает таблетки в соответствии с рекомендациями, менструальноподобные кровотечения будут начинаться примерно в один и тот же день каждые 4 недели.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Для того чтобы изменить день начала менструальноподобного кровотечения, необходимо сократить период приема светло-оранжевых таблеток на желаемое количество дней.

Например, если цикл обычно начинается в пятницу, а в будущем женщина хочет, чтобы он начинался во вторник (3 днями ранее), прием таблеток из следующей упаковки нужно начинать на 3 дня раньше, чем обычно, то есть не использовать 3 последние светло-оранжевые таблетки из текущей упаковки и начинать прием оранжевых таблеток из следующей упаковки. Чем меньше светло-оранжевых таблеток примет женщина, тем выше вероятность, что менструальноподобное кровотечение не наступит.

Во время приема таблеток препарата Ярина Плюс из следующей упаковки могут отмечаться «мажущие» выделения и/или «прорывные» кровотечения.

4.3. Противопоказания

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

- Гиперчувствительность к дроспиренону, этинилэстрадиолу, кальция левомефолату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения.
- Состояния, предшествующие тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе.
- Выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
- Наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза (см. раздел 4.4.).
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе.
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Печеночная недостаточность, острые или тяжелые хронические заболевания печени (до нормализации печеночных проб).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Послеродовый период.

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

Заболевания сердечно-сосудистой системы

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

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

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

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

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

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

Артериальная тромбоэмболия может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу.

У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из них (например, осложненные заболевания клапанного аппарата сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия, обширные хирургические вмешательства с длительной иммобилизацией и др.) следует рассматривать возможность их взаимоусиления. В подобных случаях суммарное значение имеющихся факторов риска повышается. В этом случае прием препарата Ярина Плюс противопоказан (см. раздел 4.3.).

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

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

при наличии:

- ожирения (индекс массы тела более чем 30 кг/м^2);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в возрасте менее 50 лет). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема препарата Ярина Плюс;

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

- дислипопротеинемии;

- артериальной гипертензии;

- мигрени;

- заболеваний клапанов сердца;

- фибрилляции предсердий.

Применение любых комбинированных гормональных контрацептивов повышает риск развития ВТЭ. Применение препаратов, содержащих левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, вызывает наименьший риск развития ВТЭ. Применение других препаратов, таких как Ярина Плюс, может привести к двукратному увеличению риска. Выбор в пользу применения КОК с более высоким риском развития ВТЭ может быть сделан только после консультации пациентки, позволяющей убедиться, что она полностью понимает риск развития ВТЭ, связанный с применением препарата Ярина Плюс, влияние препарата на существующие у нее факторы риска и то, что риск развития ВТЭ максимален в течение первого года применения препарата. Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии ВТЭ остается спорным.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболий в послеродовом периоде.

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

Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения препарата Ярина Плюс (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) является основанием для немедленного прекращения приема этого препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

Опухоли

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

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием тщательного наблюдения и более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КОК, биологическим действием половых гормонов или сочетанием обоих факторов. У женщин, когда-либо применявших КОК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких случаях – злокачественных новообразований печени, которые у отдельных пациенток привели к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. При появлении сильных болей в области живота, увеличении печени или признаках

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

внутрибрюшного кровотечения, это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Другие состояния

Клинические исследования показали отсутствие влияния дроспиренона на концентрацию калия в плазме больных с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Тем не менее, у больных с нарушением функции почек и исходной концентрацией калия на верхней границе нормы нельзя исключить риск развития гиперкалиемии на фоне приема лекарственных средств, приводящих к задержке калия в организме (см. раздел 4.5.).

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

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

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

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

Фолаты могут маскировать нехватку витамина В 12.

Лабораторные тесты

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

Имеется теоретическая возможность повышения концентрации калия в плазме крови у женщин, получающих препарат Ярина Плюс одновременно с другими препаратами, которые могут увеличить содержание калия в плазме крови. К этим препаратам относятся антагонисты рецепторов ангиотензина II, калийсберегающие диуретики и антагонисты альдостерона. Однако в исследованиях, оценивающих взаимодействие дроспиренона с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или индометацином, не было выявлено достоверного различия между концентрацией калия в плазме в сравнении с плацебо (см. раздел 4.5.).

