ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЯРИНА®

(YARYNA®)

Склад:

діючі речовини: ethinylestradiol, drosperinone;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить етинілестрадіолу 0,03 мг та дроспіренону 3 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, повідон, магнію стеарат, гідроксипропілметилцелюлоза, макрогол 6000, тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою, світло-жовтого кольору, округлої та двоопуклої форми, з одного боку позначені «DO» у шестикутнику.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевої сфери. Гормональні контрацептиви для системного застосування.

Прогестагени та естрогени, фіксовані комбінації. Дроспіренон та етинілестрадіол.

Код АТХ G03A A12.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Індекс Перля контрацептивних невдач для препарату становить 0,09 (верхній двосторонній 95 % довірчий інтервал (ДІ) – 0,32).

Загальний індекс Перля (контрацептивні невдачі помилки з боку пацієнток) для препарату становить 0,57 (верхній двосторонній 95 % ДІ – 0,90).

Протизаплідна дія комбінованих оральних контрацептивів (КОК) базується на взаємодії різних чинників, найважливішими з яких є пригнічення овуляції і зміни цервікальної секреції.

Лікарський засіб Ярина® – це комбінований оральний контрацептив з етинілестрадіолом та

прогестогеном дроспіреноном. У терапевтичних дозах дроспіренон виявляє антиандрогенні та помірні антимінералокортикоїдні властивості. Він не має естрогенної, глюкокортикоїдної та антиглюкокортикоїдної активності. Отже, дроспіренон має схожий фармакологічний профіль з природним прогестероном.

Згідно даних клінічних досліджень помірні антимінералокортикоїдні властивості препарату Ярина® призводять до помірного антимінералокортикоїдного впливу.

Фармакокінетика.

Дроспіренон

Абсорбція. Перорально прийнятий дроспіренон швидко і повністю всмоктується. Пікова концентрація у сироватці, що становить 38 нг/мл, досягається приблизно через 1-2 години після одноразового перорального застосування. Біодоступність дорівнює приблизно 76-85 %. Одночасний прийом їжі не впливає на біодоступність дроспіренону.

Розподіл. Після перорального прийому концентрація дроспіренону в сироватці крові знижується із середнім кінцевим періодом напіввиведення близько 31-ї години. Дроспіренон зв'язується із сироватковим альбуміном, але не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), і з глобуліном, що зв'язує кортикоїди (ГЗК). У вигляді вільного стероїду в сироватці крові присутні тільки 3–5 % загальної концентрації дроспіренону. Підвищення рівня ГЗСС індуковане етинілестрадіолом не впливає на зв'язування дроспіренону з білками сироватки. Середній уявний об'єм розподілу дроспіренону становить 3,7±1,21 л/кг.

Метаболізм. Після перорального прийому дроспіренон значною мірою метаболізується. Основними метаболітами в плазмі крові є кислотна форма дроспіренону, що утворюється внаслідок розкриття лактонового кільця, а також 4,5-дигідро-дроспіренон-3-сульфат, який формується шляхом гідратації з подальшим сульфатуванням. Дроспіренон також є об'єктом окиснювального метаболізму, що каталізується CYP3A4. *In vitro* дроспіренон може слабко або помірно пригнічувати ферменти цитохрому P450: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4.

Виведення. Метаболічний кліренс дроспіренону із сироватки крові становить 1,5±0,2 мл/хв/кг. Лише незначна кількість дроспіренону екскретується у незміненому вигляді. Метаболіти дроспіренону виводяться з калом та сечею у співвідношенні приблизно 1,2:1,4. Період напіввиведення метаболітів із сечею і калом – близько 40 годин.

Рівноважна концентрація. Під час циклу терапії максимальна рівноважна концентрація дроспіренону у сироватці крові близько 70 нг/мл досягається приблизно через 8 днів лікування. Концентрація дроспіренону у сироватці крові збільшувалася приблизно в 3 рази внаслідок співвідношення кінцевого періоду напіввиведення та інтервалу дозування.

Особливі категорії хворих

Вплив на ниркову недостатність. При досягненні рівноважного стану під час терапії дроспіреноном у групі жінок із нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) та у групі жінок без порушення функції нирок спостерігалися аналогічні концентрації дроспіренону в сироватці крові. У групі жінок із нирковою недостатністю середнього ступеня (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) сироваткові концентрації дроспіренону були в середньому на 37 % вищі, ніж у групі жінок із нормальною функцією нирок. Терапія дроспіреноном добре переносилася жінками із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня. Терапія дроспіреноном не показала будь-якого клінічно значущого впливу на концентрації калію у сироватці крові.

Вплив на печінкову недостатність. У дослідженні застосування разової дози кліренс дроспіренону при пероральному застосуванні знижувався приблизно на 50 % в осіб із помірною печінковою недостатністю порівняно з добровольцями з нормальною функцією печінки. Виявлене відхилення кліренсу дроспіренону в осіб із помірною печінковою недостатністю не обумовлювало будь-яких явних відмінностей відносно концентрації калію у сироватці крові. Навіть за наявності цукрового діабету та супутньої терапії спіронолактоном (два фактори, що можуть провокувати гіперкаліємію) не спостерігалося підвищення концентрації калію в сироватці крові вище верхньої межі норми. Можна зробити висновок, що дроспіренон добре переноситься особами із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня (клас В за класифікацією Чайлда – П'ю).

Етнічна приналежність. Не спостерігалося клінічно значущої різниці у фармакокінетиці дроспіренону або етинілестрадіолу у жінок японської національності та європейців.

Етинілестрадіол

Абсорбція. При пероральному введенні етинілестрадіол швидко і повністю всмоктується. Після застосування 30 мкг пікова сироваткова концентрація 100 пкг/мл досягається протягом 1-2 годин. Етинілестрадіол піддається екстенсивному ефекту першого проходження, що залежить від індивідуальних відмінностей.

Абсолютна біодоступність складає близько 45 %.

