

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Клайра (Qlaira®)

Торговое название

Клайра

Международное непатентованное наименование или группировочное название

Отсутствует

Лекарственная форма

Таблетки покрытые пленочной оболочкой

СоставНа одну темно-желтую таблетку покрытую пленочной оболочкой:

Ядро:

• *Активный компонент*

Эстрадиола валерат, микро 20 – 3,00 мг

• *Вспомогательные компоненты*

Лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, крахмал кукурузный прежелатинизированный, повидон-25, магния стеарат

Оболочка: гипромеллоза, макрогол-6000, тальк, титана диоксид, краситель железа оксид желтый.

На одну розовую таблетку покрытую пленочной оболочкой:

Ядро:

• *Активные компоненты*

Эстрадиола валерат, микро 20 – 2,00 мг

Диеногест, микро – 2,00 мг

• *Вспомогательные компоненты*

Лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, крахмал кукурузный прежелатинизированный, повидон-25, магния стеарат

Оболочка: гипромеллоза, макрогол-6000, тальк, титана диоксид, краситель железа оксид красный.

На одну светло-желтую таблетку покрытую пленочной оболочкой:

Ядро:

• *Активные компоненты*

Эстрадиола валерат, микро 20 – 2,00 мг

Диеногест, микро – 3,00 мг

• *Вспомогательные компоненты*

Лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, крахмал кукурузный прежелатинизированный, повидон-25, магния стеарат

Оболочка: гипромеллоза, макрогол-6000, тальк, титана диоксид, краситель железа оксид желтый.

На одну красную таблетку, покрытую пленочной оболочкой:

Ядро:

• *Активный компонент*

Эстрадиола валерат, микро 20 – 1,00 мг

• *Вспомогательные компоненты*

Лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, крахмал кукурузный прежелатинизированный, повидон-25, магния стеарат
Оболочка: гипромеллоза, макрогол-6000, тальк, титана диоксид, краситель железа оксид красный.

На одну белую таблетку покрытую пленочной оболочкой (плацебо):

Ядро:

• *Вспомогательные компоненты*

Лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон-25, магния стеарат.

Оболочка: гипромеллоза, тальк, титана диоксид.

Описание

Темно-желтые таблетки: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого цвета, с гравировкой “DD” в правильном шестиугольнике на одной стороне. Вид таблеток на поперечном разрезе: ядро от белого до почти белого цвета, оболочка темно-желтая.

Розовые таблетки: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой “DJ” в правильном шестиугольнике на одной стороне. Вид таблеток на поперечном разрезе: ядро от белого до почти белого цвета, оболочка – розовая.

Светло-желтые таблетки: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-желтого цвета, с гравировкой “DN” в правильном шестиугольнике на одной стороне. Вид таблеток на поперечном разрезе: ядро от белого до почти белого цвета, оболочка – бледно-желтая.

Красные таблетки: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красного цвета, с гравировкой “DN” в правильном шестиугольнике на одной стороне. Вид таблеток на поперечном разрезе: ядро от белого до почти белого цвета, оболочка – красная.

Белые таблетки (плацебо): круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой “DT” в правильном шестиугольнике на одной стороне. Вид таблеток на поперечном разрезе: ядро от белого до почти белого цвета, оболочка – белая.

Фармакотерапевтическая группа

Половые гормоны и модуляторы половой системы. Гормональные контрацептивы для системного применения. Прогестагены и эстрогены (фиксированные комбинации).

Код АТС G03AB08

Показания к применению

- оральная контрацепция
- лечение тяжелых и/или длительных менструальных кровотечений у женщин без наличия органической патологии, нуждающихся в использовании оральной контрацепции. Решение о назначении препарата Клайра должно приниматься с учетом имеющихся индивидуальных факторов риска женщины, в том числе тех, которые связаны с риском развития ВТЭ (венозная тромбоэмболия). Также следует учитывать, насколько риск развития ВТЭ при приеме препарата Клайра сопоставим с риском развития ВТЭ при приеме других комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Способ применения и дозы

Внутри, независимо от приема пищи.

Как применять препарат Клайра

Таблетки следует принимать в указанном на упаковке порядке каждый день приблизительно в одно и то же время, при необходимости запивая водой или другой жидкостью. Прием таблеток осуществляется непрерывно. Следует принимать по одной таблетке в сутки последовательно в течение 28 дней. Каждую новую упаковку начинают после приема последней таблетки из предшествующей календарной упаковки. Менструальноподобное кровотечение обычно начинается во время приема последних таблеток календарной упаковки и может еще не завершиться до начала следующей календарной упаковки. У некоторых женщин менструальноподобное кровотечение начинается после приема первых таблеток из новой календарной упаковки.

Как начинать прием препарата Клайра

- Если гормональная контрацепция не использовалась ранее (в предыдущем месяце) Таблетки начинают принимать в 1-ый день естественного менструального цикла женщины (т.е. в 1-ый день менструального кровотечения).

- Переход с другого комбинированного орального контрацептива (КОК) (другого КОК, вагинального кольца или трансдермального пластыря)

Женщине следует начать прием препарата Клайра на следующий день после того, как была выпита последняя активная таблетка (таблетка, содержащая активные вещества) из упаковки предыдущих КОК. При использовании вагинального кольца или трансдермального пластыря женщине следует начать прием препарата Клайра в день их удаления.

- Если ранее использовался только прогестагенный метод контрацепции (мини-пили, инъекция, имплант) или внутриматочная система с высвобождением прогестагена (ВМС)

Женщина может перейти на прием препарата Клайра с мини-пили в любой день (с импланта или ВМС - в день их удаления; с инъекционного метода – в день, на который назначена очередная инъекция), но во всех случаях в течение первых 9 дней приема таблеток рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

- После аборта в первом триместре беременности

Женщина может начать прием таблеток немедленно. В этом случае в дополнительных мерах контрацепции нет необходимости.

- После родов или аборта во втором триместре беременности:

О кормящих женщинах см. раздел «*Беременность и лактация*».

Следует рекомендовать женщине приступить к приему таблеток на 21-28 день после родов или аборта во втором триместре беременности. Если женщина начала принимать таблетки позднее, то ей рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 9 дней приема таблеток. Однако если половой контакт уже имел место, перед фактическим началом приема препарата Клайра необходимо исключить беременность, или женщине следует подождать наступления первой менструации.

