Ярина Плюс



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Кальция левомефолинат
- Дроспиренон
- Этинилэстрадиол

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[мнн] [мнн] [мнн] Википедия[мнн] [мнн] [мнн] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (активные комбинированные) оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне с тиснением "Y+" в правильном шестиугольнике (21 шт. в блистере).

	1 таб.
этинилэстрадиол (микронизированный, в форме бетадекс клатрата)	30 мкг
дроспиренон (микронизированный)	3 мг
кальция левомефолат (микронизированный)	451 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 45.319 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 24.8 мг, кроскармеллоза натрия - 3.2 мг, гипролоза (5 cP) - 1.6 мг, магния стеарат - 1.6 мг.

Состав оболочки: лак оранжевый - 2 мг или (альтернативно): гипромеллоза (5 cP) - 1.0112 мг, макрогол 6000 - 202.4 мкг, тальк - 202.4 мкг, титана диоксид - 527.1 мкг, краситель железа оксид желтый - 44.6 мкг, краситель железа оксид красный - 12.3 мкг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (вспомогательные витаминные) светло-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне с тиснением "M+" в правильном шестиугольнике (7 шт. в блистере).

	1 таб.
кальция левомефолат (микронизированный)	451 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 48.349 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 24.8 мг, кроскармеллоза натрия - 3.2 мг, гипролоза (5 cP) - 1.6 мг, магния стеарат - 1.6 мг.

Состав оболочки: лак светло-оранжевый - 2 мг или (альтернативно): гипромеллоза (5 cP) - 1.0112 мг, макрогол 6000 - 202.4 мкг, тальк - 202.4 мкг, титана диоксид - 572.3 мкг, краситель железа оксид желтый - 8.9 мкг, краситель железа оксид красный - 2.8 мкг.

28 шт. - блистеры (1) в комплекте с блоком самоклеящихся наклеек для оформления календаря приема - пачки картонные.
28 шт. - блистеры (3) в комплекте с блоком самоклеящихся наклеек для оформления календаря приема - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Гормоны и их антагонисты

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Ярина Плюс - низкодозированный монофазный пероральный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат, включающий активные таблетки и вспомогательные витаминные таблетки, содержащие кальция левомефолат.

Контрацептивный эффект препарата Ярина Плюс в основном осуществляется за счет подавления овуляции и повышения вязкости цервикальной слизи.

У женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы (КПК), цикл становится более регулярным, уменьшаются болезненность, интенсивность и продолжительность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Имеются также данные о снижении риска рака эндометрия и яичников.

Дроспиренон, содержащийся в препарате Ярина Плюс, обладает антиминералокортикоидным действием и способствует предупреждению гормонозависимой задержки жидкости, что может проявляться в снижении массы тела и уменьшении вероятности появления периферических отеков. Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению акне (угрей), жирности кожи и волос. Такой эффект дроспиренона подобен действию естественного прогестерона, вырабатываемого в женском организме. Это следует учитывать при выборе контрацептива, особенно женщинам с гормонозависимой задержкой жидкости, а также женщинам с акне и себореей. При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

Кислотная форма кальция левомефолата, по своей структуре идентична естественному L-5-метилтетрагидрофолату (L-5-метил-ТГФ), основной фолатной форме содержащейся в пище. Средняя концентрация в плазме крови людей, не употребляющих 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. Левомефолат показан для удовлетворения повышенной потребности и обеспечения необходимого содержания фолатов в организме женщины во время беременности и в период кормления грудью. Введение кальция левомефолата в состав перорального контрацептивного препарата снижает риск развития дефекта нервной трубки плода, если женщина забеременеет неожиданно, сразу же после прекращения применения контрацепции (или, в очень редких случаях, при применении пероральной контрацепции).

Фармакокинетика

Дроспиренон

Всасывание

После приема внутрь дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. После однократного приема внутрь C_{max} дроспиренона в плазме крови, равная 37 нг/мл, достигается через 1-2 ч. Биодоступность колеблется от 76 до 85%. По сравнению с приемом дроспиренона натощак, прием пищи не влияет на его биодоступность.

Распределение

Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Лишь 3-5% от общей концентрации вещества в сыворотке присутствует в качестве свободного гормона. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона белками плазмы крови. Средний кажущийся V_d составляет 3.7±4.2 л/кг.

Концентрация ГСПГ не оказывает влияния на показатели фармакокинетики дроспиренона. При ежедневном применении препарата внутрь концентрация дроспиренона в плазме крови повышается в 2-3 раза, равновесное состояние достигается во второй половине циклового лечения.