Розподіл. Очікуваний об'єм розподілу етинілестрадіолу становить приблизно 5 л/кг, а зв'язування з білками плазми крові – близько 98 %. Етинілестрадіол індукує синтез у печінці ГЗСГ, а також глобулінів, що зв'язують кортикоїдні гормони. При застосуванні 30 мкг етинілестрадіолу плазмова концентрація ГЗСГ збільшується від 70 до близько 350 нмоль/л.

Етинілестрадіол у невеликій кількості виділяється із грудним молоком (0,02 % дози).

Метаболізм. Етинілестрадіол значною мірою метаболізується у шлунково-кишковому тракті та при першому проходженні через печінку. Етинілестрадіол головним чином метаболізується шляхом ароматичного гідроксилювання із формуванням великої кількості гідроксильованих та етильованих метаболітів, які присутні як вільні метаболіти та кон'югати з глюкуронідами та сульфатами. Метаболічний плазмовий кліренс етинілестрадіолу становить близько 5 мл/хв/кг. *In vitro* етинілестрадіол є зворотнім інгібітором CYP2C19, CYP1A1 та CYP1A2, а також на основі механізму дії – інгібітором CYP3A4/5, CYP2C8 та CYP2J2.

Виведення. Етинілестрадіол не виводиться у незміненому вигляді у значній кількості. Метаболіти етинілестрадіолу виводяться з сечею та жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення метаболітів становить близько 1 доби. Період напіввиведення метаболітів становить 20 годин.

Рівноважна концентрація. Рівноважна концентрація досягається протягом другої половини циклу терапії та сироватковий рівень етинілестрадіолу збільшується приблизно в 1,4-2,1 раза.

Доклінічні дані з безпеки.

У лабораторних тварин ефекти дроспіренону і етинілестрадіолу були обмежені тими, які асоціювалися з відомою фармакологічною дією. Зокрема, дослідження з виявлення репродуктивної токсичності у тварин показали наявність видоспецифічних ембріотоксичного та фетотоксичного впливів. При експозиції, що перевищує таку у користувачів Ярина®, у деяких видів тварин спостерігали вплив на статеву диференціацію. Дослідження з оцінки екологічного

ризику показали, що етинілестрадіол та дроспіренон потенційно можуть становити загрозу для водного середовища (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Оральна контрацепція.

Протипоказання.

Комбіновані гормональні контрацептиви (КГК) не слід застосовувати за наявності хоча б одного із нижчезазначених станів. У разі якщо будь-який із цих станів виникає вперше під час застосування КГК, прийом лікарського засобу слід негайно припинити.

· Наявність або ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ).

o венозна тромбоемболія на даний час, зокрема внаслідок терапії антикоагулянтами, або в анамнезі (наприклад тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА));

o відома спадкова або набута схильність до венозної тромбоемболії, така як резистентність до активованого протеїну С (у тому числі мутація фактора V Лейдена), дефіцит антитромбіну-III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S;

o великі оперативні втручання із тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»);

o високий ризик венозної тромбоемболії через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

· Наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ).

o наявність артеріальної тромбоемболії на даний час або в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда) або наявність продромальних симптомів (наприклад стенокардія);

o порушення мозкового кровообігу на даний час або в анамнезі, наявність продромальних симптомів (наприклад транзиторна ішемічна атака (ТІА));

o відома спадкова або набута схильність до артеріальної тромбоемболії, така як гіпергомоцистеїнемія та антитіла до фосфоліпідів (антитіла до кардіоліпінів, вовчаковий антикоагулянт);

o мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;

o високий ризик артеріальної тромбоемболії через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») або через наявність одного серйозного фактора ризику, такого як:

- цукровий діабет із судинними ускладненнями;

- тяжка артеріальна гіпертензія;

- тяжка дисліпопротеїнемія.

· Наявність тяжкого захворювання печінки на даний час або в анамнезі, поки показники функції печінки не повернулися в межі норми.

· Ниркова недостатність тяжкого ступеня або гостра ниркова недостатність.

· Наявність пухлин печінки на даний час або в анамнезі (доброякісних або злоякісних).

· Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), що є залежними від статевих гормонів.

· Вагінальна кровотеча нез’ясованої етіології.

· Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого із компонентів лікарського засобу.

· Підозрювана або підтверджена вагітність.

Протипоказано одночасне застосування лікарського засобу ЯринаÒ з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір, з лікарськими засобами, що містять глекапревір/пібрентасвір або софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі заходи безпеки.

Цей лікарський засіб може становити небезпеку для навколишнього середовища (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до локальних вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід ознайомитися з інформацією щодо лікарського засобу, що застосовується одночасно, для виявлення потенційних взаємодій.

- Вплив інших лікарських засобів на лікарський засіб Ярина®

Взаємодії можливі з лікарськими засобами, що індукують мікросомальні ферменти. Це призведе до збільшення кліренсу статевих гормонів, що в свою чергу викликає зміни характеру менструальної кровотечі та/або втрати ефективності контрацептиву.

Терапія

Індукція ензимів може бути виявлена через декілька днів лікування. Максимальна індукція ферментів загалом спостерігається через декілька тижнів. Після відміни лікування індукція ферментів може тривати близько 4 тижнів.

Короткострокове лікування

Жінки, які приймають лікарські засоби, що індукують ферменти, мають тимчасово використовувати бар'єрний метод, або інший метод контрацепції додатково до КОК. Бар'єрний метод слід застосовувати протягом усього терміну лікування відповідним лікарським засобом і ще протягом 28 днів після припинення його застосування. Якщо терапія розпочинається у період застосування останніх таблеток КОК з упаковки, то прийом таблеток з наступної упаковки КОК слід почати одразу після попередньої без звичного інтервалу без застосування таблеток.

Довгострокове лікування

Жінкам при довгостроковій терапії діючими речовинами, що індукують ферменти печінки, рекомендується бар'єрний або інший відповідний негормональний метод контрацепції.

Нижчезазначені взаємодії були зафіксовані згідно з опублікованими даними.