Прием пропущенных таблеток

Пропущенными (белыми) неактивными таблетками можно пренебречь. Однако их следует выбросить во избежание непреднамеренного продления интервала между приемом активных таблеток.

Следующие советы относятся исключительно к пропуску активных таблеток:

Если задержка в приеме любой из таблеток составляет **менее 12 часов**, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна выпить пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, а остальные таблетки принимать в обычное время.

Если задержка в приеме любой из таблеток составляет **более 12 часов**, контрацептивная защита может снизиться. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку

сразу, как только вспомнит об этом, даже если это будет означать, что ей придется выпить 2 таблетки одновременно. Затем она продолжит принимать таблетки в обычное время.

В зависимости от дня менструальноподобного цикла, в который была пропущена таблетка (подробнее см. Таблицу 1), требуется применять дополнительные меры контрацепции (например, барьерный метод предохранения, в частности презервативы) в соответствии со следующими принципами:

Таблица 1. Принципы обращения с пропущенными таблетками

ДЕНЬ	Цвет	Принципы, которым требуется следовать, если была пропущена <u>одна</u> таблетка, и прошло более 12 часов:
	Содержание эстрадиола валерата (ЭВ) и диеногеста (ДНГ)	
1 - 2	Темно-желтые таблетки (3,0 мг ЭВ)	- Принять пропущенную таблетку немедленно, а следующую таблетку - в обычное время (даже если это означает, что придется принять 2 таблетки в один день)
3-7	Розовые таблетки (2,0 мг ЭВ + 2,0 мг ДНГ)	- Продолжить принимать таблетки в обычном порядке
8-17	Светло-желтые таблетки (2,0 мг ЭВ + 3,0 мг ДНГ)	- Дополнительные меры контрацепции в течение последующих 9 дней
18-24	Светло-желтые таблетки (2,0 мг ЭВ + 3,0 мг ДНГ)	- Выбросить текущую календарную упаковку и немедленно начать прием с первой таблетки из новой календарной упаковки - Продолжить принимать таблетки в обычном порядке - Дополнительные меры контрацепции в течение последующих 9 дней
25-26	Красные таблетки (1,0 мг ЭВ)	- Немедленно принять пропущенную таблетку, а следующую таблетку - в обычное время (даже если это означает, что придется принять 2 таблетки в один день) - В дополнительных мерах контрацепции нет необходимости
27-28	Белые таблетки (Плацебо)	- Выбросить пропущенную таблетку и продолжить прием таблеток в обычном порядке - В дополнительных мерах контрацепции нет необходимости

Допускается принимать не более 2 таблеток в один день.

Если женщина забыла начать новую календарную упаковку или пропустила одну или более таблеток с 3-го по 9-ый день календарной упаковки, она уже может быть беременна (в том случае, если у нее был половой контакт в течение 7 дней перед пропуском таблетки). Чем больше таблеток (особенно, с комбинацией двух активных компонентов в дни с 3-го по 24-ый) пропущено, и чем ближе они к фазе приема неактивных таблеток, тем выше вероятность беременности.

Если женщина пропускала прием таблеток, и затем в конце календарной упаковки/в начале новой календарной упаковки менструальноподобное кровотечение у нее отсутствовало, следует рассмотреть вероятность беременности.

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах (таких, как рвота или диарея) всасывание может быть неполным, поэтому следует принять дополнительные

контрацептивные меры (например, барьерный метод предохранения, в частности презервативы).

Если через 3-4 часа после приема активной таблетки произойдет рвота, то в данном случае действуют рекомендации, касающиеся пропущенных таблеток, которые приведены в разделе «Прием пропущенных таблеток». Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема таблеток, ей необходимо выпить дополнительную таблетку (или таблетки) из новой упаковки.

Дополнительная информация для отдельных групп пациенток

Дети и подростки

Информация о применении препарата у подростков младше 18 лет отсутствует.

Гериатрические пациенты

Препарат Клайра не показан после наступления менопаузы.

Пациенты с нарушениями функции печени

Препарат Клайра противопоказан у женщин с тяжелыми заболеваниями печени. См. также раздел «Противопоказания».

Пациенты с нарушениями функции почек

Препарат Клайра специально не изучался у пациенток с нарушениями функции почек.

Противопоказания

Препарат Клайра не должен применяться при наличии какого-либо из состояний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний развиваются впервые на фоне приема, препарат должен быть немедленно отменен.

- Наличие или риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ)
 - Венозная тромбоэмболия - ВТЭ в настоящее время (прием антикоагулянтов) или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).
 - Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к венозному тромбозу, такая как резистентность к активированному протеину С, (в том числе фактор V Лейдена), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S.
 - Обширное хирургическое вмешательство с продолжительной иммобилизацией (см. раздел «Меры предосторожности»)
 - Высокий риск венозного тромбоза вследствие наличия множественных факторов риска (см. раздел «Меры предосторожности»)

- Наличие или риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЭ)
 - Артериальная тромбоэмболия – АТЭ в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда), или продромальное состояние (например, стенокардия)
 - Цереброваскулярное расстройство – апоплексия головного мозга в настоящее время или в анамнезе, или продромальное состояние (например, преходящее нарушение мозгового кровообращения)
 - Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальному тромбозу, такая как гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела (антифосфолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт)
 - Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе.
 - Высокий риск артериального тромбоза вследствие наличия множественных факторов риска (см. раздел «Меры предосторожности»)
 - Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями

- Гипертоническая болезнь в тяжелой форме
- Дислипотеинемия в тяжелой форме
- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до тех пор, пока печеночные тесты не придут в норму) в настоящее время или в анамнезе.
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.
- Выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата Клайра.

Меры предосторожности

Меры предосторожности

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

В случае обострения или первого проявления любого из этих состояний или факторов риска, женщина должна проконсультироваться со своим врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата.

В случае подозрения или подтверждения ВТЭ или АТЭ, применение КОК должно быть прекращено. При необходимости начала антикоагулянтной терапии, необходимо назначить адекватную альтернативную контрацепцию по причине тератогенности антикоагулянтной терапии (кумарины).

Все следующие предупреждения и меры предосторожности главным образом основаны на клинических и эпидемиологических данных по изучению этинилэстрадиол-содержащих препаратов.

- **Заболевания сердечно-сосудистой системы**

Риск развития венозной тромбозмболии (ВТЭ)

Применение любого комбинированного гормонального контрацептива (КОК) увеличивает риск развития венозной тромбозмболии (ВТЭ) по сравнению с отсутствием применения.

