

НД РБ

9148 - 2016

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ЮНИКА 3мг/0.03мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН)

Дроспиренон + Этинилэстрадиол / Drospirenone + Ethinylestradiol

СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: 3 мг дроспиренона немикронизированного и 0,03 мг этинилэстрадиола микронизированного.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал (кукурузный), кросповидон (Plasdone XL-10), кросповидон (Plasdone XL), повидон К-30, полисорбат 80 (Твин 80), магния стеарат, Опадрай II желтый (поливиниловый спирт, частично гидролизированный, титана диоксид (E171), макрогол 3350, тальк (E553b), оксид железа желтый (E172).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Описание: круглые, желтые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа (АТХ): Прогестогены и эстрогены, фиксированные комбинации.

Код АТХ: G03AA12

Фармакодинамика

ЮНИКА 3мг/0.03мг - лекарственное средство для пероральной контрацепции, состоящее из эстрогена - этинилэстрадиола и прогестагена - дроспиренона.

Контрацептивное действие ЮНИКИ 3мг/0.03мг основано на комбинированном взаимодействии различных факторов, наиболее важными из которых являются подавление овуляции и изменения эндометрия.

В терапевтических дозах дроспиренон обладает антиандрогенными и умеренными анти-минералокортикоидными свойствами. Дроспиренон не проявляет эстрогенные, глюкокортикоидные и антиглюкокортикоидные эффекты. Благодаря этим свойствам фармакологический профиль дроспиренона близок к свойствам естественного гормона прогестерона.

Фармакокинетика

Дроспиренон

Всасывание

После приема внутрь дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается примерно через 1-2 ч и составляет около 38 нг/мл. Биодоступность составляет 76-85 %. Одновременный прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

Распределение

После приема внутрь уровень дроспиренона в сыворотке снижается с конечным периодом полувыведения 31 час. Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны, или кортикостероид-связывающим глобулином. Лишь 3-5 % от общей концентрации дроспиренона в сыворотке присутствует в качестве свободного стероида. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение глобулина, связывающего половые гормоны, не влияет на связывание дроспиренона с белками сыворотки. Средний кажущийся объем распределения дроспиренона составляет $3,7 \pm 1,2$ л/кг.

Метаболизм

Дроспиренон метаболизируется экстенсивно. Основными метаболитами в плазме являются кислотная форма дроспиренона, образующаяся в результате открытия лактонового кольца, и 4,5-дигидро-дроспиренон-3-сульфат. Оба метаболита образуются без участия системы P450. Дроспиренон в незначительной степени метаболизируется цитохромом P450 3A4 и демонстрирует способность *in vitro* ингибировать этот фермент; а также цитохром P450 1A1, нитохром P450 2C9 и цитохром P450 2C19.

Выведение

Скорость метаболического клиренса дроспиренона в сыворотке составляет $1,5 \pm 0,2$ мл/мин/кг. В неизменном виде дроспиренон выводится только в следовых количествах. Метаболиты дроспиренона выводятся с калом и мочой в соотношении примерно 1,2:1,4. Период полувыведения для экскреции метаболитов с мочой и калом составляет примерно 40 часов.

Равновесная концентрация

Во время циклового лечения максимальная равновесная концентрация дроспиренона в сыворотке составляет приблизительно 70 нг/мл и достигается примерно через 8 дней приема лекарственного средства. Отмечалось повышение концентрации дроспиренона в сыворотке крови примерно в 3 раза за счет кумуляции, что обуславливалось соотношением периода полувыведения в терминальной фазе и интервалом дозирования.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Равновесные концентрации дроспиренона в сыворотке крови у женщин с легкой *почечной недостаточностью* (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) сопоставимы с соответствующими показателями у женщин с нормальной функцией почек. У женщин с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) уровень дроспиренона в сыворотке крови наблюдался на 37 % выше, чем у женщин с нормальной функцией почек. Лечение дроспиреноном хорошо переносилось у женщин с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Прием дроспиренона не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию калия в сыворотке крови.

Дроспиренон хорошо переносится пациентками с легкой и умеренной *печеночной недостаточностью* (класс В по шкале Чайлд-Пью). В исследовании с однократным приемом клиренс дроспиренона при приеме внутрь пациентами с умеренной печеночной недостаточностью снижался на 50 % по сравнению с женщинами с нормальной функцией печени. Различий в концентрации калия в сыворотке крови в изучаемых группах отмечено не было. Даже при сахарном диабете и сопутствующем лечении спиронолактоном, увеличение концентрации калия в сыворотке крови выше нормы не наблюдалось.