Діючі речовини, що збільшують кліренс КОК (зниження ефективності КОК через індукцію ферментів), наприклад:

барбітурати, бозентан, карбамазепін, фенітоїн, примідон, рифампіцин; лікарські засоби, що застосовуються при ВІЛ-інфекції: ритонавір, невірапін та ефавіренц; також, можливо, фелбамат, гризеофульвін, окскарбазепін, топірамат і рослинні лікарські засоби, що містять екстракт звіробою (Hypericum perfiratum).

Діючі речовини із непостійним впливом на кліренс КОК:

При одночасному застосуванні з КОК велика кількість комбінацій інгібіторів ВІЛ-протеази та ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, включаючи комбінації з інгібіторами вірусу гепатиту С (ВГС), можуть підвищувати або знижувати концентрації естрогену або прогестинів у плазмі крові. Сукупний вплив таких змін може бути клінічно значущим у деяких випадках.

Тому для виявлення потенційних взаємодій та будь-яких інших рекомендацій слід ознайомитися із інформацією щодо медичного застосування лікарського засобу для лікування ВІЛ/ВГС, що приймається одночасно. За наявності будь-яких сумнівів жінкам додатково слід використовувати бар'єрний метод контрацепції при терапії інгібіторами протеази або інгібіторами ненуклеозидної зворотної транскриптази.

Діючі речовини, що знижують кліренс КОК (інгібітори ферментів)

Клінічна значущість потенційної взаємодії з інгібіторами ферментів залишається нез'ясованою.

Одночасне застосування сильних інгібіторів CYP3A4 може підвищити плазмові концентрації естрогену або прогестину, або обох компонентів.

У дослідженні багаторазових доз комбінації дроспіренон (3 мг/добу)/етинілестрадіол (0,002 мг/добу) та сильного інгібітора CYP3A4 кетоконазолу, що застосовувався одночасно, протягом 10 днів збільшувалося значення $AUC_{(0-24h)}$ дроспіренону та етинілестрадіолу у 2,7 та 1,4 раза відповідно.

Еторикоксиб у дозах від 60 до 120 мг/добу продемонстрував підвищення плазмових концентрацій етинілестрадіолу у 1,4-1,6 раза відповідно при одночасному застосуванні із комбінованим гормональним контрацептивом, що містить 0,035 мг етинілестрадіолу.

- Вплив лікарського засобу Ярина® на інші лікарські засоби

Оральні контрацептиви можуть впливати на метаболізм деяких діючих речовин. Відповідно, концентрації у плазмі крові та у тканинах можуть або підвищуватися (наприклад, циклоспорин), або знижуватися (наприклад, ламотриджин).

На підставі досліджень взаємодії *in vivo* у жінок-добровольців, які застосовували омепразол, симвастатин та мідазолам як субстрати-маркери, встановлено, що клінічно значуща взаємодія дроспіренону в дозі 3 мг з іншими активними субстанціями, що індукуються цитохромом Р450, є малоймовірною.

Клінічні дані свідчать про те, що етинілестрадіол пригнічує кліренс субстратів CYP1A2, що, у свою чергу, викликає слабке (наприклад, теофілін) або помірне (наприклад, тизанідин) підвищення їх плазмових концентрацій.

Фармакодинамічні взаємодії

Під час клінічних досліджень із залученням пацієнтів, які отримували лікарські засоби для лікування інфекцій вірусного гепатиту С (ВГС), що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір і дасабувір з додаванням рибавірину або без такого, було виявлено підвищення рівня трансаміназ (АЛТ) більше ніж у 5 разів вище верхньої межі норми (ВМН). Це відбувалося зі значно більшою частотою у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, зокрема і комбіновані гормональні контрацептиви (КГК). Крім того, також у разі лікування глекапревіром/пібрентасвіром або софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром спостерігалося підвищення показника АЛТ у жінок, які приймали лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Тому жінкам, які застосовують лікарський засіб Ярина®, необхідно тимчасово перейти на альтернативний метод контрацепції (наприклад контрацептиви, що містять тільки прогестаген, або негормональні методи) перед початком терапії із застосуванням зазначеної комбінації лікарських засобів. Застосування лікарського засобу Ярина® можна відновити через 2 тижні після завершення терапії зазначеною комбінацією.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок одночасне застосування дроспіренону та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) не показало значущого впливу на рівні калію сироватки крові. Однак одночасне застосування лікарського засобу Ярина® та антагоністів альдостерону або калійзберігаючих діуретиків не досліджувалося. У цьому випадку рівень калію у сироватці крові потрібно досліджувати протягом першого циклу лікування (див. також розділ «Особливості застосування»).

Інші форми взаємодії

Лабораторні аналізи. Застосування контрацептивних стероїдів може впливати на результати деяких лабораторних аналізів, таких як біохімічні параметри функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, на концентрацію у плазмі транспортних білків, таких як глобулін, що зв’язує кортикостероїди, на концентрацію у плазмі фракцій ліпідів/ліпопротеїнів, на показники вуглеводного обміну, коагуляції та фібринолізу. Зазвичай такі зміни перебувають у межах нормальних значень.

Дроспіренон збільшує активність реніну та альдостерону в плазмі, що індукується його помірною антимінералокортикоїдною активністю.

Особливості застосування.

Рішення про призначення лікарського засобу Ярина® слід приймати з урахуванням індивідуальних факторів ризику, що існують на даний момент для жінки, у тому числі факторів ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), а також ризику ВТЕ, пов'язаного з прийомом лікарського засобу Ярина®, порівняно з іншими комбінованими гормональними контрацептивами (КГК) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Попередження

· За наявності будь-яких станів або факторів ризику, зазначених нижче, слід обговорити з жінкою доцільність застосування лікарського засобу Ярина®.

· У разі загострення або при перших проявах будь-яких із вказаних станів або факторів ризику жінкам рекомендується звернутись до лікаря та визначити необхідність припинення прийому лікарського засобу Ярина®.