Метаболизм

После приема внутрь дроспиренон экстенсивно метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме представлены кислотными формами дроспиренона, которые образуются без вовлечения системы цитохрома Р450. По данным

изучения in vitro в минимальной степени в метаболизме дроспиренона участвует изофермент 3A4 цитохрома P450. При одновременном применении с этинилэстрадиолом не установлено взаимодействия.

Выведение

Клиренс дроспиренона составляет 1.2-1.5 мл/мин/кг. Концентрация дроспиренона в плазме крови снижается в 2 фазы. $T_{1/2}$ дроспиренона во второй фазе около 31 ч. В неизменном виде дроспиренон не экскретируется. Его метаболиты выводятся через ЖКТ и почки в соотношении примерно 1.2:1.4. $T_{1/2}$ метаболитов - около 1.7 дней.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

У женщин с умеренным нарушением функции печени (класс B по шкале Чайлд-Пью) AUC сопоставима с соответствующим показателем у здоровых женщин с близкими значениями C_{max} в фазы абсорбции и распределения. $T_{1/2}$ дроспиренона у больных с умеренным нарушением функции печени оказался в 1.8 раз выше, чем у здоровых добровольцев с сохранной функцией печени.

У больных с умеренным нарушением функции печени отмечено снижение клиренса дроспиренона около 50% по сравнению с женщинами с сохранной функцией печени, при этом не отмечено различий в концентрации калия в плазме крови в изучаемых группах. Не отмечено изменений концентрации калия даже в случае сочетания факторов, предрасполагающих к его повышению (сопутствующий сахарный диабет или лечение спиронолактоном). Переносимость дроспиренона у женщин с легким и умеренным нарушением функции печени хорошая (класс B по шкале Чайлд-Пью).

Этинилэстрадиол

Всасывание

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. C_{max} - около 54-100 пг/мл, достигается в течение 1-2 ч. Препарат подвергается пресистемному метаболизму в печени, 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 обладает неспецифическим, но прочным связыванием с альбумином плазмы крови (около 98%) и индуцирует повышение концентрации в плазме ГСПГ. Предполагаемый V_d составляет около 2.8-8.6 л/кг.

Равновесное состояние достигается во второй половине курса лечения, когда концентрация этинилэстрадиола в плазме крови повышается на 40-110% по сравнению с применением разовой дозы.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации в печени и в слизистой тонкой кишки. Основной путь метаболизма этинилэстрадиола - ароматическое гидроксилирование с образованием многочисленных метаболитов, которые находятся как в связанном (с глюкуронидами и сульфатом), так и несвязанном состоянии. Скорость выведения этинилэстрадиола - около 2.3-7 мл/мин/кг.

Выведение

Этинилэстрадиол выводится только в виде метаболитов почками и через ЖКТ в соотношении 4:6.
$T_{1/2}$ этинилэстрадиола составляет около 24 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Изучалось влияние этнической принадлежности на параметры фармакокинетики в исследованиях при однократном и многократном дозировании дроспиренона и этинилэстрадиола у здоровых женщин европеоидной расы, а также у японок. Не установлено влияния этнической принадлежности на параметры фармакокинетики дроспиренона и этинилэстрадиола.

Кальция левомефолат

Всасывание

После приема внутрь кальция левомефолат быстро абсорбируется и включается в пул фолатов организма. После однократного приема внутрь 451 мкг кальция левомефолата через 0.5-1.5 ч C_{max} становится на 50 нмоль/л выше исходной концентрации.

Распределение

Фармакокинетика фолатов имеет двухфазный характер: определяются пул фолатов с быстрым и с медленным метаболизмом. Пул с быстрым метаболизмом, вероятно, представляют вновь поступившие в организм фолаты, что согласуется с $T_{1/2}$ кальция левомефолата, который составляет около 4-5 ч после его однократного приема внутрь в дозе 451 мкг. 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-ТТФ 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.

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

Метаболизм

L-5-метил-ТГФ представляет основную фолатную транспортируемую форму в плазме крови. При сравнении 451 мкг кальция левомефолата и 400 мкг фолиевой кислоты, были установлены сходные механизмы метаболизма и для других значимых фолатов. Коферменты фолатов вовлечены в 3 основные сопряженные цикла метаболизма в цитоплазме клеток. Эти циклы необходимы для синтеза тимидина и пуринов, предшественников ДНК и РНК кислот, а также для синтеза метионина из гомоцистеина и превращения серина в глицин.