Препараты, которые содержат левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, связаны с наименьшим риском ВТЭ. Ограниченные данные демонстрируют, что риск ВТЭ при приеме Клайра может быть в таком же диапазоне, что и риск ВТЭ при приеме указанных выше препаратов. Решение о применении любого другого препарата (такого как Клайра), не являющегося препаратом с наименьшим риском ВТЭ, следует принимать только после обсуждения с женщиной, чтобы удостовериться в том, что она понимает:

- риск развития ВТЭ при приеме КОК
- как ее текущие факторы риска влияют на риск развития ВТЭ
- что риск развития ВТЭ является наибольшим в первый год применения.

Также имеются указания на то, что риск развития ВТЭ повышается при возобновлении применения КОК после перерыва между приемами в 4 недели и более.

Примерно у 2 из 10 000 женщин, которые не применяют КОК и не являются беременными, развивается ВТЭ в течение одного года. Однако у некоторых женщин этот риск может быть намного выше, в зависимости от фоновых факторов риска (см. ниже).

Эпидемиологические исследования у женщин, которые применяли низкую дозу (< 50 мкг этинилэстрадиола) комбинированных гормональных контрацептивов, показали, что у приблизительно 6 – 12 из 1000 пациенток будет развиваться ВТЭ в течение одного года.

По оценкам, из 10 000 женщин, которые применяют левоноргестрел-содержащие КОК, у приблизительно 6 пациенток разовьется ВТЭ в течение одного года.

Ограниченные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что риск развития ВТЭ при приеме Клайра может находиться в том же диапазоне, что и риск развития ВТЭ при приеме других КОК, включая левоноргестрел-содержащих КОК.

Количество эпизодов ВТЭ в год при приеме низкодозированных КОК ниже ожидаемого количества во время беременности или в послеродовой период.

ВТЭ может привести к летальному исходу в 1-2% случаев.

Крайне редко при использовании комбинированных пероральных контрацептивов возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки.

Факторы риска развития ВТЭ

Риск венозной тромбоэмболии может существенно увеличиваться у женщин, принимающих КОК, с дополнительными факторами риска, особенно при наличии множественных факторов риска (см. Таблицу 2 ниже).

Препарат Клайра противопоказан женщине с множественными факторами риска, подвергающими ее высокому риску венозного тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). При наличии у женщины более одного фактора риска, возможно, что увеличение риска больше суммы отдельных факторов — в таком случае следует оценивать общий риск ВТЭ женщины. Если соотношение пользы и рисков считается отрицательным, КОК не должен назначаться (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица 2: Факторы риска развития ВТЭ

Фактор риска	Комментарий
Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м ²)	Риск существенно увеличивается при увеличении ИМТ. Особенно важно учитывать наличие других факторов риска.
Длительная иммобилизация, серьезное хирургическое вмешательство, любая операция на ногах или тазу, нейрохирургическая операция или обширная травма Примечание: временная иммобилизация, включая авиаперелет >4 часов, также может являться фактором риска для ВТЭ, особенно у женщин с другими факторами риска	В этих ситуациях желательно прекратить прием таблеток (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации. Следует использовать другой способ контрацепции во избежание нежелательной беременности. Следует рассмотреть назначение антитромботической терапии, если препарат Клайра не был предварительно отменен.
Отягощенный семейный анамнез (венозная тромбоэмболия когда-либо у сестры или брата или у одного из родителей, особенно, в сравнительно молодом возрасте, например, до 50 лет).	В случае предполагаемой наследственной предрасположенности женщина должна быть осмотрена специалистом для решения вопроса о возможности приема любых КОК

Фактор риска	Комментарий
Другие клинические состояния, связанные с ВТЭ	Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническая воспалительная болезнь кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия
Возраст	Особенно старше 35 лет

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбоза вен остается спорным.

Следует учитывать повышенный риск тромбоэмболии при беременности и, особенно в течение 6 недель после родов (см. раздел «*Беременность и лактация*»).

Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)

В случае появления указанных симптомов следует рекомендовать пациентке немедленно обратиться за неотложной медицинской помощью и проинформировать врача о том, что она принимает КОК.

Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) могут включать в себя:

- односторонний отек ноги или вдоль вены ноги;
- боль или болезненность в ноге, которая может ощущаться только в положении стоя или при ходьбе
- повышение температуры в пострадавшей ноге; красная или обесцвеченная кожа на ноге.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) могут включать в себя:

- внезапное развитие необъяснимой одышки или учащенное дыхание;
- внезапный кашель, который может быть связан с кровохарканьем;
- острая боль в груди;
- тяжелое головокружение;
- высокая или нерегулярная частота сердечных сокращений.

Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть неверно интерпретированы как более распространенные или менее тяжелые явления (например, инфекции дыхательных путей).

Другими признаками окклюзии сосуда могут являться: внезапная боль, отек и легкое посинение конечности.

В случае окклюзии сосуда глаза симптомы могут различаться: от безболезненного нарушения четкости зрения до прогрессирующей потери зрения. В некоторых случаях потеря зрения происходит практически внезапно.

Риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЭ)

Эпидемиологические исследования связывают применение КОК с повышенным риском артериальной тромбоэмболии (инфаркта миокарда) или острого нарушения мозгового кровообращения (например, транзиторная ишемическая атака, инсульт). Явления артериальной тромбоэмболии могут быть смертельными.

Факторы риска развития АТЭ

Риск артериальной тромбоэмболии или инсульта у пользователей КОК увеличивается у женщин с факторами риска (см. Таблицу 3). Препарат Клайра противопоказан женщинам с одним серьезным или множественными факторами риска АТЭ, подвергающими ее высокому риску артериального тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). При наличии у женщины более одного фактора риска, возможно, что увеличение риска больше суммы отдельных факторов — в таком случае следует оценивать общий риск женщины. Если соотношение пользы и риска сочтено отрицательным, не следует назначать КОК (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица 3: Факторы риска развития АТЭ

Фактор риска	Комментарий
Возраст	Особенно старше 35 лет
Курение	Женщинам следует рекомендовать воздержаться от курения, если они хотят использовать КОК. Женщинам старше 35 лет, которые продолжают курение, следует настоятельно рекомендовать использовать другой способ контрацепции.
Гипертензия	
Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м ²)	Риск существенно увеличивается при увеличении ИМТ. Особенно большое значение имеет у женщин с дополнительными факторами риска.
Отягощенный семейный анамнез (артериальная тромбоэмболия когда-либо у сестры или брата или у одного из родителей, особенно в сравнительно раннем возрасте, например, до 50 лет).	В случае предполагаемой наследственной предрасположенности женщина должна быть осмотрена специалистом для решения вопроса о возможности приема любых КОК.
Мигрень	Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения КОК (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

Другие клинические состояния, связанные с нежелательными явлениями со стороны сосудов	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, порок клапанов сердца и фибрилляция предсердий, дислипотеинемия и системная красная волчанка.
---	--

Симптомы АТЭ

В случае появления симптомов женщине следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью и проинформировать врача о том, что она принимает КОК.