Этинилэстрадиол

Всасывание

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. Максимальная концентрация в плазме крови после приема 30 мкг составляет около 100 пг/мл и достигается через 1-2 часа после приема внутрь. Этинилэстрадиол подвергается экстенсивному пресистемному метаболизму при "первом прохождении", который проявляет большую индивидуальную изменчивость. Абсолютная биодоступность составляет приблизительно 45 %.

Распределение

Кажущийся объем распределения этинилэстрадиола составляет 5 л/кг, а связывание с сывороточным альбумином составляет примерно 98 %. Этинилэстрадиол вызывает в печени синтез глобулина, связывающего половые гормоны, и кортикостероид-связывающего глобулина. На протяжении лечения 30 мкг этинилэстрадиола концентрация глобулина, связывающего половые гормоны, в плазме крови увеличивается с 70 до 350 нмоль/л. Этинилэстрадиол переходит в небольшом количестве в грудное молоко (0,02 % от дозы).

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Метаболизм

Этинилэстрадиол полностью метаболизируется (скорость метаболического клиренса в плазме крови составляет 5 мл/мин/кг).

Выведение

Этинилэстрадиол практически не экскретируется в неизменном виде. Метаболиты этинилэстрадиола экскретируются с мочой и желчью в соотношении 4:6. Период полувыведения для экскреции метаболитов составляет примерно 1 сутки. Элиминационный период полувыведения составляет 20 часов.

Равновесная концентрация

Состояние равновесной концентрации достигается в течение второй половины цикла лечения и сывороточный уровень этинилэстрадиола увеличивается примерно в 1,4-2,1 раза.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Пероральная контрацепция.

Для принятия решения о применении ЮНИКИ 3мг/0.03мг необходима оценка индивидуальных факторов риска у женщины, в частности в отношении венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Кроме того, риск развития ВТЭ при использовании ЮНИКИ 3мг/0.03мг следует сравнить с риском, связанным с другими комбинированными гормональными контрацептивами (КГК) (см. раздел «Меры предосторожности»).

Противопоказания

КГК не должны быть использованы, в случае наличия какого-либо из состояний/заболеваний, перечисленных ниже:

- повышенная чувствительность к любому из компонентов лекарственного средства ЮНИКА 3мг/0.03мг;
- венозная тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (напр., тромбоз глубоких вен или легочная эмболия);
- выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к венозной тромбоэмболии, такая как резистентность к активированному протеину С (в том числе Фактору V Ляйдена), недостаточность антитромбина-III, недостаточность протеина С, недостаточность протеина S;
- серьезное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией;
- высокий риск развития венозной тромбоэмболии из-за наличия множественных факторов риска;
- артериальная тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (напр., инфаркт миокарда) или предшествующие состояния (напр., стенокардия);
- цереброваскулярное заболевание - текущий инсульт, инсульт в анамнезе или предшествующие заболевания (напр., транзиторная ишемическая атака);
- выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальной тромбоэмболии, такая как гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт);
- имеющаяся в настоящее время или в анамнезе мигрень с очаговыми неврологическими симптомами;
- высокий риск развития артериальной тромбоэмболии из-за присутствия одного из серьезных факторов риска (сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, тяжелая форма гипертонической болезни, тяжелая форма дислипидотеинемии);
- текущие или имеющиеся в анамнезе заболевания печени, если показатели функции печени не пришли в норму, опухоли печени;
- тяжелая или острая почечная недостаточность;
- выявленные или предполагаемые гормонозависимые, злокачественные заболевания (напр., половых органов или молочной железы);

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

- вагинальное кровотечение неясного генеза;
- беременность или подозрение на нее;
- отсутствие месячных по неустановленной причине;
- менопауза.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Применение при беременности и кормлении грудью

Применение ЮНИКИ 3мг/0.03мг при беременности противопоказано.

В случае выявления беременности во время приема ЮНИКИ 3мг/0.03мг, лекарственное средство следует сразу же отменить. Обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска развития дефектов у детей, рожденных женщинами, принимавшими КГК до беременности, или тератогенное действие в случаях приема КГК по неосторожности во время беременности.

Прием КГК может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому не рекомендуется принимать лекарственное средство в период лактации.

Влияние на способность к управлению автотранспортом или, механизмами на данный момент не изучено. Однако многолетний опыт применения КГК свидетельствует об отсутствии влияния их приема на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Особые указания

Применение с осторожностью

При назначении лекарственного средства ЮНИКА 3мг/0.03мг в каждом отдельном случае необходимо учитывать факторы риска, особенно риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), и различия в степени ВТЭ среди КГК (см. пункт «Заболевания сердечно-сосудистой системы» в разделе «Меры предосторожности»).

Следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КГК в каждом индивидуальном случае при наличии следующих заболеваний/состояний и факторов риска:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии: курение; ожирение; дислипидемия, артериальная гипертензия; мигрень; пороки клапанов сердца; длительная иммобилизация, серьезные хирургические вмешательства, обширная травма; наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников); возраст старше 35 лет;
- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитический уремический синдром; болезнь Крона и неспецифический язвенный колит; серповидно-клеточная анемия; флебит поверхностных вен;
- наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама);
- послеродовый период.

Если какие-либо из состояний или факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, следует обсудить с женщиной возможную пользу и риск приема ЮНИКИ. В случае утяжеления или первого проявления какого-либо из этих состояний или факторов риска, женщине следует обратиться к врачу, чтобы принять решение об отмене лекарственного средства.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

При возможной или установленной *венозной тромбоэмболии* (ВТЭ) или *артериальной тромбоэмболии* (АТЭ), прием КГК должен быть прекращен. В случае начала антикоагулянтной терапии, необходимо рассмотреть вариант перехода на более подходящий метод контрацепции, поскольку антикоагулянтная терапия обладает тератогенным эффектом (кумарины).

Прием любых КГК повышает риск возникновения ВТЭ по сравнению со случаем неиспользования данной группы лекарственных средств. Согласно имеющимся данным, лекарственные средства, содержащие левоноргестрел, норгестимат и норэтистерон связаны с наименьшим риском возникновения ВТЭ. При приеме других лекарственных средств, как, например, ЮНИКИ, риск повышается в два раза. Решение о приеме любого лекарственного средства, в том числе и с наименьшим риском возникновения ВТЭ, должно быть принято только после обсуждения с женщиной возможности возникновения ВТЭ, а также того, что риск заболевания наибольший в первый год приема лекарственного средства. Также есть данные о том, что риск повышается при возобновлении приема КГК после перерыва в приеме 4 недели и более.

У женщин, не принимающих КГК, риск развития ВТЭ составляет 2 случая на 10000 женщин в год. Однако этот риск может значительно увеличиваться в зависимости от индивидуальных факторов риска каждой женщины. Установлено, что у женщин, принимающих КГК, содержащие дроспиренон, риск развития ВТЭ составляет от 9 до 12*случаев на 10000 женщин в год, что сопоставимо с риском от 5 до 7 случаев на 10000 женщин в год для левоноргестрела. В обоих случаях частота развития ВТЭ ниже, чем ожидаемая при беременности и в послеродовом периоде. ВТЭ может привести к смерти в 1-2 % случаев. Очень редко при приеме КГК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий, сосудов сетчатки. Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) включают следующее: односторонний отек нижней конечности или вдоль вены на ноге, боль или дискомфорт в ноге только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной ноге, покраснение или изменение окраски кожных покровов на ноге.

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

Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и слабое посинение конечностей.

Признаки окклюзии сосудов сетчатки: безболезненная нечеткость зрения, прогрессирующая до потери зрения. Иногда потеря зрения может происходить немедленно. Риск возникновения ВТЭ повышается у женщин с дополнительными факторами риска: ожирение (индекс массы тела выше 30 кг/м²); длительная иммобилизация, обширное оперативное вмешательство, операции на ногах или в области таза, нейрохирургическое вмешательство, обширные раны; отягощенный семейный анамнез (ВТЭ у близких родственников в возрасте моложе 50 лет), другие состояния, связанные с венозной тромбоэмболией: рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидноклеточная анемия; возраст старше 35 лет.

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

В ходе эпидемиологических исследований было установлено, что прием КГК повышает риск развития АТЭ.

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта состоят в следующем: ~~внезапная слабость~~ или потеря чувствительности лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела, ~~внезапная спутанность сознания~~.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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. Симптомы инфаркта миокарда включают: 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. К факторам риска развития АТЭ относятся: возраст старше 35 лет; курение, гипертензия, ожирение (индекс массы тела выше 30 кг/м^2), отягощенный семейный анамнез (АТЭ у близких родственников в возрасте моложе 50 лет), мигрень, другие заболевания: сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, порок сердца и мерцательная аритмия, дислипидемия и системная красная волчанка.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии при беременности и в послеродовом периоде.

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

Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения КГК (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема этих лекарственных средств.

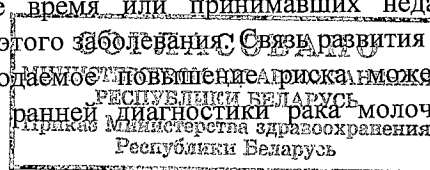
К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу относится следующее: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, недостаток анти-тромбина-III, дефицит протеина С, недостаток белка S, антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт).

При оценке соотношения риска и пользы следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболии при беременности выше, чем при приеме низкодозированных гормональных контрацептивов ($< 0,05 \text{ мг}$ этинилэстрадиола). Лекарственное средство ЮНИКА противопоказано для женщин с несколькими факторами риска развития ВТЭ и АТЭ. Если у женщины имеется более одного фактора риска венозного или артериального тромбоза, увеличение риска больше, чем сумма индивидуальных факторов риска - в таком случае должен быть оценен общий риск. В случае если риск превышает потенциальную пользу для женщины, прием КГК противопоказан.