Выведение

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

Показания к применению:

— контрацепция, предназначенная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме;

— контрацепция и лечение умеренной формы акне (acne vulgaris);

— контрацепция у женщин с дефицитом фолатов.

Относится к болезням:

- Акне
- Контрацепция

Противопоказания:

Препарат Ярина Плюс противопоказан при наличии какого-либо из состояний/заболеваний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний/заболеваний развиваются впервые на фоне приема, препарат должен быть немедленно отменен.

— тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения;

— состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;

— наличие множественных или выраженных факторов риска венозного или артериального тромбоза;

— мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе;

— сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;

— печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации печеночных проб);

— тяжелая и/или острая почечная недостаточность;

— опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;

— выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в т.ч. половых органов или молочных желез) или подозрение на них;

— кровотечение из влагалища неясного генеза;

— беременность или подозрение на нее;

— период кормления грудью;

— редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (из-за содержания лактозы);

— повышенная чувствительность или непереносимость любого из компонентов препарата Ярина Плюс.

С *осторожностью*

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

— факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии: 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 молодом возрасте 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 ангионеврогический отек;

— гипертриглицеридемия;

— заболевания печени, не относящиеся к противопоказаниям;

— 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 беременных, хорея Сиденхема);

— послеродовый период.

Способ применения и дозы:

Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таб./сут непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема предыдущей.

Прием препарата Ярина Плюс начинают в 1-й день менструального цикла (т.е. в 1-й день менструального кровотечения).

В случае *рвоты или диареи* в период до 4 ч после приема таблеток, всасывание может быть неполным, и должны быть приняты дополнительные меры предохранения от нежелательной беременности.

Эффективность и безопасность препарата Ярина Плюс в качестве контрацептивного средства изучены у **женщин репродуктивного возраста**. Предполагается, что эффективность и безопасность препарата в постпубертатном **возрасте до 18 лет** аналогичны таковым у женщин после 18 лет. Применение препарата до наступления менархе не показано.

Препарат Ярина Плюс не применяется после менопаузы.

Препарат противопоказан к применению у женщин с **тяжелыми нарушениями функции печени**.

Препарат противопоказан к применению у **женщин с тяжелыми нарушениями функции почек и при острой почечной недостаточности.**

Побочное действие:

Данные о частоте возникновения побочных реакций, о которых сообщалось в ходе клинических исследований препарата Ярина с участием 2614 пациенток, приведены ниже. Побочные реакции, описанные для Ярины, также можно отнести и к препарату Ярина Плюс (разница состоит только в наличии кальция левомефолата, который является стабилизированной солью естественных фолатов, содержащихся в пище). В пределах каждой группы, выделенной в зависимости от частоты возникновения, побочные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести. По частоте они разделяются на частые (≥1/100 и <1/10), нечастые (≥1/1000 и <1/100) и редкие (≥1/10 000 и <1/1000). Для дополнительных побочных реакций, выявленных только в процессе постмаркетинговых исследований,

и для которых оценку частоты возникновения провести не представлялось возможным, указано "частота неизвестна".

Со стороны ЦНС: часто - головная боль, мигрень.

Психические расстройства: часто - подавленное настроение; нечасто - изменение либидо; частота неизвестна - перепады настроения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - повышение АД, снижение АД; редко - тромбоэмболия.

Со стороны дыхательной системы: редко - бронхиальная астма.

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота; нечасто - рвота; частота неизвестна - боли в животе, диарея.

Со стороны кожи: нечасто - акне, экзема, зуд; частота неизвестна - сыпь, крапивница, узловатая эритема, многоформная эритема.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна - непереносимость контактных линз.

Со стороны органа слуха: гипоакузия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто - боль в молочных железах (включая нагрубание молочных желез), бели (включая вагинальные выделения), вагинальный кандидоз, нарушение менструального цикла, ациклические кровотечения (ациклические кровотечения обычно уменьшаются при длительном применении препарата); нечасто - вагинит; редко - выделения из молочных желез; частота неизвестна - увеличение молочных желез.

Прочие: нечасто - изменение массы тела, задержка жидкости; частота неизвестна - реакции гиперчувствительности.

Нежелательные явления были классифицированы с использованием словаря MedDRA (Медицинский Словарь Регуляторной Деятельности). Синонимы или взаимосвязанные с побочными реакциями состояния не перечислены, но их также следует принимать во внимание.