Симптомы острого нарушения мозгового кровообращения могут включать в себя:

- внезапное онемение или слабость мышц лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела;
- внезапные затруднения с передвижением, головокружение, потеря чувства равновесия или координации движений;
- внезапную спутанность сознания, проблемы с речью и пониманием речи;
- внезапное нарушение зрения на одном или обоих глазах;
- внезапная, тяжелая или продолжительная головная боль без известной причины;
- потеря сознания или обморок с судорогами или без них.

Временные симптомы предполагают, что эпизод является транзиторной ишемической атакой (ТИА).

Симптомы инфаркта миокарда (ИМ) могут включать в себя:

- боль, ощущение дискомфорта, ощущение давления, тяжести, ощущение сдавливания или переполнения в груди, руке или под грудиной;
- ощущение дискомфорта, иррадирующее в спину, челюсть, горло, руку, живот;
- ощущение переполнения желудка, расстройства желудка или удушья;
- потливость, тошноту, рвоту или головокружение;
- слабость в конечностях, тревогу или одышку;
- высокую или нерегулярную частоту сердечных сокращений.

Опухоли

Некоторые эпидемиологические исследования показали, что длительное применение КОК (> 5 лет) может повысить риск рака шейки матки, однако это утверждение все еще имеет противоречивый характер, поскольку окончательно не установлено, насколько результаты исследований учитывали сопутствующие факторы, например, половое поведение и другие факторы, например, папилломавирусную инфекцию человека.

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований выявил небольшое увеличение относительного риска ($OR = 1,24$) развития рака молочной железы у женщин, принимающих КОК в настоящее время. Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин моложе 40 лет, некоторое увеличение числа диагностированного рака молочной железы у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. У женщин, когда-либо использовавших КОК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда не применявших.

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких случаях – злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. При появлении сильных болей в верхних отделах живота, увеличения размеров печени или признаков внутрибрюшного кровотечения у женщин, принимающих КОК, при дифференциальной диагностике необходимо исключить опухоли печени.

Другие состояния

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

Хотя небольшое повышение артериального давления было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимые повышения отмечались редко. Однако если на фоне приема препарата Клайра развивается стойкое, клинически значимое повышение артериального давления, следует отменить препарат и начать лечение артериальной гипертензии. Прием препарата Клайра при необходимости можно возобновить, если посредством гипотензивной терапии удастся достичь нормальных показателей артериального давления (АД).

Следующие состояния развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: желтуха и/или холестатический зуд, холелитиаз, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама, герпес беременных, обусловленная атеросклерозом потеря слуха.

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

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены препарата Клайра до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема препарата Клайра.

Хотя КОК могут оказывать влияние на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, которые используют низкодозированные КОК с содержанием этинилэстрадиола $< 0,05$ мг. Тем не менее, женщины, страдающие сахарным диабетом, во время приема препарата Клайра нуждаются в тщательном наблюдении.

Также описаны случаи ухудшения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и неспецифического язвенного колита на фоне применения комбинированных пероральных контрацептивов.

Психические расстройства

Депрессивное настроение и депрессия являются общеизвестными нежелательными реакциями при применении гормональных контрацептивов (см. раздел «Нежелательные реакции»). Депрессия может быть серьезным расстройством и является известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Женщинам следует рекомендовать

обратиться к лечащему врачу в случае появления изменений настроения и симптомов депрессии, в том числе вскоре после начала лечения.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщинам, склонным к развитию хлоазмы, в период приема препарата Клайра следует избегать воздействия солнца или ультрафиолетового излучения.

Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, и поэтому пациентки с сердечной или почечной дисфункцией должны находиться под тщательным наблюдением. Также тщательному наблюдению подлежат пациентки с терминальной почечной недостаточностью, так как уровень циркулирующих эстрогенов может увеличиваться после приема препарата Клайра.

Данное лекарственное средство содержит не более 50 мг лактозы на одну таблетку. Пациентки с редкой наследственной непереносимостью лактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, которые находятся на безлактозной диете, должны принимать во внимание эти данные.

Влияние на лабораторные тесты

Прием препарата Клайра может влиять на результаты некоторых лабораторных исследований, включая биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, концентрацию транспортных белков в плазме, например, КСГ и фракции липидов/липопротеидов, параметры углеводного обмена и параметры свертывания и фибринолиза. Эти изменения обычно остаются в пределах лабораторных норм.

Медицинские осмотры

Перед началом применения препарата Клайра необходимо тщательно оценить противопоказания к назначению препарата на основании анамнеза жизни, семейного анамнеза женщины, а также общемедицинского и гинекологического обследования, беременность должна быть исключена. Частота и характер этих обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете индивидуальных особенностей каждой пациентки. Как правило, измеряется АД, проверяется состояние молочных желез, брюшной полости и органов малого таза, включая цитологию шейки матки.

Необходимо разъяснять женщинам, что препарат Клайра не защищает от ВИЧ-инфекций (СПИДа) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность препарата Клайра может быть снижена при пропуске таблеток с активными компонентами (см. рекомендации по приему пропущенных таблеток в разделе «Способ применения и дозы»), желудочно-кишечных расстройствах во время приема таблеток с активными компонентами (см. рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах в разделе «Способ применения и дозы») или на фоне сопутствующей терапии лекарственными средствами (см. раздел «*Взаимодействия с другими лекарственными средствами*»).

Контроль цикла

На фоне приема препарата Клайра, особенно в первые месяцы, могут возникать нерегулярные менструальноподобные кровотечения (мажущие выделения или прорывные маточные кровотечения). Поэтому, оценка любых нерегулярных менструальноподобных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, который составляет приблизительно 3 менструальноподобных цикла.

На основе дневников пациентов из сравнительного клинического исследования, процент женщин, принимавших препарат Клайра, у которых возникали межменструальные кровотечения, составлял от 10 до 18%.