· У разі підозрюваної або підтвердженої ВТЕ або АТЕ слід припинити застосування КГК. Якщо розпочата антикоагулянтна терапія, слід забезпечити альтернативну адекватну контрацепцію через тератогенний вплив антикоагулянтів (кумарини).

· Циркуляторні розлади.

Ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ)

Застосування будь-яких КГК підвищує ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) у жінок, які їх застосовують, порівняно з тими, які їх не отримують. **Лікарські засоби, що містять левоноргестрел, норгестимат абоноретистерон, асоціюються з нижчим ризиком ВТЕ. Застосування інших лікарських засобів, таких як Ярина®, може призводити до підвищення ризику удвічі. Рішення про застосування лікарських засобів, окрім тих, що мають найнижчий ризик розвитку ВТЕ, слід приймати лише після обговорення з жінкою. Необхідно переконатися, що вона усвідомлює ризик розвитку ВТЕ, асоційований із застосуванням лікарського засобу Ярина®, ступінь впливу наявних у неї факторів ризику та той факт, що ризик ВТЕ є найвищим протягом першого року застосування. За деякими даними ризик ВТЕ може зростати при відновленні застосування КГК після перерви у 4 тижні або довше.**

У 2 з 10 000 жінок, які не приймають КГК та не є вагітними, розвивається ВТЕ протягом року. Однак у кожної окремої жінки ризик може бути значно вищим залежно від наявних у неї факторів ризику (див. нижче).

Встановлено[1], що з 10 000 жінок, які застосовують КГК, що містять дроспіренон, у 9 - 12 жінок розвинеться ВТЕ протягом одного року. Це порівнюється з показником 6[2] у жінок, які застосовують КГК, що містять левоноргестрел.

В обох випадках кількість випадків ВТЕ за рік була меншою, ніж звичайно очікується протягом вагітності або у післяпологовому періоді.

ВТЕ може призводити до летальних наслідків у 1-2 % випадків.

Кількість випадків ВТЕ на 10 000 жінок за один рік



[1] Ці показники отримано на основі всіх даних епідеміологічних досліджень з урахуванням відносних ризиків, пов'язаних із прийомом різних КГК, порівняно із застосуванням КГК, що містять левоноргестрел.

[2] У середньому 5-7 випадків на 10 000 жінко-років на основі розрахунку відносного ризику застосування КГК, що містять левоноргестрел, порівняно з таким у жінок, які не отримують КГК (близько 2,3 - 3,6 випадку).

Надзвичайно рідко повідомлялося про виникнення тромбозу в інших кровоносних судинах, наприклад артеріях і венах печінки, нирок, мезентеріальних судинах, судинах головного мозку або сітківки, у жінок, які застосовують КГК.

Фактори ризику розвитку ВТЕ

Ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень у жінок, які застосовують КГК, може бути значно вищим за наявності додаткових факторів ризику, особливо множинних (див. таблицю 1).

Застосування лікарського засобу Ярина® протипоказане жінкам з множинними факторами ризику, що може підвищити ризик розвитку венозного тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик розвитку ВТЕ. Якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим, не слід призначати КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 1.

Фактори ризику розвитку ВТЕ

Фактор ризику	**Примітка**
Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м^2)	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо потребує уваги за наявності інших факторів ризику.
Тривала іммобілізація, велике оперативне втручання, операція на нижніх кінцівках або органах таза, нейрохірургічні втручання або обширна травма.	У таких ситуаціях рекомендується припинити застосування лікарського засобу (у разі планового оперативного втручання щонайменше за 4 тижні) та не відновлювати застосування раніше ніж через 2 тижні після повного відновлення рухової активності. З метою уникнення небажаної вагітності слід застосовувати інші методи контрацепції.
Примітка: тимчасова іммобілізація, у тому числі перельоти > 4 годин, також можуть бути фактором ризику розвитку ВТЕ, особливо у жінок з іншими факторами ризику.	Слід розглянути доцільність антитромботичної терапії, якщо застосування лікарського засобу Ярина® не було припинено попередньо.

Сімейний анамнез (венозна тромбоемболія у когось з родичів або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років).	У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.
Інші стани, пов’язані з ВТЕ	Рак, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічне запальне захворювання кишечнику (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.
Вік	Особливо у віці понад 35 років

Немає єдиної думки щодо можливого впливу варикозного розширення вен та поверхневого тромбофлебіту на розвиток та прогресування венозного тромбозу.

Необхідно звернути увагу на підвищений ризик розвитку тромбоемболії під час вагітності, особливо протягом 6 тижнів після пологів (інформацію щодо вагітності та лактації див. у розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Симптоми ВТЕ (тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії)

Жінкам слід порадити у разі появи нижчевказаних симптомів негайно звернутися до лікаря та повідомити про те, що вони застосовують КГК.

Симптомами ТГВ можуть бути: однобічний набряк ноги та/або ступні або ділянки уздовж вени на нозі; біль або підвищена чутливість у нозі, що може відчуватися тільки при стоянні або ходьбі, відчуття жару в ураженій нозі; почервоніння або зміна кольору шкіри на нозі.

Симптомами ТЕЛА можуть бути: раптова задишка нез’ясованої етіології або прискорене дихання; раптовий кашель, можливо з кров’ю; раптовий біль у грудній клітці; переднепритомний стан або запаморочення; швидке або нерегулярне серцебиття.

Деякі з цих симптомів (наприклад задишка, кашель) є неспецифічними або можуть бути неправильно інтерпретовані як більш поширені або менш тяжкі явища (наприклад як інфекції дихальних шляхів).

Інші прояви васкулярної оклюзії можуть включати раптовий біль, набряк, гострий живіт та незначне посиніння кінцівки.

При оклюзії судин ока початковою симптоматикою може бути нечіткість зору, що не супроводжується больовими відчуттями і яка може прогресувати до втрати зору. Інколи втрата зору розвивається майже миттєво.

Ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ)

За даними епідеміологічних досліджень застосування будь-яких КГК асоціюється із підвищеним ризиком артеріальної тромбоемболії (інфаркт міокарда) або цереброваскулярних ускладнень (транзиторна ішемічна атака, інсульт). Артеріальні тромбоемболічні явища можуть мати летальний наслідок.

Фактори ризику розвитку АТЕ

При застосуванні КГК ризик розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень або цереброваскулярних ускладнень зростає у жінок із факторами ризику (див. таблицю 2). Застосування лікарського засобу Ярина® протипоказане, якщо жінки мають один серйозний або множинні фактори ризику розвитку АТЕ, які можуть підвищити ризик розвитку

артеріального тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик. Якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим, не слід призначати КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 2.

Фактори ризику розвитку АТЕ

Фактор ризику	**Примітка**
Збільшення віку	Особливо у віці понад 35 років
Паління	Жінкам, які користуються КГК, рекомендується утримуватися від паління. Жінкам віком від 35 років, які продовжують палити, настійно рекомендується застосовувати інший метод контрацепції.
Артеріальна гіпертензія	
Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м^2)	Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо потребує уваги за наявності у жінок інших факторів ризику.
Сімейний анамнез (артеріальна тромбоемболія у когось із родичів або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років).	У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.
Мігрень	Зростання частоти виникнення або тяжкості перебігу мігрені під час застосування КГК (можливі продромальні стани перед розвитком цереброваскулярних ускладнень) можуть стати причиною негайного припинення прийому КГК.
Інші стани, пов’язані із небажаними реакціями з боку судин.	Цукровий діабет, гіпергомоцистеїнемія, вади клапанів серця, фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія та системний червоний вовчак.

Симптоми АТЕ

Жінкам слід порадити у разі появи нижчезазначених симптомів негайно звернутися до лікаря та повідомити про те, що вони застосовують КГК.

Симптомами цереброваскулярного розладу можуть бути: раптове оніміння обличчя, слабкість або оніміння кінцівок, особливо одностороннє; раптове порушення ходьби, запаморочення, втрата рівноваги або координації; раптова сплутаність свідомості, порушення мовлення або розуміння; раптове погіршення зору на одне або обидва ока; раптовий, сильний або тривалий головний біль без визначеної причини; втрата свідомості або зомління з судомами або без них.

Транзиторний характер симптомів може свідчити про транзиторну ішемічну атаку (TIA).

Симптомами інфаркту міокарда можуть бути: біль, дискомфорт, відчуття стиснення або тяжкості у грудній клітці, руці або нижче груднини; дискомфортне відчуття, що віддає у спину, щелепу, горло, руку, шлунок; відчуття переповнення шлунка, порушення травлення або ядуха; посилене потовиділення, нудота, блювання або запаморочення; надзвичайна слабкість,

тривожний стан або задишка; швидке або нерегулярне серцебиття.

Пухлини

Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на додаткове підвищення ризику розвитку раку шийки матки при довготривалому застосуванні КОК (> 5 років), проте це твердження залишається суперечливим, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховують супутні фактори ризику, наприклад статеву поведінку, та інші фактори, наприклад папіломавірусну інфекцію людини.

Метааналіз на підставі 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику (ВР = 1,24) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після закінчення застосування КОК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, що застосовують нині або нещодавно застосовували КОК, є незначним щодо рівня загального ризику раку молочної залози. Результати цих досліджень не надають доказів існування причинного взаємозв'язку. Підвищення ризику може бути обумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК, так і біологічною дією КОК або поєднанням обох факторів. Відмічено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які коли-небудь приймали КОК, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не вживав КОК.

У поодиноких випадках у жінок, які застосовують КОК, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки, що в окремих випадках призводили до небезпечної для життя внутрішньочеревної кровотечі. У разі виникнення скарг на сильний біль в епігастральній ділянці, збільшення печінки або ознаки внутрішньочеревної кровотечі при диференційній діагностиці слід враховувати можливість наявності пухлини печінки при застосуванні КОК.

Застосування КОК у високих дозах (50 мкг етинілестрадіолу) знижує ризик раку ендометрію та яєчників. Залишається підтвердити, чи ці дані можуть стосуватися і низькодозових КОК.

Інші стани

Прогестиновий компонент лікарського засобу Ярина® є антагоністом альдостерону із калійзберігаючими властивостями. У більшості випадків застосування не очікується підвищення рівнів калію. У ході клінічних досліджень у деяких пацієнтів із легкою та помірною нирковою недостатністю та одночасним застосуванням калійзберігаючих лікарських засобів рівні калію в сироватці крові дещо, але не суттєво, підвищувалися під час застосування дроспіренону. Тому рекомендується контроль рівня калію під час першого циклу лікування пацієнткам із нирковою недостатністю. Вказаним пацієнткам також рекомендовано перед початком застосування лікарського засобу утримувати рівень калію сироватки крові не вище верхньої межі норми, особливо при одночасному застосуванні калійзберігаючих лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Жінки з гіпертригліцеридемією або сімейним анамнезом щодо цього порушення становлять групу ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КОК.

Хоча повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які приймають КОК, клінічно значуще підвищення артеріального тиску спостерігається у поодиноких випадках. Негайне припинення прийому КОК необхідне лише у цих поодиноких випадках. У разі тривалої артеріальної гіпертензії або неможливості контролювати показники тиску за допомогою антигіпертензивних засобів, жінкам, які приймають КОК, слід припинити

їх застосування. Якщо це доцільно, застосування КОК можна відновити після досягнення нормотонії за допомогою антигіпертензивної терапії.

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань під час вагітності та при застосуванні КОК, але їх взаємозв'язок із застосуванням естрогенів/прогестинів не є остаточно з'ясованим: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестазом, утворення жовчних каменів, порфірія, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хорея Сіденхама, герпес вагітних, втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.

Екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.

Метаболізм стероїдних гормонів може бути слабким у пацієнтів із порушенням функції печінки. Гострі або хронічні розлади функції печінки можуть потребувати припинення застосування КОК, поки показники функції печінки не повернуться в межі норми та причинний зв'язок із КОК буде виключений.