Опухоли

В некоторых эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития рака шейки матки при длительном применении КГК (более 5 лет). Однако связь с приемом КГК не доказана.

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, принимающих КГК в настоящее время (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема КГК. В связи с тем, что рак молочной железы встречается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КГК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по сравнению с общим риском этого заболевания. Связь развития рака молочной железы с приемом КГК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием тщательного наблюдения и более ранней диагностики рака молочной железы у



женщин, принимающих КГК. У женщин, когда-либо принимавших КГК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, их не принимавших.

В редких случаях на фоне применения КГК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких - злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. Это следует учитывать при появлении сильных болей в области живота, увеличении печени или признаках внутрибрюшного кровотечения.

При применении КГК в более высоких дозах (50 мкг этинилэстрадиола) риск развития рака эндометрия и яичников снижается. Наличие такого эффекта у низкодозированных КГК неизвестно.

Рак молочной железы

Суммарные данные показывают повышение риска развития рака молочной железы у женщин, принимавших комбинированные препараты для заместительной гормональной терапии, содержащие эстрогены и прогестагены или содержащие только эстрогены, который зависит от продолжительности применения ЗГТ.

Терапия комбинированными препаратами для ЗГТ, содержащими эстрогены с прогестагенами.

Данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования «Инициатива по охране здоровья женщин» и мета-анализа проспективных эпидемиологических исследований продемонстрировали повышение риска развития рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированную эстроген-прогестагенную ЗГТ. Установленный повышенный риск развития рака молочной железы становится выраженным приблизительно через 3 (1-4) года после начала лечения (см. раздел «Побочное действие»).

Терапия препаратами для ЗГТ, содержащими только эстрогены

Данные исследования «Инициатива по охране здоровья женщин» не выявили повышение риска развития рака молочной железы у женщин, перенесших гистерэктомию, применявших ЗГТ, содержащую только эстрогены. Наблюдательные исследования в основном сообщают о небольшом повышении риска развития рака молочной железы, который ниже, чем выявленный риск при применении комбинированной эстроген-прогестагенной терапии (см. раздел «Побочное действие»).

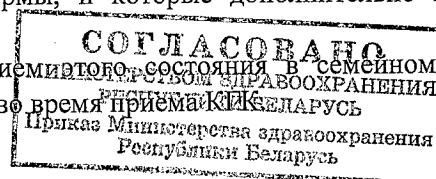
Результаты крупного мета-анализа показали, что после прекращения применения ЗГТ, дополнительный повышенный риск рака молочной железы со временем снижается. Время, необходимое для снижения дополнительного риска до исходного уровня, зависит от длительности применения ЗГТ. После применения ЗГТ в течение более 5 лет риск развития рака молочной железы может сохраняться в течение 10 лет и более.

ЗГТ, особенно комбинированная терапия эстрогеном-прогестагеном, ведет к повышению плотности маммографического изображения, что снижает эффективность рентгенологической диагностики рака молочной железы.

Другие состояния

Прогестинный компонент ЮНИКИ 3мг/0.03мг - дроспиренон - является антагонистом альдостерона с калийсберегающими свойствами. В большинстве случаев не предполагается повышения уровня калия. Но в клиническом исследовании у некоторых женщин с легкой или умеренной степенью нарушения функции почек сопутствующий прием калийсберегающих лекарственных средств незначительно повышал сывороточные уровни калия при приеме дроспиренона. Поэтому рекомендуется проверять уровень сывороточного калия в ходе первого цикла приема у женщин с почечной недостаточностью, у которых сывороточный уровень калия до начала приема КГК был на верхней границе нормы, и которые дополнительно принимают калийсберегающие лекарственные средства.

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



Несмотря на то, что небольшое *повышение артериального давления* было отмечено у многих женщин, принимающих КГК, клинически значимые повышения отмечались редко. Только в этих редких случаях обосновано незамедлительное прекращение приема лекарственного средства. Если во время приема КГК развивается стойкое клинически значимое повышение артериального давления, следует отменить лекарственное средство и начать лечение артериальной гипертензии. Прием КГК может быть возобновлен после достижения нормальных значений артериального давления с помощью гипотензивной терапии. Следующие состояния, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КГК, но их связь с приемом КГК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестаазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом.

У женщин с наследственными формами *ангионевротического отека* экзогенные эстрогены могут вызвать или ухудшить симптомы ангионевротического отека. Острые или хронические *нарушения функции печени* могут потребовать отмены лекарственного средства до тех пор, пока показатели функции печени не вернуться в норму. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время беременности или предшествующего приема половых гормонов, требует прекращения приема лекарственного средства.