При использовании препарата Клайра может наблюдаться аменорея, что не указывает на наличие беременности. На основе дневников пациенток, аменорея наблюдается приблизительно в 15% циклах.

Если нерегулярные менструальноподобные кровотечения повторяются или впервые возникают после предшествующих регулярных циклов, следует рассмотреть вероятность причин также негормонального характера и провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности. Подобные мероприятия могут включать диагностическое выскабливание.

У некоторых женщин во время приема неактивных таблеток белого цвета менструальноподобное кровотечение может не развиваться. Если прием препарата Клайра осуществлялся в соответствии с правилами, указанными в разделе «Способ применения и дозы», беременность маловероятна. Однако если перед первым отсутствовавшим менструальноподобным кровотечением таблетки принимались нерегулярно, или отсутствуют подряд 2 менструальноподобных кровотечения, не следует продолжать использование препарат Клайра до тех пор, пока не будет исключена беременность.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Примечание: для выявления возможных взаимодействий следует ознакомиться с инструкциями по применению соответствующих лекарственных препаратов.

Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами проводились только у взрослых пациентов.

Следующие взаимодействия с другими лекарственными средствами были описаны в литературе для КОК в целом, или были изучены в ходе клинических исследований препарата Клайра.

- **Влияние других лекарственных средств на препарат Клайра**

Возможны взаимодействия с препаратами, являющимися индукторами микросомальных ферментов, которые могут привести к повышению клиренса половых гормонов и к прорывным кровотечениям и/или снижению контрацептивной эффективности.

Индукция ферментов может обнаружиться уже через несколько дней терапии. Максимальная индукция ферментов, как правило, наблюдается в течение нескольких недель. После прекращения терапии индукция ферментов может продолжаться в течение приблизительно 4 недель.

Краткосрочная терапия

Женщины, принимающие эти препараты, должны временно использовать барьерные методы контрацепции дополнительно к используемому КОК или выбрать другой метод контрацепции. Во время одновременного приема препаратов и в течение 28 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции. Если в течение этого периода заканчиваются содержащие гормоны светло-розовые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, то следует пропустить прием не содержащих гормоны белых таблеток, покрытых пленочной оболочкой, из текущей упаковки и начать прием таблеток из следующей упаковки КОК.

Долгосрочная терапия

Для женщин, длительно применяющих препараты с активными веществами, индуцирующими печеночные ферменты, рекомендуется другой надежный, негормональный метод контрацепции.

Вещества, увеличивающие клиренс КОК (снижающие эффективность КОК через индукцию ферментов), например:

Барбитураты, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин и препараты для лечения ВИЧ: ритонавир, невирапин и эфавиренц, а также возможно фелбамат, гризеофульвин, окскарбазепин, топирамат и продукты, содержащие растительное лекарственное средство зверобой (зверобой пронзённолистный).

Данные клинических исследований продемонстрировали существенное снижение равновесной концентрации и системной экспозиции диеногеста и эстрадиола при одновременном приеме сильного индуктора микросомальных ферментов цитохрома P450 (CYP3A4), такого как рифампицин. AUC (0-24 часа) диеногеста и эстрадиола в устойчивом состоянии, были снижены на 83% и 44%, соответственно.

Вещества с различным действием на клиренс КОК, например:

При одновременном приеме с КОК многие ингибиторы протеазы ВИЧ/вируса гепатита С и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут увеличивать или снижать плазменные концентрации эстрогена или прогестина. В некоторых случаях эти изменения могут иметь клиническое значение.

Таким образом, для определения потенциальных взаимодействий и для любых соответствующих рекомендаций должна быть изучена информация о назначении сопутствующих лекарственных препаратов против ВИЧ/вируса гепатита С. В случае каких-либо сомнений, женщины, получающие терапию с использованием ингибиторов протеазы или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы должны использовать дополнительный барьерный метод контрацепции.

Вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов):

Диеногест является субстратом CYP3A4.

Клиническая значимость потенциальных взаимодействий с ингибиторами ферментов, остается неизвестной.

Совместный прием КОК и сильных ингибиторов CYP3A4 может привести к увеличению плазменных концентраций эстрогена или прогестина, или обоих гормонов.

Совместный прием с сильным ингибитором фермента CYP3A4 кетоконазолом приводил к 2,9-кратному и 1,6-кратному увеличению AUC (0-24 часа) при стационарной концентрации диеногеста и эстрадиола, соответственно. Совместный прием с умеренным ингибитором эритромицином приводил к 1,6-кратному и 1,3-кратному увеличению AUC (0-24 часа) при стационарной концентрации диеногеста и эстрадиола, соответственно.

- **Влияние препарата Клайра на другие лекарственные средства**

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

Сопутствующий прием 2 мг диеногеста + 0,03 мг этинилэстрадиола и нифедипина не влияет на фармакокинетику нифедипина, и таким образом, подтверждает результаты исследований *in vivo*, указывающих, на то, что ингибирование СYP ферментов препаратом Клайра в его терапевтической дозе маловероятно.

- **Другие формы взаимодействия**

Лабораторные анализы

Прием контрацептивных стероидов может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, а также плазменные уровни транспортных белков, например, кортикостероид-связывающего глобулина и фракций липид/липопротеин, показатели углеводного обмена, а также параметры свертывания и фибринолиза. Однако эти изменения, как правило, остаются в диапазоне нормы.

Беременность и лактация

Беременность

Лекарственное средство Клайра не следует использовать во время беременности.

Если беременность наступила на фоне применения препарата Клайра, дальнейший прием требуется прекратить. Однако крупномасштабные эпидемиологические исследования не выявили увеличения риска развития врожденных дефектов у детей, родившихся у женщин, которые использовали КОК до беременности, равно как и тератогенного воздействия КОК при их случайном приеме в начале беременности. Исследования у животных не выявили риска репродуктивной токсичности (см. раздел «*Доклинические данные по безопасности*»).

При повторном назначении приема препарата Клайра в послеродовой период следует учитывать повышенный риск развития ВТЭ (см. раздел «*Способ применения и дозы*» и раздел «*Меры предосторожности*»).

Грудное вскармливание

КОК могут влиять на лактацию, поскольку они способны уменьшать объем вырабатываемого грудного молока, а также изменять его состав. Следовательно, КОК обычно не рекомендуется использовать до окончания периода лактации. Небольшое количество контрацептивных гормонов и/или их метаболитов может выделяться с грудным молоком. Это количество может оказать влияние на ребенка.