При рецидиві холестатичної жовтяниці та/або свербежу, пов'язаного з холестазом, що раніше виникали під час вагітності або попереднього приймання статевих гормонів, застосування КОК слід припинити.

Хоча КОК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність та толерантність до глюкози, немає даних щодо потреби змінювати терапевтичний режим жінкам з діабетом, які приймають низькодозовані КОК (< 0,05 мг етинілестрадіолу). Проте жінки, які страждають на цукровий діабет повинні ретельно обстежуватися протягом застосування КОК, особливо на початку лікування.

Випадки загострення епілепсії, хвороби Крона та виразкового коліту також спостерігалися під час застосування КОК.

Пригнічений настрій та депресія є добре відомими побічними явищами, які можуть виникнути на тлі застосування гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може бути серйозним станом та є добре відомим фактором ризику суїцидальної поведінки та самогубства. Жінкам слід порадити звернутися до лікаря при змінах настрою та появі симптомів депресії, в тому числі незабаром після початку прийому.

Іноді може виникати хлоазма, особливо у жінок з хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінки, схильні до виникнення хлоазми, повинні уникати дії прямих сонячних променів або ультрафіолетового опромінювання під час застосування КОК.

1 таблетка лікарського засобу містить 46 мг лактози. За наявності рідкісних спадкових станів непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або мальабсорбції глюкози-галактози, у разі перебування на безлактозній дієті слід враховувати зазначену кількість лактози.

Консультації/медичне обстеження

Перед початком або відновленням прийому лікарського засобу Ярина^{Ò} рекомендується зібрати повний медичний анамнез (включаючи сімейний анамнез), пройти повне медичне обстеження та виключити вагітність. Необхідно виміряти артеріальний тиск та провести медичне обстеження, беручи до уваги протипоказання (див. розділ «Протипоказання») та особливості застосування (див. розділ «Особливості застосування»). Слід звернути увагу жінки на інформацію щодо венозного та артеріального тромбозу, у тому числі на ризик, який пов'язаний із застосуванням лікарського засобу Ярина®, порівняно з таким при застосуванні інших КГК,

щодо симптомів ВТЕ та АТЕ, відомих факторів ризику та дій, які необхідно здійснити при підозрі на тромбоз.

Пацієнткам рекомендується уважно прочитати інструкцію для медичного застосування лікарського засобу та дотримуватися рекомендацій, які містяться в ній.

Частота і характер оглядів повинні ґрунтуватися на існуючих нормах медичної практики з урахуванням індивідуальних особливостей кожної жінки.

Пацієнток потрібно попередити, що гормональні контрацептиви не захищають від зараження ВІЛ-інфекцією (СНІДом) та будь-яким іншим захворюванням, що передається статевим шляхом.

Зниження ефективності

Ефективність КОК може знижуватись у разі пропуску прийому таблетки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), розладів шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або при одночасному застосуванні інших лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення циклу

При прийомі КОК можуть спостерігатися нерегулярні кровотечі (кровомазання або проривні кровотечі), особливо протягом перших кількох місяців. Якщо після 3 менструальних циклів такі кровотечі продовжуються, їх слід вважати серйозними.

Якщо нерегулярні кров’янисті виділення зберігаються або з’являються після періоду регулярних кровотеч, потрібно розглянути негормональні причини кровотеч та відповідні діагностичні заходи, включаючи обстеження з метою виключення наявності пухлин та вагітності. До діагностичних заходів можна включити кюретаж.

У деяких жінок може не настати кровотеча відміни під час перерви в прийомі лікарського засобу. У разі прийому КОК відповідно до вказівок розділу «Спосіб застосування та дози» вагітність малоймовірна. Проте якщо прийом КОК відбувався нерегулярно до відсутності першої кровотечі відміни або якщо кровотечі відміни відсутні протягом двох циклів, перед продовженням застосування КОК необхідно виключити вагітність.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Лікарський засіб протипоказаний до застосування у період вагітності. У разі виникнення вагітності під час застосування лікарського засобу Ярина® його прийом необхідно припинити негайно. Проте результати епідеміологічних досліджень не вказують на підвищення ризику появи вроджених вад у дітей, матері яких приймали КОК до вагітності, так само, як і на існування тератогенної дії при ненавмисному прийомі КОК протягом вагітності.

Дослідження на тваринах показали наявність небажаних ефектів протягом вагітності та лактації (див. розділ «Фармакологічні властивості»). На основі цих досліджень на тваринах не можна виключати небажані ефекти внаслідок гормональної дії діючих речовин. Однак загальний досвід застосування КОК під час вагітності не свідчить про існуючий небажаний вплив у людини.

Наявні дані щодо прийому лікарського засобу під час вагітності занадто обмежені для того,

щоб зробити висновки стосовно негативного впливу лікарського засобу Ярина^{Ò} на перебіг вагітності, здоров’я плода та новонародженого. На даний час немає жодних відповідних епідеміологічних даних.

При відновленні застосування лікарського засобу Ярина^{Ò} слід враховувати підвищення ризику розвитку ВТЕ у післяпологовому періоді (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Годування груддю. КОК можуть впливати на годування груддю, оскільки під їх впливом може зменшуватись кількість грудного молока, а також змінюватись його склад. Зважаючи на це, КОК не рекомендується приймати в період годування груддю. Невеликі кількості контрацептивних стероїдів та/або їх метаболіти можуть проникати у грудне молоко під час застосування КОК. Ці кількості можуть вплинути на дитину.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не проводили досліджень щодо впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. У жінок, які приймають комбіновані оральні контрацептиви, не повідомлялося про вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Перорально.

Дозування.