Снижение эффективности

Контрацептивная эффективность препарата Ярина Плюс может быть снижена в следующих случаях: при пропуске приема или желудочно-кишечных расстройствах в период приема таблеток, содержащих гормоны (оранжевые таблетки), или в результате лекарственного взаимодействия.

Частота и выраженность менструальноподобных кровотечений

На фоне приема препарата Ярина Плюс в течение первых нескольких месяцев могут наблюдаться нерегулярные (ациклические) кровотечения из влагалища («мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» маточные кровотечения). Следует применять средства гигиены и продолжать прием таблеток, как обычно. Оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться после периода адаптации, составляющего около 3 циклов приема препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Отсутствие очередного менструальноподобного кровотечения

У некоторых женщин во время приема вспомогательных светло-оранжевых таблеток может не развиться кровотечение «отмены». Если препарат Ярина Плюс принимался согласно рекомендациям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, при несоблюдении режима приема препарата Ярина Плюс и отсутствии двух подряд кровотечений «отмены» прием препарата не может быть продолжен до исключения беременности.

Медицинские осмотры

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

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

Состояния, требующие консультации врача

- Какие-либо изменения в здоровье, особенно возникновение состояний, перечисленных в разделах 4.3. и 4.4.;
- Локальное уплотнение в молочной железе;
- Одновременный прием других лекарственных препаратов (см. также раздел 4.5.);
- Если ожидается длительная неподвижность (например, на нижнюю конечность наложен гипс), планируется госпитализация или операция (по крайней мере за 4 недели до предполагаемой операции);
- Необычно сильное кровотечение из влагалища;
- Пропущена таблетка в первую неделю приема упаковки и был половой контакт за семь или менее дней до этого;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Отсутствие очередного менструальноподобного кровотечения два раза подряд или подозрение на беременность (не следует начинать прием таблеток из следующей упаковки до консультации с врачом).

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

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать этот препарат (см. раздел 4.3.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Ярина Плюс

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

Индукция микросомальных ферментов печени может наблюдаться уже через несколько дней лечения. Максимальная индукция микросомальных ферментов печени обычно наблюдается в течение нескольких недель. После отмены препарата индукция микросомальных ферментов печени может сохраняться в течение 4 недель.

Краткосрочная терапия

Женщинам, которые получают лечение такими препаратами в дополнение к препарату Ярина Плюс, рекомендуется временно использовать барьерный метод контрацепции или выбрать иной негормональный метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов, а также в течение 28 дней после их отмены. Если применение препарата-индуктора необходимо продолжить после того, как закончен прием оранжевых (содержащих гормоны) таблеток,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

следует пропустить прием светло-оранжевых (вспомогательных) таблеток и начинать прием таблеток препарата Ярина Плюс из новой упаковки.

Долгосрочная терапия

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

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

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

- *Вещества с различным влиянием на клиренс препарата Ярина Плюс*

При совместном применении с препаратом Ярина Плюс многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклиозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогена или прогестагена в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо.

- *Вещества, снижающие эффективность кальция левомефолата*

Некоторые лекарственные препараты снижают концентрацию фолатов в плазме крови и уменьшают эффективность фолатов путем ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы (например, метотрексат, триметоприм, сульфасалазин и триамтерен) или за счет уменьшения абсорбции фолатов (например, колестирамин) или за счет неизвестных механизмов (например, противоэпилептические препараты: карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон и вальпроевая кислота).

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Влияние КОК или кальция левомефолата на другие лекарственные препараты

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

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

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

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

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

Фармакодинамические взаимодействия

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

Другие формы взаимодействия

У пациенток с ненарушенной функцией почек одновременное применение дроспиренона и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или нестероидных противовоспалительных препаратов не оказывает значимого эффекта на концентрацию калия в плазме крови. Тем не менее, одновременное применение препарата Ярина Плюс с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0802)

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат Ярина Плюс противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливания.

Беременность

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

Лактация

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

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

Не изучалось.

Случаев неблагоприятного влияния на способность к управлению транспортными средствами и механизмами при приеме препарата не выявлено.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Серьезные нежелательные явления, возникающие при приеме КОК описаны в разделе 4.4.