Хотя КГК могут оказывать влияние на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных *сахарным диабетом*, принимающих низкодозированные КГК (< 0,05 мг этинилэстрадиола). Тем не менее, женщинам с сахарным диабетом следует тщательно наблюдаться во время приема данного лекарственного средства.

Иногда может наблюдаться *хлоазма*, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема лекарственного средства ЮНИКИ 3мг/0.03мг должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

ЮНИКА 3мг/0.03мг содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы, находящимся на *диете с контролируемым потреблением лактозы*, следует учитывать это количество.

Лабораторные тесты

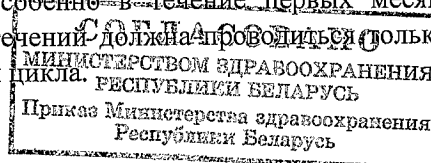
Прием КГК может повлиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая биохимические параметры печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, содержание белков в плазме, показатели углеводного обмена, параметры свертывания крови и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за пределы нормальных лабораторных значений. Дроспиренон повышает активность ренина плазмы и альдостерона плазмы за счет умеренного антиминералокортикоидного эффекта.

Снижение эффективности

Эффективность комбинированных гормональных контрацептивных лекарственных средств может быть снижена в следующих случаях: при пропуске таблеток, при рвоте и диарее или в результате лекарственного взаимодействия.

Недостаточный контроль менструального цикла

На фоне приема КГК могут отмечаться нерегулярные кровотечения (мажущие кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому, оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, составляющего приблизительно три



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 развиваться кровотечение отмены. Если КГК принимались согласно указаниям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если до этого КГК принимались нерегулярно или, если отсутствуют подряд два кровотечения отмены, до продолжения приема лекарственного средства должна быть исключена беременность.

Дополнительная информация для особых категорий пациентов

Дети и подростки: лекарственное средство показано только после наступления менархе.

Имеющиеся данные не предполагают коррекции дозы у данной группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста: не применимо. Лекарственное средство не показано после наступления менопаузы.

Пациенты с нарушениями со стороны печени: лекарственное средство ЮНИКА 3мг/0.03мг противопоказано женщинам с тяжелыми заболеваниями печени до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму (см. разделы «Противопоказания», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушениями со стороны почек: лекарственное средство ЮНИКА 3мг/0.03мг противопоказано женщинам с тяжелой почечной недостаточностью или с острой почечной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения лекарственного средства ЮНИКА 3мг/0.03мг необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное общемедицинское и гинекологическое обследование, исключить беременность. Объем исследований и частота контрольных осмотров должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете индивидуальных особенностей каждой пациентки. Как правило, измеряется артериальное давление, частота сердечных сокращений, определяется индекс массы тела, проверяется состояние молочных желез, брюшной полости и органов малого таза, включая цитологическое исследование эпителия шейки матки (тест по Папаниколау). Обычно контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в 6 месяцев.

Важно обратить внимание женщин на информацию об артериальной и венозной тромбоэмболии, включая риск образования тромбов при приеме лекарственного средства ЮНИКА 3мг/0.03мг в сравнении с другими КГК; симптомы артериальной и венозной тромбоэмболии; факторы, увеличивающие риск образования тромбов и необходимые действия в случае предполагаемого тромбоза.

Следует проинструктировать женщину о необходимости тщательно читать листок-вкладыш и четко следовать ему.

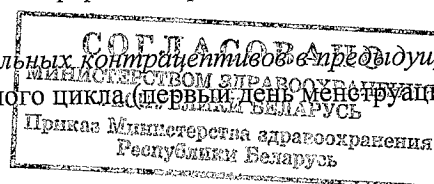
Следует предупредить женщину о том, что гормональные контрацептивы не предохраняют от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем!

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лекарственное средство применяют перорально ежедневно по одной таблетке в течение 21 дня, примерно в одно и то же время, при необходимости запивая небольшим количеством воды. Кровотечение отмены обычно начинается на 2-3 день после приема последней таблетки из упаковки и может не закончиться до начала использования новой упаковки. Каждую последующую упаковку начинают после семидневного перерыва в приеме.

Начало приема

При отсутствии предшествующего приема гормональных контрацептивов в предыдущем месяце прием таблеток начинают в первый день менструального цикла (первый день менструации).