Таблетки слід приймати регулярно приблизно в один і той самий час, запиваючи при необхідності невеликою кількістю рідини, у порядку, зазначеному на блістері. Лікарський засіб приймають по 1 таблетці на добу протягом 21 дня поспіль. Прийом таблеток з кожної наступної упаковки слід розпочинати після закінчення 7-денної перерви у прийомі лікарського засобу, під час якої зазвичай настає кровотеча відміни. Як правило, вона починається на 2-3-й день після прийому останньої таблетки і може не закінчитися до початку прийому таблеток з наступної упаковки.

Як розпочати застосування лікарського засобу ЯринаÒ

· Гормональні контрацептиви у попередній період (минулий місяць) не застосовувались

Прийом таблеток слід розпочинати у перший день природного циклу (тобто в перший день менструальної кровотечі).

· Перехід з КОК, вагінального кільця або трансдермальної системи

Бажано прийняти першу таблетку лікарського засобу Ярина® наступного дня після прийому останньої активної таблетки (таблетки, що містить діючу речовину), але не пізніше наступного дня після перерви у прийомі таблеток або періоду застосування таблеток, що не містять

гормони, попереднього КОК. У разі застосування вагінального кільця або трансдермального пластиру слід розпочати приймати лікарський засіб Ярина^{Ò} у день видалення засобу, але не пізніше дня, коли необхідне наступне застосування цих лікарських засобів.

· Перехід з методу, що базується на застосуванні лише прогестогену («міні-пілі», ін'єкції, імпланти) або внутрішньоматкової системи з прогестогеном

Можна розпочати прийом лікарського засобу Ярина^{Ò} в будь-який день після припинення застосування «міні-пілі» (у випадку імпланту або внутрішньоматкової системи – в день їх видалення, у випадку ін'єкції – замість наступної ін'єкції). Однак у всіх випадках рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому лікарського засобу.

· Після аборту в першому триместрі вагітності

Можна починати прийом лікарського засобу одразу ж. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

· Після пологів або аборту в другому триместрі

Рекомендується розпочинати прийом лікарського засобу Ярина® з 21-28-го дня після пологів або аборту в другому триместрі вагітності. При пізнішому початку прийому таблеток рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому таблеток. Проте якщо статевий акт уже відбувся, то перед початком застосування лікарського засобу слід виключити можливу вагітність або дочекатися настання першої менструації.

Для жінок, які годують, груддю див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Що робити у випадку пропуску прийому таблетки

Якщо запізнення у прийомі будь-якої таблетки **не перевищує 12 годин**, контрацептивна дія лікарського засобу не знижується. Пропущену таблетку потрібно прийняти одразу, як тільки це з'ясувалося. Наступну таблетку з цієї упаковки необхідно приймати у звичний час.

Якщо запізнення з прийомом таблетки **перевищує 12 годин**, контрацептивний захист може знизитися. У такому разі можна керуватися двома основними правилами:

1. Перерва у прийомі таблеток ніколи не може становити більше ніж 7 днів.

2. Адекватне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається безперервним прийомом таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього у повсякденному житті слід керуватися нижчезазначеними рекомендаціями:

§ *1 -й тиждень*

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. Крім того, протягом наступних 7 днів слід використовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив. У разі якщо у попередні 7 днів відбувся статевий акт, слід враховувати

можливість настання вагітності. Чим більше таблеток пропущено і чим ближче перерва у прийомі лікарського засобу, тим більший ризик вагітності.

§ *2-й тиждень*

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, як тільки жінка згадає про пропуск, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. За умови правильного прийому таблеток протягом 7 днів перед пропуском немає необхідності використовувати додаткові протизаплідні засоби. Однак при пропуску більше ніж однієї таблетки рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом 7 днів.

§ *3-й тиждень*

Ризик зниження надійності зростає при наближенні 7-денної перерви у прийомі таблеток. Однак при дотриманні нижчезазначеної схеми прийому таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися одного з нижченаведених варіантів, то не виникне необхідності використання додаткових контрацептивних засобів за умови правильного прийому таблеток протягом 7 днів до пропуску. Якщо це не так, рекомендується дотримуватися першого з нижченаведених варіантів і використовувати додаткові застережні методи протягом наступних 7 днів.

1. Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, як тільки жінка згадає про пропуск, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. Таблетки з наступної упаковки слід почати приймати одразу ж після закінчення попередньої, тобто не повинно бути перерви у прийомі таблеток з двох упаковок. Малоймовірно, що у жінки почнеться кровотеча відміни до закінчення прийому таблеток з другої упаковки, хоча під час прийому таблеток може спостерігатися кровомазання або проривна кровотеча.

2. Можна також припинити прийом таблеток з поточної упаковки. В такому разі перерва у застосуванні лікарського засобу повинна становити до 7 днів, включаючи дні пропуску прийому таблеток; прийом таблеток слід почати з наступної упаковки.

Якщо після пропуску в прийомі таблеток відсутня кровотеча відміни протягом першої планової перерви в прийомі лікарського засобу, то ймовірна вагітність.

Рекомендації у разі розладів з боку шлунково-кишкового тракту

У разі тяжких розладів з боку шлунково-кишкового тракту (таких як блювання або діарея) можливе неповне всмоктування лікарського засобу; у такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції. Якщо блювання розпочалося упродовж 3-4 годин після прийому лікарського засобу якнайшвидше необхідно прийняти нову (замісну) таблетку. Наступну таблетку, якщо можливо, слід прийняти протягом 12 годин в рамках режиму звичайного прийому таблетки. Якщо минуло більше 12 годин, прийнятною є рекомендація, наведена вище у розділі «Спосіб застосування та дози» підпункт «Що робити у випадку пропуску прийому таблетки». Якщо жінка не хоче змінювати свій графік застосування таблеток, їй необхідно прийняти додаткову таблетку(и) з наступної упаковки.

Як відтермінувати настання кровотечи відміни

Щоб затримати кровотечу відміни, слід продовжувати приймати таблетки лікарського засобу Ярина® із нової упаковки і не робити перерви у застосуванні лікарського засобу. За бажанням

термін прийому можна продовжити аж до закінчення таблеток із другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або кровомазання. Зазвичай застосування лікарського засобу Ярина® відновлюють після 7-денної перерви у прийомі таблеток.

Щоб змістити час настання кровотечі відміни на інший день тижня, рекомендується скоротити перерву в прийомі таблеток на стільки днів, на скільки бажано. Слід зазначити, що чим коротшою буде перерва, тим частіше спостерігається відсутність кровотечі відміни та проривна кровотеча або кровомазання протягом прийому таблеток з другої упаковки (як і у разі затримки настання кровотечі відміни).

Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнток

Пацієнтки літнього віку. Препарат не призначають після настання менопаузи.

Пацієнтки з печінковою недостатністю. Препарат Ярина® протипоказаний до застосування жінкам із тяжкою печінковою недостатністю (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

Пацієнтки з нирковою недостатністю. Препарат Ярина® протипоказаний до застосування жінкам із тяжкою нирковою недостатністю або гострою нирковою недостатністю (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

Діти.

Препарат Ярина® показаний для застосування тільки після настання менархе. На основі епідеміологічних даних, зібраних більше ніж у 2000 підлітків віком до 18 років, немає даних, що показують різницю у безпеці та ефективності застосування у цій групі пацієнток порівняно з жінками віком від 18 років.

Передозування.

На сьогодні немає жодних даних клінічних досліджень щодо передозування таблеток лікарського засобу Ярина®. Як свідчить загальний досвід застосування КОК, при передозуванні може спостерігатися нудота, блювання та кровотеча відміни. Кровотеча відміни може спостерігатися у дівчат навіть до настання менархе у випадку ненавмисного/випадкового застосування лікарського засобу. Спеціального антидоту не існує, лікування повинно бути симптоматичним.

Побічні реакції.

Щодо серйозних побічних реакцій у пацієнток, які застосовують КОК, див. також розділ «Особливості застосування». Нижчезазначені побічні реакції спостерігалися під час застосування лікарського засобу Ярина® (див. таблицю 3).

Таблиця 3.

Побічні реакції, що спостерігалися під час застосування лікарського засобу Ярина[Ò].

Системи органів	Побічні реакції за частотою			
	Часті (³ 1/100 та < 1/10)	Нечасті (³ 1/1000 та <1/100)	Поодинокі (³1/10000 та < 1/1000)	Частота невідома
З боку імунної система			Гіперчутливість, астма	Загострення симптомів спадкового та набутого ангіоневротич-ного набряку
Психічні порушення	Пригнічення настрою	Підвищення лібідо, зниження лібідо		
З боку нервової системи	Головний біль			
З боку органів слуху			Гіпоакузія	
З боку судин	Мігрень	Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія	Венозна тромбоемболія, артеріальна тромбоемболія	
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота	Блювання, діарея		
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Акне, екзема, свербіж, алопеція	Вузлувата еритема, мультиформна еритема	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Менструальні розлади, міжменструальні кровотечі, болючість молочних залоз, нагрубання молочних залоз, вагінальні виділення, вульвовагінальний кандидоз	Збільшення молочних залоз, вагінальні інфекції	Виділення з молочних залоз	
Загальні розлади		Затримка рідини, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла		

Опис окремих побічних реакцій

У жінок, які приймали КГК, спостерігався підвищений ризик розвитку венозних або артеріальних тромботичних/тромбоемболічних явищ, у тому числі інфаркту міокарда, інсульту, транзиторних ішемічних атак, венозного тромбозу та ТЕЛА, які детальніше описані у розділі «Особливості застосування».

Нижчезазначені серйозні побічні реакції спостерігалися у жінок, які застосовують КОК, що

також були описані у розділі «Особливості застосування»:

· венозні тромбоемболічні розлади;

· артеріальні тромбоемболічні розлади;

· артеріальна гіпертензія;

· пухлини печінки;

· розвиток або загострення захворювань, зв'язок яких із прийомом КОК не з'ясований остаточно: хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, епілепсія, міома матки, порфірія, системний червоний вовчак, герпес вагітних, хорея Сіденхама, гемолітико-уремічний синдром, холестатична жовтяниця;

· хлоазма;

· гострі або хронічні розлади функції печінки, що можуть потребувати припинення застосування КОК, доки показники функції печінки не повернуться до норми;

Побічні реакції, що спостерігалися у пацієнток, які застосовували КОК: емоційна лабільність, депресія; втрата лібідо; венозні та артеріальні тромбоемболічні явища, що включають оклюзію периферичних глибоких вен, тромбоз та емболію легеневих судин, інфаркт міокарда, інсульт (у т.ч. геморагічний, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака); еритема.

Інші побічні реакції, що пов'язані з групою комбінованих оральних контрацептивів, також зазначені у розділах «Протипоказання» та «Особливості застосування» (у т. ч. втрата слуху, пов'язана з отосклерозом, гіпертригліцеридемія та підвищений ризик розвитку панкреатиту, утворення жовчних каменів, зміни толерантності до глюкози або вплив на периферичну резистентність до інсуліну, жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестазом, реакції гіперчутливості, включаючи висип, кропив'янку).

Частота діагностування раку молочної залози дещо підвищується серед жінок, які застосовують КОК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностування раку молочної залози у жінок, які застосовують нині або нещодавно застосовували КОК, є незначним щодо рівня загального ризику раку молочної залози. Взаємозв'язок із застосуванням КОК невідомий. Дивись також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування».

Взаємодії

Прориві кровотечі та/або зниження контрацептивної дії може виникнути внаслідок взаємодії інших лікарських засобів (індукторів ферментів) із оральними контрацептивами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження є дуже важливими. Це дає можливість здійснювати контроль за співвідношенням користі/ризику при застосуванні лікарських засобів. Медичні працівники повинні повідомляти про підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 21 таблетці, вкритій оболонкою, у блістері з календарною шкалою в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Дозвіл на випуск серії:

Байєр АГ / Bayer AG

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Мюллєрштрассе 178, 13353, Берлін, Німеччина / Mullerstrasse 178, 13353, Berlin, Germany.