Нежелательные реакции

Краткое описание профиля безопасности

Наиболее частыми встречающимися нежелательными реакциями при применении препарата Клайра в качестве орального контрацептива, или при лечении тяжелых менструальных кровотечений у женщин без наличия органической патологии, нуждающихся в использовании оральной контрацепции, являются: акне, дискомфорт в молочных железах, головная боль, межменструальное кровотечение, тошнота и увеличение массы тела. К серьезным нежелательными реакциям относятся: артериальная и венозная тромбоэмболия, которые подробно описаны в разделе «*Меры предосторожности*».

В приведенной ниже таблице представлены нежелательные реакции (НР) с учетом

системно-органных классов словаря MedDRA. Для описания конкретной нежелательной реакции используется наиболее подходящий термин MedDRA (версия 12.0). Синонимичные понятия или связанные нарушения не указываются, однако их также следует принимать во внимание. Показатели частоты основаны на данных клинических исследований. Нежелательные реакции регистрировались в пяти клинических исследованиях фазы III (N=2 266 женщин, для которых существует риск наступления беременности, N=264 женщины, страдающие от дисфункционального маточного кровотечения без органической патологии, которые желают использовать пероральные контрацептивы), при этом считалось, что данные явления имеют, по крайней мере, возможную причинную связь с приемом препарата Клайра. Все нежелательные лекарственные реакции, перечисленные в категории «редко», наблюдались у 1-2 добровольцев, в связи с чем показатель составляет < 0,1%.
N = 2 530 женщин (100,0%)

Системно-органый класс	Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)
Инфекционные и паразитарные заболевания		Грибковая инфекция Вульвовагинальная грибковая инфекция ¹ Вагинальная инфекция	Кандидоз Оральный герпес Воспалительное заболевание органов малого таза Синдром предполагаемого гистоплазмоза глаз Разноцветный лишай Инфекция мочевыводящих путей Бактериальный вагинит
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Повышенный аппетит	Задержка жидкости Гипертриглицеридемия
Нарушения психики		Депрессия/ подавленное настроение Эмоциональное расстройство ² Бессонница Снижение либидо ³ Психическое расстройство Изменение настроения ⁴	Агрессивность Тревожность Дисфория Повышение либидо Повышенная возбудимость Ночной страх Беспокойное состояние Нарушение сна Стресс
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль ⁵	Головокружение Мигрень ⁶	Нарушение внимания Парестезия Вертиго
Нарушения со стороны органа зрения			Непереносимость контактных линз Сухость глаз Отек глаз
Нарушения со стороны сердца			Инфаркт миокарда Сердцебиение

Системно-органный класс	Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)
Нарушения со стороны сосудов		Приливы Гипертензия	Кровотечение из варикозно-расширенных вен Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) Артериальная тромбоэмболия (АТЭ) Гипотензия Поверхностный флебит Боли по ходу вен
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе ⁷ Тошнота	Диарея Рвота	Запор Сухость во рту Диспепсия Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышенный уровень печеночных ферментов ⁸	Очаговая узловая гиперплазия печени Хронический холецистит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Акне ⁹	Алоpecia Гипергидроз Зуд ¹⁰ Сыпь ¹¹	Аллергическая кожная реакция ¹² Хлоазма Дерматит Гирсутизм Гипертрихоз Нейродермит Нарушение пигментации Себорея Поражение кожи ¹³
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Мышечные спазмы	Боль в спине Боль в челюсти Чувство тяжести
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Боль в области мочевыводящих путей
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Аменорея Дискомфорт в молочных железах ¹⁴ Дисменорея Ациклическое кровотечение	Увеличение молочных желез ¹⁶ Объемное образование в молочной железе Дисплазия шейки матки	Аномальное кровотечение отмены Доброкачественное новообразование молочной железы Рак молочной железы in situ Киста молочной железы

Системно-органный класс	Часто ($\geq 1/100$ – $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\ 000$ – $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1\ 000$)
	(метроррагия) ¹⁵	Дисфункциональное маточное кровотечение Диспареуния Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез Меноррагия Нарушение менструального цикла Киста яичника Боль в тазовой области Предменструальный синдром Лейомиома матки Спазмы матки Маточное/влагалищное кровотечение, в том числе мажущие выделения ¹⁷ Выделения из влагалища Сухость в вульвовагинальной области	Выделения из молочной железы Полип шейки матки Эритема шейки матки Кровотечение во время полового акта Галакторея Генитальные выделения Гипоменорея Задержка менструации Разрыв кисты яичника Запах из влагалища Чувство жжения в вульвовагинальной области Вульвовагинальный дискомфорт
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Лимфаденопатия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Астма Одышка Носовое кровотечение
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Утомляемость Раздражимость Отек ¹⁸	Боль в грудной клетке Недомогание Повышенная температура
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение массы тела	Снижение массы тела Изменения кровяного давления ¹⁹	Аномальный мазок из шейки матки

¹ в том числе вульвовагинальный кандидоз и выявленный грибок в образце из шейки матки

² в том числе плаксивость и аффективная лабильность

³ в том числе потеря либидо

⁴ в том числе изменения настроения и перепады настроения

- 5 в том числе головная боль напряжения и синусовая головная боль
- 6 в том числе мигрень с аурой и мигрень без ауры
- 7 в том числе вздутие живота, боль в верхней части живота и боль в нижней части живота
- 8 в том числе повышенный уровень аланинаминотрансферазы, повышенный уровень аспаратаминотрансферазы и повышенный уровень гамма-глутамилтрансферазы
- 9 в том числе пустулезные угри
- 10 в том числе генерализованный зуд и зудящая сыпь
- 11 в том числе макулезная сыпь
- 12 в том числе аллергический дерматит и крапивница
- 13 в том числе чувство натянутости кожи
- 14 в том числе боль в молочной железе, нагрубание молочных желез, нарушения в области сосков и боль в сосках
- 15 в том числе нерегулярная менструация
- 16 в том числе отек молочной железы
- 17 в том числе влагалищное кровотечение, генитальное кровотечение и маточное кровотечение
- 18 в том числе периферический отек
- 19 в том числе повышенное кровяное давление и пониженное кровяное давление

Описание отдельных нежелательных реакций

У женщин, принимающих КОК, наблюдается повышенный риск развития артериальных и венозных тромботических и тромбоэмболических явлений, включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные ишемические атаки, венозный тромбоз и тромбоэмболию легочной артерии; данные явления описаны более подробно в разделе «Меры предосторожности».