При переходе с других контрацептивов (комбинированные пероральные контрацептивы, вагинальное кольцо, контрацептивный пластырь) прием ЮНИКИ 3мг/0.03мг следует начать на следующий день после приема последней активной таблетки используемого ранее КГК, но не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва или приема последней неактивной таблетки (плацебо) используемого ранее КГК. В случае, если ранее использовались вагинальное кольцо или контрацептивный пластырь следует начинать прием ЮНИКИ 3мг/0.03мг в день их удаления, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

При переходе с метода "только прогестаген" ("мини-пили", импланты, инъекционные формы) или с высвобождающей прогестаген внутриматочной системы. Если ранее принимались «мини-пили», переход можно сделать в любой день. Переход с импланта или внутриматочной системы должен произойти в день их удаления. После применения инъекционной формы - в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. В любом случае, в течение первых 7 дней приема лекарственного средства ЮНИКА 3мг/0.03мг необходимо использовать негормональный метод контрацепции (барьерный метод). После аборта в первом триместре беременности прием ЮНИКИ 3мг/0.03мг может начаться немедленно. В данном случае нет необходимости в дополнительных мерах контрацепции. После родов или аборта во втором триместре беременности начать прием следует не ранее 21-28 дня после родов для некармлиющих матерей или после аборта во втором триместре беременности. В течение первых 7 дней приема таблеток следует дополнительно использовать негормональный метод контрацепции (барьерный метод). Если половой контакт уже произошел, должна быть исключена беременность, или необходимо дождаться первой самопроизвольной менструации, прежде чем начать принимать данное лекарственное средство.

Прием пропущенных таблеток

Если с момента обычного времени приема прошло *менее 12 часов*, контрацептивная защита не снижается. Пропущенную таблетку необходимо принять как можно скорее, последующие таблетки следует принимать в обычное время.

Если с момента обычного времени приема прошло *более 12 часов*, контрацептивная защита не может быть гарантирована. Прием лекарственного средства никогда не должен быть прерван более, чем на 7 дней. 7 дней непрерывного приема таблеток необходимо для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции. Если обычная менструация не наступает после приема последней таблетки из упаковки, должна быть исключена беременность прежде, чем новая упаковка будет начата. В случае пропуска приема таблеток, прием осуществляется следующим образом:

Если таблетка пропущена с 1 по 7 день применения, то прием последней пропущенной таблетки следует возобновить как можно скорее, даже если это означает прием 2 таблеток одновременно. Дальнейший прием таблеток происходит в обычное время. В дополнение следует использовать негормональный метод контрацепции в течение следующих 7 дней. Если в течение 7 дней перед пропуском приема таблетки, произошел половой контакт, следует учитывать вероятность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе пропуск приема таблетки к 7-дневному перерыву, тем больше вероятность наступления беременности.

Если таблетка пропущена с 8 по 14 день применения, необходимо принять пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием 2 таблеток одновременно. Дальнейший прием таблеток происходит в обычное время. Если в предшествующие 7 дней все таблетки были приняты правильно, нет необходимости в использовании дополнительных методов контрацепции. Если пропущено более одной таблетки, до наступления следующего кровотечения отмены следует дополнительно использовать негормональный метод контрацепции.

И. А. СОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Если таблетка пропущена с 15 по 21 день применения риск снижения контрацептивного эффекта неизбежен из-за предстоящего перерыва в приеме таблеток. В этом случае необходимо строго придерживаться одной из двух схем, приведенных ниже. При этом, если в течение 7 дней перед пропуском таблетки все таблетки были приняты правильно, нет необходимости использовать дополнительные негормональные методы контрацепции. Если это не так, то следует придерживаться одной из двух схем и использовать дополнительные методы контрацепции в последующие 7 дней.

Схема 1. Прием последней пропущенной таблетки следует возобновить как можно скорее, даже если это означает прием 2 таблеток одновременно. Затем дальнейший прием таблеток происходит в обычное время. Следующую упаковку необходимо начать без семидневного перерыва в приеме. При этом кровотечение отмены будет отсутствовать, пока не закончится вторая упаковка, однако могут отмечаться прорывные кровотечения или мажущие выделения.

Схема 2. В качестве альтернативы можно прервать прием таблеток из текущей упаковки, сделать перерыв в приеме на 7 дней, включая дни пропуска таблеток, затем начать прием таблеток из новой упаковки.

Если был пропущен прием таблетки, а во время перерыва в приеме не наступило кровотечение отмены, следует исключить беременность.

Применение при желудочно-кишечных расстройствах

В случае рвоты или сильной диареи в течение первых 4 часов после приема лекарственного средства ЮНИКА 3мг/0.03мг, всасывание активных компонентов может быть не полным, и следует принять дополнительные контрацептивные меры. В этих случаях необходимо руководствоваться правилами приема при однократном пропуске таблетки. Если необходимо придерживаться обычного графика приема таблеток, следует принять дополнительные таблетки из другой упаковки. В случае продолжительных или рецидивирующих желудочно-кишечных расстройств следует дополнительно использовать негормональные методы контрацепции.