Табличное резюме нежелательных реакций

При приеме препарата Ярина Плюс отмечались описанные ниже побочные реакции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Системно-органный класс	**Часто (≥1/100, но <1/10)**	**Нечасто (≥1/1000, но <1/100)**	**Редко (≥1/10000, но <1/1000)**
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакция гиперчувствительности Бронхиальная астма
Психические нарушения	Подавленное настроение	Повышение либидо Снижение либидо	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			Гипоакузия
Нарушения со стороны сосудов	Мигрень	Повышение АД Снижение АД	ВТЭ Артериальная тромбоэмболия
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Рвота Диарея	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Акне Экзема Зуд Алопеция	Узловатая эритема Многоформная эритема
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нарушения менструального цикла Межменструальные кровотечения Боль в молочных железах Нагрубание молочных желез Выделения из влагалища Кандидозный вульвовагинит	Увеличение молочных желез Вагинальная инфекция	Выделения из молочных желез
Общие нарушения и реакции в месте введения		Задержка жидкости Увеличение массы тела Снижение массы тела	

Описание отдельных нежелательных реакций

У пациенток, принимающих КОК, имеется повышенный риск развития артериальных и венозных тромботических и тромбоэмболических нарушений, включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные ишемические атаки, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии, более подробно описанные в разделе 4.4.

Сообщалось о следующих серьезных побочных реакциях у женщин, применяющих КОК. Данные побочные реакции описаны в разделе 4.4.:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Венозные тромбоэмболические нарушения
- Артериальные тромбоэмболические нарушения
- Повышение АД
- Опухоли печени
- Развитие или ухудшение состояний, для которых связь с применением КОК не является неоспоримой: болезнь Крона, язвенный колит, эпилепсия, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, герпес во время беременности, хорея Сиденгама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха
- Хлоазма
- Острые или хронические нарушения функции печени, при которых может потребоваться отмена КОК до нормализации функциональных проб печени
- У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека

Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, применяющих пероральные контрацептивные препараты, повышена весьма незначительно. Рак молочной железы редко наблюдается у женщин до 40 лет, превышение частоты незначительно по отношению к общему риску возникновения рака молочной железы. Причинная связь возникновения рака молочной железы с применением КОК не установлена. Дополнительную информацию смотрите в разделах 4.3. и 4.4.

Взаимодействие

Взаимодействия других препаратов (индукторов ферментов) с пероральными контрацептивами могут приводить к «прорывным» кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта (см. раздел 4.5.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон горячей линии: +7 800 550 99 03

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

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

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 23 51 35

Электронная почта: farm@dari.kz

https://www.ndda.kz

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

https://www.rceth.by

4.9. Передозировка

О случаях передозировки препарата Ярина Плюс не сообщалось.

Симптомы

Тошнота, рвота и кровотечение «отмены» (может возникать у девочек, не достигших возраста менархе, при приеме препарата по неосторожности).

Лечение

Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: G03AA12

Препарат Ярина Плюс – низкодозированный монофазный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат, состоящий из таблеток, содержащих гормоны и кальция левомефолат, и таблеток, содержащих только кальция левомефолат.

Механизм действия

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

При правильном применении препарата индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении препарата индекс Перля может возрастать.

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

Фармакодинамические эффекты

Дроспиренон, входящий в состав препарата Ярина Плюс, обладает антиминералокортикоидной активностью и способствует предупреждению гормонозависимой задержки жидкости, что может проявляться в снижении массы тела и уменьшении вероятности появления периферических отеков, что обеспечивает хорошую переносимость препарата. Дроспиренон оказывает положительное воздействие на предменструальный синдром. В сочетании с этинилэстрадиолом дроспиренон демонстрирует благоприятный эффект на липидный профиль, характеризующийся повышением липопротеинов высокой плотности. Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению угрей (акне), жирности кожи и волос (себореи). Эти особенности дроспиренона следует учитывать при выборе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

контрацептива женщинам с гормонозависимой задержкой жидкости, а также женщинам с акне и себореей. Дроспиренон не обладает андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью. Все это в сочетании с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием обеспечивает дроспиренону биохимический и фармакологический профиль, сходный с естественным прогестероном.

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

- Дроспиренон

Абсорбция

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

Распределение

Дроспиренон связывается с альбумином плазмы крови и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Лишь 3–5% от общей концентрации вещества в плазме крови присутствует в качестве свободного гормона, 95–97% неспецифически связывается с альбумином. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона белками плазмы крови. Средний кажущийся объем распределения составляет 3,7±1,2 л/кг.

Биотрансформация

После перорального приема дроспиренон интенсивно метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме крови представлены кислотными формами дроспиренона.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Дроспиренон также является субстратом для окислительного метаболизма, катализируемого изоферментом CYP 3A4.

Скорость клиренса дроспиренона из плазмы крови составляет 1,5±0,2 мл/мин/кг.

Элиминация

Концентрация дроспиренона в плазме крови снижается двухфазно. Вторая, окончательная фаза имеет период полувыведения (T1/2) около 31 часа. В неизмененном виде дроспиренон экскретируется в следовых количествах. Его метаболиты выводятся через желудочно-кишечный тракт и почками в соотношении примерно 1,2:1,4. Период полувыведения метаболитов дроспиренона составляет примерно 40 часов.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Концентрация ГСПГ не оказывает влияния на показатели фармакокинетики дроспиренона. При ежедневном применении препарата внутрь концентрация дроспиренона в плазме крови повышается в 2–3 раза, равновесная концентрация достигается через 8 дней приема препарата.

Особые популяции пациенток

Почечная недостаточность

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

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

Печеночная недостаточность

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

У больных с печеночной недостаточностью средней степени тяжести отмечено снижение клиренса дроспиренона приблизительно на 50% по сравнению с женщинами с нормальной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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. Переносимость дроспиренона у женщин с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести функции печени хорошая (класс В по шкале Чайлд-Пью).

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

- Этинилэстрадиол

Абсорбция

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. C_{max} - 100 пг/мл, достигается в течение 1–2 часов. Во время всасывания и «первого прохождения» через печень этинилэстрадиол метаболизируется, в результате чего его биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 45% при высокой межиндивидуальной вариабельности – от 20 до 65%. Одновременный прием пищи в отдельных случаях сопровождается снижением биодоступности этинилэстрадиола на 25%.

Распределение

Этинилэстрадиол неспецифически, но прочно связывается с альбумином плазмы крови (около 98%) и индуцирует повышение концентрации в плазме крови ГСПГ. Предполагаемый объем распределения составляет 5 л/кг.

Биотрансформация

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

Элиминация

Уменьшение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови носит двухфазный характер; первая фаза характеризуется периодом полувыведения около 1 часа, вторая – 20 часов.

Этинилэстрадиол выводится только в виде метаболитов почками и через кишечник в соотношении 4:6 с периодом полувыведения около 24 часов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Равновесное состояние достигается во второй половине цикла приема препарата, когда концентрация этинилэстрадиола в плазме крови повышается на 40–110% по сравнению с применением разовой дозы.

Этническая принадлежность

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

- Кальция левомефолат

Абсорбция

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

Распределение

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

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

Биотрансформация

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Элиминация

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Таблетки с комбинацией действующих веществ

лактозы моногидрат

целлюлоза микрокристаллическая

кроскармеллоза натрия

гипролоза (5 сР)

магния стеарат

Пленочная оболочка:

лак оранжевый или (альтернативно):

гипромеллоза (5 сР)

макрогол-6000

тальк

титана диоксид Е 171

краситель железа оксид желтый Е 172

краситель железа оксид красный Е 172

Вспомогательные витаминные таблетки

лактозы моногидрат

целлюлоза микрокристаллическая

кроскармеллоза натрия

гипролоза (5 сР)

магния стеарат

Пленочная оболочка:

лак светло-оранжевый или (альтернативно):

гипромеллоза (5 сР)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

макрогол-6000

тальк

титана диоксид Е 171

краситель железа оксид желтый Е 172

краситель железа оксид красный Е 172

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С**.**

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 21 таблетке с комбинацией действующих веществ и 7 вспомогательных витаминных таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер) из многослойного материала – PVC-PE-EVOH-PE-PCTFE и запечатывают фольгой алюминиевой. По 1 или 3 блистера (набора) в комплекте с блоком самоклеящихся наклеек для оформления календаря приема (в количестве 3 шт.) вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

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

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация:

АО «БАЙЕР»

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2024 № 13402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Телефон: +7 495 231 12 00

Республика Казахстан:

ТОО «Байер КАЗ»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон 15, офис 301, Казахстан

Телефон: +7 727 258 80 40

Республика Беларусь:

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

Телефон: +375 17 239 54 20

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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