Информация о частоте возникновения аменореи и ациклического кровотечения, полученная из дневников пациенток, обобщается в разделе «Меры предосторожности» под заголовком «Контроль цикла».

Ниже приведены серьезные нежелательные явления, о которых сообщалось у женщин, принимающих КОК; данные явления обсуждаются в разделе «Меры предосторожности»:

Опухоли

- Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, принимающих КОК, повышена весьма незначительно. Поскольку рак молочной железы среди женщин в возрасте младше 40 лет встречается редко, избыточное количество случаев является незначительным по отношению к общему риску развития рака молочной железы. Причинная связь с приемом КОК не установлена. Дополнительная информация представлена в разделах «Противопоказания» и «Меры предосторожности»;
- Опухоли печени;

Другие нарушения

- Узловая эритема, многоформная эритема;
- Выделения из молочных желез;
- Гипертензия;
- Развитие или усугубление заболеваний, в случае которых связь с приемом КОК

является неоднозначной: болезнь Крона, язвенный колит, эпилепсия, мигрень, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, гестационный герпес, хорея Сиденгама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха;

- У женщин, страдающих наследственным ангионевротическим отеком, экзогенные эстрогены могут спровоцировать появление или обострение симптомов ангионевротического отека;
- Острые или хронические нарушения функции печени могут обусловить необходимость прекращения приема КОК до тех пор, пока маркеры функции печени не вернутся к нормальным уровням;
- Хлоазма;
- Гиперчувствительность (в том числе такие симптомы, как сыпь, крапивница);

Взаимодействие

Прорывное кровотечение и (или) неэффективность контрацептивного средства могут иметь место в результате взаимодействия других препаратов (индукторов ферментов) с оральными контрацептивами (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

Предоставление сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях

Важным является предоставление сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения пользы и риска для лекарственного средства. Специалистов системы здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях посредством национальной системы предоставления сообщений.

Передозировка

О серьезных нарушениях при передозировке препаратом Клайра не сообщалось. На основании суммарного опыта применения КОК симптомы, которые могут отмечаться при передозировке активными таблетками, включают: тошноту, рвоту, мажущие кровянистые выделения или метроррагию.

Лечение: симптоматическое.

Влияние на способность управлять автомобилем и техникой

Не отмечено отрицательного влияния препарата Клайра на способность к управлению автомобилем и работу с механизмами, однако пациентки, у которых в течение периода адаптации (первые 3 месяца приема препарата) отмечаются эпизоды головокружений и нарушение концентрации внимания должны соблюдать осторожность.

Фармакологические свойства

Фармакодинамические свойства

В рамках клинических исследований препарата Клайра, проводимых в Европейском союзе и в США/ Канаде, были рассчитаны следующие индексы Перля:

Индекс Перля (возраст 18-50 лет)

Ненадежность метода: 0,42 (верхний предел 95%-го доверительного интервала (ДИ) 0,77)

Ошибки при приеме + ненадежность метода: 0,79 (верхний предел 95%-го ДИ 1,23).

Индекс Перля (возраст 18-35 лет)

Ненадежность метода: 0,51 (предел 95%-го ДИ 0,97)

Ошибки при приеме + ненадежность метода: 1,01 (предел 95%-го ДИ 1,59)

Контрацептивный эффект КОК основан на взаимодействии различных факторов, наиболее важными из которых считаются ингибирование овуляции, изменения цервикального секрета и изменения в эндометрии.

В рамках трехциклового исследования ингибирования овуляции терапия препаратом Клайра привела к подавлению развития фолликула у большинства женщин. Активность яичников вернулась к уровням, наблюдавшимся до терапии, в течение цикла после лечения.

Дозирование препарата Клайра осуществляется по убывающей для эстрогена и по возрастающей для прогестина схеме, которая может использоваться для лечения тяжелого менструального кровотечения при отсутствии органической патологии; такие симптомы иногда называют дисфункциональным маточным кровотечением (ДМК).

Два многоцентровых двойных слепых рандомизированных исследования со схожим дизайном были проведены с целью оценки эффективности и безопасности применения препарата Клайра у женщин с симптомами ДМК, которые желали использовать оральные контрацептивы. 269 женщин были рандомизированы на получение препарата Клайра, а 152 пациентки – на получение плацебо.

Спустя 6 месяцев терапии медиана потери менструальной крови (ПМК) снизилась на 88% (с 142 мл до 17 мл) в группе, получавшей препарат Клайра, по сравнению с 24% (снижение с 154 мл до 117 мл) в группе плацебо.

Спустя 6 месяцев лечения доля женщин, которые полностью излечились от любых симптомов ДМК, составила 29% в группе, принимавшей препарат Клайра, по сравнению с 2% в группе, принимавшей плацебо.

Эстрогеном, входящим в состав препарата Клайра, является эстрадиола валерат, сложный эфир естественного 17β -эстрадиола человека (1 мг эстрадиола валерата соответствует 0,76 мг 17β -эстрадиола). Данный эстроген отличается от эстрогенов этинилэстрадиола или его предшественника местранола, которые используются в составе других КОК, отсутствием этинильной группы в позиции 17-альфа.

Диеногест является производным нортестостерона, не обладающим какой-либо андрогенной активностью, однако он обладает антиандрогенной активностью, уровень которой приблизительно в три раза меньше уровня, характерного для ципротерона ацетата. Диеногест связывается с прогестероновым рецептором матки человека, при этом относительная аффинность прогестерона составляет лишь 10%. Несмотря на слабую аффинность по отношению к прогестероновому рецептору, диеногест обладает сильным прогестагенным эффектом *in vivo*. Диеногест не обладает какой-либо значительной андрогенной, минералокортикоидной или глюкокортикоидной активностью *in vivo*.

В рамках одного клинического исследования проводился анализ гистологии эндометрия в подгруппе женщин (n=218) спустя 20 циклов лечения. Какие-либо аномальные результаты получены не были.

Фармакокинетические свойства

• Диеногест

Абсорбция

После перорального приема диеногест быстро и практически полностью всасывается. Максимальная концентрация в сыворотке крови, составляющая 90,5 нг/мл, достигается примерно через 1 час после перорального приема таблетки Клайры, содержащей 2 мг эстрадиола валерата + 3 мг диеногеста. Биодоступность составляет около 91%. Фармакокинетика диеногеста в дозовом диапазоне от 1 до 8 мг характеризуется зависимостью от дозы.