Отсрочка наступления кровотечения отмены

Для отсрочки наступления менструации следует продолжить прием таблеток из новой упаковки сразу как закончится текущая. Менструация может быть отложена на желаемый срок до конца приема таблеток из второй упаковки. В течение этого времени могут отмечаться прорывные кровотечения или мажущие выделения. Обычная схема приема может быть возобновлена после семидневного перерыва в приеме таблеток.

Для переноса начала менструации на другой день недели необходимо начать новую упаковку в желаемый день недели во время семидневного перерыва. Чем короче интервал между применением новой и текущей упаковок, тем выше риск отсутствия кровотечения отмены, прорывных кровотечений и мажущих выделений во время приема следующей упаковки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частые побочные реакции (от $>1/100$ до $<1/10$):

Психические расстройства: депрессия, подавленное настроение.

Со стороны нервной системы: головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: мигрень.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нарушения менструального цикла, межменструальные кровотечения, болезненность молочных желез, увеличение молочных желез, выделения из влагалища, вульвовагинальный кандидоз.

Нечастые побочные реакции (от $>1/1000$ до $<1/100$): Психические расстройства: уменьшение или усиление либидо.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: гипертония, гипотония.

Со стороны пищеварительной системы: рвота, диарея.

СОГЛАСОВАНО

Министерства здравоохранения

Республики Беларусь

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Со стороны кожи и подкожных тканей: акне, экзема, зуд, алопеция.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: увеличение молочных желез, вагинит.

Осложнения общего характера: отек, увеличение или уменьшение массы тела.

Редкие побочные реакции (от > 1/10 000 до < 1/1000):

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, астма.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: венозная или артериальная тромбоэмболия.

Со стороны органов слуха: тугоухость.

Со стороны кожи и подкожных тканей: узловатая эритема, многоформная эритема.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: выделения из молочных желез.

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

У женщин, принимающих КГК, были отмечены следующие серьезные побочные реакции (см. раздел «Меры предосторожности»): венозные тромбоэмболические нарушения; артериальные тромбоэмболические нарушения; гипертензия; опухоли печени; состояния, развивающиеся или ухудшающиеся во время приема КГК, но их связь с приемом лекарственного средства не доказана: болезнь Крона, язвенный колит, эпилепсия, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, герпес беременных, хорея Сиденгама, гемолитико-уремический синдром, желтуха и/или зуд, связанный с холестазами; хлоазма; при острых или хронических нарушениях функции печени может возникнуть необходимость прекращения приема до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму.

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком прием эстрогенов может вызывать или усугублять его симптомы.

Риск развития рака молочной железы

- Сообщается, что у женщин, находящихся на комбинированной эстроген-прогестагенной терапии более 5 лет, риск развития рака молочной железы повышается в 2 раза.
- Повышенный риск у женщин на эстрогенной монотерапии ниже, чем у женщин, принимающих комбинированную терапию эстроген-прогестагенами.
- Уровень риска зависит от продолжительности применения (см. раздел «Меры предосторожности»).
- На основании результатов крупномасштабного рандомизированного плацебо-контролируемого испытания (WHI-исследование) и крупного мета-анализа проспективных эпидемиологических исследований был оценен абсолютный риск развития рака молочной железы.

Крупный мета-анализ проспективных эпидемиологических исследований

Дополнительный повышенный риск рака молочной железы после 5 лет применения у женщин с ИМТ 27 (кг/м²)

Возраст в начале применения ЗГТ (лет)	Частота возникновения на 1000 пациентов, никогда не применявших ЗГТ за 5-летний период (50-54 года)*	Отношение рисков**	Дополнительные случаи на 1000 пациентов на ЗГТ после 5 лет применения
ЗГТ только эстрагенами		1,2	2,4
50	13,3	1,6	8,0
Комбинированная терапия эстроген-прогестагенами			
50	13,3	1,6	8,0

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
24/11/2016

*взято по исходной частоте случаев в Англии в 2015 году среди женщин с ИМТ 27(кг/м2)

**Примечание. Поскольку исходная частота случаев рака молочной железы в странах Европейского Союза различная, число дополнительных выявленных случаев рака молочной железы также будет изменяться пропорционально.

Дополнительный повышенный риск рака молочной железы после 10 лет применения у женщин с ИМТ 27(кг/м2)

Возраст в начале применения ЗГТ (лет)	Частота возникновения на 1000 пациентов, никогда не применявших ЗГТ за 10-летний период (50-59 лет)*	Отношение рисков	Дополнительные случаи на 1000 пациентов на ЗГТ после 10 лет применения
ЗГТ только эстрогенами			
50	26,6	1,3	7,1
Комбинированная терапия эстроген-прогестагенами			
50	26,6	1,8	20,8

*взято по исходной частоте случаев в Англии в 2015 году среди женщин с ИМТ 27(кг/м2)

Примечание. Поскольку исходная частота случаев рака молочной железы в странах Европейского Союза различная, число дополнительных выявленных случаев рака молочной железы также будет изменяться пропорционально.