Сообщалось о следующих серьезных побочных реакциях явлениях у женщин, применяющих комбинированные пероральные контрацептивы:

— венозные тромбоэмболические нарушения;

— артериальные тромбоэмболические нарушения;

— цереброваскулярные нарушения;

— повышение АД;

— гиперкалиемия (у пациентов с нарушениями функции почек и уровнем калия, превышающим референсные значения перед началом назначения);

— гипертриглицеридемия;

— изменение толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность;

— опухоли печени (доброкачественные и злокачественные);

— нарушение функциональных показателей печени;

— хлоазма;

— у женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека;

— наступление или ухудшение состояний, для которых связь с использованием комбинированных пероральных контрацептивов не является неоспоримой: желтуха и /или зуд, связанные с холестазом; образование камней желчного пузыря; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденхема; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом; болезнь Крона; язвенный колит; рак шейки матки.

Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, использующих пероральные контрацептивы, 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 использованием комбинированных пероральных контрацептивов не установлена.

Передозировка:

О случаях передозировки препарата Ярина Плюс не сообщалось.

Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения из влагалища или метроррагия (чаще у молодых женщин).

Лечение: специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение. Кальция левомефолат и его метаболиты идентичны фолатам, входящим в состав натуральных продуктов, ежедневное потребление которых не наносит вреда организму. Прием кальция левомефолата в дозе 17 мг/сут (доза в 37 раз выше содержащейся в 1 таблетке препарата Ярина Плюс) в течение 12 недель хорошо переносился.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан при беременности. Если беременность выявляется вовремя приема препарата Ярина Плюс, препарат следует сразу же отменить. Данные о результатах приема препарата Ярина Плюс при 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 КПК до беременности или тератогенного действия в случаях приема КПК по неосторожности в ранние сроки беременности. Конкретных эпидемиологических исследований в отношении препарата Ярина Плюс не проводилось.

Препарат противопоказан в период кормления грудью. Прием КПК может уменьшать количества грудного молока и изменять его состав, поэтому их применение не рекомендуется до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может выводиться с молоком, однако не имеется подтверждения их негативного воздействия на здоровье ребенка.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими лекарственными средствами может привести к "прорывным" маточным кровотечениям и/или снижению надежности контрацепции.

Взаимодействия, приводящие к снижению эффективности препарата ЯринаПлюс

Влияние на печеночный метаболизм: применение препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени, может привести к возрастанию клиренса половых гормонов. К таким лекарственным средствам относятся: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин. рифампицин, возможно также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой продырявленный. Ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невираиин) и их комбинации также потенциально могут влиять на метаболизм в печени.

Влияние на кишечно-печеночную рециркуляцию: по данным отдельных исследований, некоторые антибиотики (например, пенициллины и тетрациклин) могут снижать кишечно-печеночную рециркуляцию эстрогенов, тем самым снижая концентрацию этинилэстрадиола.

Во время приема препаратов, влияющих на микросомальные ферменты печени, и в течение 28 дней после их отмены следует дополнительно применять барьерный метод контрацепции.

Во время приема антибиотиков (за исключением рифампицина и гризеофульвина) и в течение 7 дней после их отмены следует дополнительно применять барьерный метод контрацепции. Если период применения барьерного метода контрацепции заканчивается позже, чем гормоносодержащие оранжевые таблетки в упаковке, следует пропустить прием оставшихся вспомогательных светло-оранжевых таблеток и начать прием препарата Ярина Плюс из новой упаковки без перерыва в приеме таблеток.

Взаимодействия, снижающие эффективность кальция левомефолата

Влияние на метаболизм фолатов: некоторые лекарственные препараты снижают концентрацию фолатов в крови или уменьшают эффективность кальция левомефолата 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).

Влияние на метаболизм КПК (ингибиторы ферментов)

Основные метаболиты дроспиренона образуются в плазме без участия системы цитохрома Р450. Поэтому влияние ингибиторов системы цитохрома Р450 на метаболизм дроспиренона маловероятно.

Влияние КПК или кальция левомефолата на активность других лекарственных препаратов

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

На основании исследований взаимодействия, а также исследований с участием женщин-добровольцев, принимающих омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве исследуемых субстратов, можно заключить, что влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм других лекарственных средств маловероятно.

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

Особые указания и меры предосторожности:

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

Заболевания сердечно-сосудистой системы

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

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

Общий риск венозной тромбоэмболии ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные комбинированные пероральные контрацептивы (<50 мкг этинилэстрадиола) в 2-3 раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают КПК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах.

Данные крупного проспективного исследования с участием 3 групп пациентов показывают, что у женщин с факторами риска ВТЭ или без них, использующих этинилэстрадиол/дроспиренон содержащие контрацептивы в дозировке 0.03 мг/3 мг соответственно, частота возникновения ВТЭ та же, что и при применении левоноргестрел-содержащих пероральных контрацептивов.

ВТЭ может угрожать жизни или привести к летальному исходу (в 1-2% случаев).

ВТЭ, проявляющаяся как тромбоз глубоких вен, или эмболия легочной артерии, может произойти при использовании любых комбинированных пероральных контрацептивов.

Крайне редко при использовании комбинированных пероральных контрацептивов возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки. Единое мнение относительно связи между возникновением этих событий и применением комбинированных пероральных контрацептивов отсутствует.

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

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в т.ч. 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 или менее тяжелых событий (например, инфекция дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, верхних или нижних 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 эпилептическим припадком или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и слабое посинение конечностей, острый живот.

Симптомы инфаркта миокарда: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди, в руке или за грудиной; дискомфорт с иррадиацией в спину, скулу, гортань, руку, желудок; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение.

Артериальная тромбоэмболия может угрожать жизни или привести к летальному исходу.

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

— с возрастом;

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

при наличии:

— ожирения (ИМТ более 30 кг/м^2);

— семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). 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 этих ситуациях желательно прекратить использование препарата Ярина Плюс (в случае планируемой операции, по крайней мере, за 4 недели до нее) и не возобновлять прием в течение 2 недель после окончания иммобилизации;

— дислипопротеинемии;

— артериальной гипертензии;

— мигрени;

— заболеваний клапанов сердца;

— фибрилляции предсердий.

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

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.

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

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

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу относится следующее: резистентность к активированному белку С, гипергомоцистеинемия, недостаток антитромбина III, недостаток белка С, недостаток белка S, антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, антикоагулянт волчанки).

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 тромбоэмболии при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов (< 50 мкг 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 КПК. Однако связь с приемом КПК 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 КПК 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 КПК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КПК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием тщательного наблюдения и более ранней диагностики рака

молочной железы у женщин, применяющих КПК. У женщин, когда-либо применявших КПК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

В редких случаях на фоне применения КПК 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 внутрибрюшного кровотечения, это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Другие состояния

Клинические исследования показали отсутствие влияния дроспиренона на концентрацию калия в плазме больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. 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.

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

Несмотря на то, что небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих КПК, 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 КПК, но их связь с приемом КПК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка: гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденхема; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КПК.

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. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема препарата Ярина Плюс.

Хотя КПК могут оказывать влияние на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, применяющих препарат Ярина Плюс. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема данного препарата.

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 B_{12}.

Доклинические данные по безопасности

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

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

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 АПФ или индометацином, не было выявлено достоверного различия между концентрацией калия в плазме в

сравнении с плацебо.

Снижение эффективности

Эффективность препарата Ярина Плюс может быть снижена в следующих случаях: при пропуске таблеток, при рвоте и диарее или в результате лекарственного взаимодействия.

Частота и выраженность менструальноподобных кровотечений

На фоне приема препарата Ярина Плюс могут отмечаться нерегулярные (ациклические) кровянистые выделения и кровотечения из влагалища (мажущие кровянистые выделения или "прорывные" маточные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться после периода адаптации, составляющего приблизительно 3 цикла.

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

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток может не развиться кровотечение "отмены". Если препарат Ярина Плюс принимался согласно рекомендациям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, при нерегулярном применении 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, ЧСС, 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 определяется индивидуально, но не реже 1 раза в 6 месяцев.

Следует предупредить женщину, что препарат Ярина Плюс не предохраняет от ВИЧ-инфекции и других заболеваний, передающихся половым путем.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

При нарушениях функции почек

Препарат противопоказан к применению у **женщин с тяжелыми нарушениями функции почек и при острой почечной недостаточности.**

При нарушениях функции печени

Препарат противопоказан к применению у женщин с **тяжелыми нарушениями функции печени**.

Применение в пожилом возрасте

Препарат Ярина Плюс не применяется после менопаузы.

Применение в детском возрасте

Предполагается, что эффективность и безопасность препарата в постпубертатном **возрасте до 18 лет** аналогичны таковым у женщин после 18 лет. Применение препарата до наступления менархе не показано.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Yarina_Plyus