Одновременный прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на скорость и степень всасывания диеногеста.

Распределение

Относительно большая (10%) часть циркулирующего диеногеста находится в несвязанном виде, тогда как около 90% неспецифически связано с альбумином. Диеногест не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) и с кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). По этой причине отсутствует возможность вытеснения тестостерона из его связи с ГСПГ или кортизола из его связи с КСГ. Какое-либо влияние на физиологические процессы транспорта эндогенных стероидов, следовательно, является маловероятным. Объем распределения диеногеста при равновесной концентрации составляет 46 л после внутривенного введения 85 мкг меченного тритием диеногеста.

Метаболизм

Диеногест почти полностью метаболизируется, проходя известными путями метаболизма стероидных гормонов (гидроксилирование, конъюгирование), с образованием преимущественно эндокринологически неактивных метаболитов. Метаболиты выводятся очень быстро, так что преобладающей фракцией в плазме крови является неизмененный диеногест.

Общий клиренс после внутривенного введения меченного тритием диеногеста - 5,1 л/ч.

Элиминация

Период полувыведения диеногеста из плазмы крови составляет примерно 11 ч. Диеногест интенсивно метаболизируется и только 1% препарата выводится в неизменном виде. После приема внутрь в дозе 0,1 мг/кг диеногест выводится почками и через кишечник в соотношении примерно 3:1. После перорального приема 42% дозы выводится в пределах первых 24 часов, а 63% - в пределах 6 дней путем почечной экскреции. Через 6 дней почками и через кишечник выводится в совокупности 86% дозы.

Равновесная концентрация

Фармакокинетика диеногеста не зависит от концентрации ГСПГ. Равновесная концентрация достигается через 3 дня приема одной и той же дозы, составляющей 3 мг диеногеста в сочетании с 2 мг эстрадиола валерата. Минимальная, максимальная и средняя концентрации диеногеста в сыворотке крови при равновесном состоянии составляют, соответственно, 11,8 нг/мл, 82,9 нг/мл и 33,7 нг/мл. Средний коэффициент кумуляции по площади под кривой «концентрация-время» ($AUC_{0-24 ч}$) - 1,24.

• Эстрадиола валерат

Абсорбция

После приема внутрь эстрадиола валерат быстро и полностью абсорбируется. Расщепление на эстрадиол и валериановую кислоту происходит в ходе всасывания в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или во время первого пассажа через печень, в результате чего образуются эстрадиол и его метаболиты - эстрон и

эстриол. Максимальная концентрация эстрадиола в сыворотке крови, равная 70,6 пг/мл, достигается между 1,5 и 12 часами после разового приема внутрь таблетки, содержащей 3 мг эстрадиола валерата в 1-ый день курса.

Одновременный прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на скорость и степень всасывания эстрадиола валерата.

Метаболизм

Валериановая кислота очень быстро метаболизируется. После приема внутрь примерно 3% дозы становятся непосредственно биодоступными в виде эстрадиола. Эстрадиол подвергается интенсивному эффекту «первичного прохождения» через печень, и значительная часть введенной дозы метаболизируется уже в слизистой ЖКТ. В совокупности с пресистемным метаболизмом в печени около 95% принятой внутрь дозы метаболизируется до поступления в системную циркуляцию. Основными метаболитами являются эстрон, эстрона сульфат и эстрона глюкуронид.

Распределение

В сыворотке крови 38% эстрадиола связано с ГСПГ, 60% с альбумином, и 2-3% циркулирует в несвязанном виде. Эстрадиол может незначительно повышать концентрацию ГСПГ в сыворотке крови; этот эффект зависит от дозы. На 21-ый день цикла приема концентрация ГСПГ составляла примерно 148% от исходной, а к 28-му дню (завершение фазы приема неактивных таблеток) снизилась приблизительно до 141% от исходной. Кажущийся объем распределения после внутривенного введения - 1,2 л/кг.

Элиминация

Вследствие большого циркулирующего пула сульфатов и глюкуронидов эстрогена, а также кишечного-печеночной рециркуляции, период полувыведения эстрадиола в терминальной фазе после перорального приема представляет собой комплексный параметр, который зависит от всех этих процессов и находится в диапазоне около 13-20 ч. Эстрадиол и его метаболиты выводятся, главным образом, почками, при этом около 10% выводится через кишечник.

Равновесная концентрация

На фармакокинетику эстрадиола влияет концентрация ГСПГ. У женщин измеряемая концентрация эстрадиола в плазме крови представляет собой совокупность эндогенного эстрадиола и эстрадиола, поступившего при приеме препарата Клайра. Во время фазы приема таблеток, содержащих 2 мг эстрадиола валерата + 3 мг диеногеста максимальная и средняя концентрации эстрадиола в сыворотке крови при равновесном состоянии составляют, соответственно, 66,0 пг/мл и 51,6 пг/мл. В течение всего 28-дневного цикла поддерживались стабильные минимальные концентрации эстрадиола в диапазоне от 28,7 пг/мл до 64,7 пг/мл.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой.

2 темно-желтых таблетки, 5 розовых таблеток, 17 светло-желтых таблеток, 2 красных таблетки и 2 белых таблетки (всего 28 таблеток) в одном блистере из пленки ПВХ/-алюминиевой фольги.

1 блистер вклеен в книжку-раскладушку картонную. Книжка-раскладушка вместе с самоклеющимся календарем приема и инструкцией по применению запечатана в прозрачную пленку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

НД РБ

8662 - 2017

СОГЛАСОВАНО

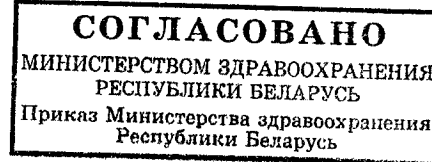
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Срок годности

5 лет. Не использовать по истечении срока годности!

НДРБ

8662 - 2017



Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Байер Веймар ГмбХ и Ко.КГ,
Деберайнер штрассе 20, D-99427, Веймар, Германия
Bayer Weimar GmbH & Co.KG,
Dobereiner Str. 20, D-99427 Weimar, Germany

За дополнительной информацией обращаться по адресу:

220089 Минск, пр-т Дзержинского, 57, пом.54, 14 этаж.

Тел: + 375 (17) 2395420 (30), факс: + 375 (17) 2395439