Исследование US WHI-дополнительный риск развития рака молочной железы после 5 лет применения

Диапазон возраста	Частота возникновения на 1000 пациентов в группе плацебо за 5 лет	Отношение рисков ДИ 95%	Дополнительные случаи на 1000 пациентов на ЗГТ за 5 лет (ДИ 95%)
Только КЛЭ			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
КЛЭ+МПА эстроген -прогестаген**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4(0-9)

*данные исследования WHI с участием женщин, у которых удалена матка, не показали повышение риска развития рака молочной железы

**При ограничении анализа данными женщин, которые до начала исследования не принимали ЗГТ, в течение первых 5 лет терапии повышенного риска не наблюдалось: после 5 лет риск стал выше, чем у тех, кто принимал ЗГТ.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

О симптомах передозировки лекарственного средства не сообщалось. На основе опыта применения КГК при передозировке могут возникать следующие симптомы: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метроррагия. Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Взаимодействие между пероральными контрацептивами и другими лекарственными средствами может привести к прорывному кровотечению и/или снижению надежности контрацепции.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Применение лекарственных средств, которые индуцируют микросомальные ферменты печени, с ЮНИКОЙ 3мг/0.03мг может привести к увеличению клиренса половых гормонов (фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, ритонавир, бозентан и препараты для лечения ВИЧ-инфекции (ритонавир, невирапин), возможно окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, препараты, содержащие зверобой). Максимальная ферментативная индукция обычно наблюдается в течение 10 дней, но может сохраняться на протяжении, по крайней мере, 4 недель после прекращения лекарственной терапии. По данным отдельных исследований применение некоторых антибиотиков (пенициллины, тетрациклины) может снижать контрацептивное действие. Механизм этого эффекта неизвестен.

Во время короткого курса лечения вышеуказанными классами лекарственных средств, кроме рифампицина, следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции во время сопутствующего лечения и в течение 7 дней после его прекращения.

Во время приема рифампицина и в течение 28 дней после его отмены необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции.

Пациентам, длительное время получающим лекарственные средства, индуцирующие ферменты печени, следует рассмотреть возможность применения других надежных негормональных методов контрацепции.

Если прием сопутствующего лекарственного средства заканчивается позже, чем таблетки в текущей упаковке ЮНИКА 3мг/0.03мг, то следует начать прием таблеток из новой упаковки без семидневного перерыва.

Основные метаболиты дроспиренона образуются в плазме крови без участия системы цитохрома P450, поэтому влияние ингибиторов системы цитохрома P450 на метаболизм дроспиренона маловероятно.

КГК могут влиять на метаболизм других лекарственных средств, что приводит к повышению (циклоспорин) или снижению (ламотриджин) их концентрации в плазме и тканях.

На основании данных, полученных при исследованиях *in vitro*, и данных исследований *in vivo* с участием добровольцев женского пола, получавших омега-3, симвастатин и мидазолам в качестве маркеров, было установлено, что влияние дроспиренона в дозе 3мг на метаболизм других лекарственных средств маловероятно.

Имеется теоретическая возможность повышения сывороточного уровня калия у женщин, получающих ЮНИКУ 3мг/0.03мг одновременно с другими препаратами, которые могут увеличивать сывороточный уровень калия. Сопутствующий прием ЮНИКИ 3мг/0.03мг и антагонистов альдостерона или калийсберегающих диуретиков не изучался. В подобных случаях рекомендуется определять концентрацию калия в сыворотке крови во время первого цикла приема ЮНИКИ 3мг/0.03мг. Информацию о каждом назначаемом лекарственном средстве необходимо проверять на предмет возможных взаимодействий с ЮНИКОЙ 3мг/0.03мг.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года со дня производства. Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

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

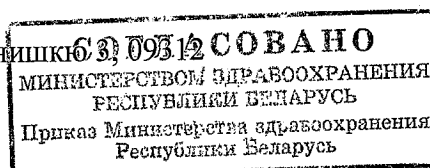
УПАКОВКА

21 таблетка упаковывается в блистер алюминий-ПВХ/ПВДХ.

1 или 3 блистера упаковываются в картонную коробку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИИ

ЗАО «ИНТЕЛИ ГЕНЕРИКС НОРД» ул. Шеймича



НД РБ

9148 - 2016

Вильнюс, Литовская Республика
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
ЛАБОРАТОРИИ ЛЕОН ФАРМА, А.О.
ул. Ла Вальина б/н, п/з Наватехера, Вильякиламбре
24008 Леон, Испания

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь