Клайра



Код АТХ:

- G03AB

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Диеногест
- Эстрадиола валерат

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой разного цвета, в блистере 28 таблеток (2 темно-желтых, 5 розовых, 17 бледно-желтых, 2 красных, 2 белых), в обложке картонной 1 блистер, вклеенный в книжку-раскладушку картонную, в прозрачной пленке 1 или 3 книжки-раскладушки в комплекте с календарем приема.

Состав:

Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой темно-желтого цвета содержит

Активное вещество: эстрадиола валерат, микро 20 3 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 48.36 мг, крахмал кукурузный 14.4 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный 9.6 мг, повидон 25 4 мг, магния стеарат 640 мкг

Оболочка: гипромеллоза 1.5168 мг, макрогол 6000 303.6 мкг, тальк 303.6 мкг, титана диоксид 584 мкг, краситель железа оксид желтый 292 мкг.

Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой розового цвета содержит

Активное вещество: эстрадиола валерат, микро 20 2 мг, диеногест, микро 2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 47.36 мг, крахмал кукурузный 14.4 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный 9.6 мг, повидон 25 4 мг, магния стеарат 640 мкг

Оболочка: гипромеллоза 1.5168 мг, макрогол 6000 303.6 мкг, тальк 303.6 мкг, титана диоксид 836.94 мкг, краситель железа оксид красный 39.06 мкг.

Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой бледно-желтого цвета содержит

Активное вещество: эстрадиола валерат, микро 20 2 мг, диеногест, микро 3 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 46.36 мг, крахмал кукурузный 14.4 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный 9.6 мг, повидон 25 4 мг, магния стеарат 640 мкг

Оболочка: гипромеллоза 1.5168 мг, макрогол 6000 303.6 мкг, тальк 303.6 мкг, титана диоксид 836.94 мкг, краситель железа оксид желтый 39.06 мкг.

Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой красного цвета содержит

Активное вещество: эстрадиола валерат, микро 20 1 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 50.36 мг, крахмал кукурузный 14.4 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный 9.6 мг, повидон 25 4 мг, магния стеарат 640 мкг

Оболочка: гипромеллоза 1.5168 мг, макрогол 6000 303.6 мкг, тальк 303.6 мкг, титана диоксид 510.9 мкг, краситель железа оксид красный 365.1 мкг.

Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой белого цвета (плацебо) содержит

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 52.1455 мг, крахмал кукурузный 24 мг, повидон 25 3.0545 мг, магния стеарат 800 мкг

Оболочка: гипромеллоза 1.0112 мг, тальк 202.4 мкг, титана диоксид 786.4 мкг.

Описание:

Таблетки покрытые пленочной оболочкой темно-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "DD" в правильном шестиугольнике на одной стороне; вид на поперечном разрезе - ядро от белого до почти белого цвета, темно-желтая оболочка (2 шт. в блистере).

Таблетки покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "DJ" в правильном шестиугольнике на одной стороне; вид на поперечном разрезе - ядро от белого до почти белого цвета, розовая оболочка (5 шт. в блистере).

Таблетки покрытые пленочной оболочкой бледно-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "DH" в правильном шестиугольнике на одной стороне; вид на поперечном разрезе - ядро от белого до почти белого цвета, бледно-желтая оболочка (17 шт. в блистере).

Таблетки покрытые пленочной оболочкой красного цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "DN" в правильном шестиугольнике на одной стороне; вид на поперечном разрезе - ядро от белого до почти белого цвета, красная оболочка (2 шт. в блистере).

Таблетки покрытые пленочной оболочкой белого цвета (плацебо), круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "DT" в правильном шестиугольнике на одной стороне; вид на поперечном разрезе - ядро от белого до почти белого цвета, белая оболочка (2 шт. в блистере).

Фармакотерапевтическая группа:

- Гормоны и их антагонисты

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Контрацептивный эффект комбинированных пероральных контрацептивов (КОК) основан на взаимодействии различных факторов, наиважнейшими из которых являются подавление овуляции и изменение свойств цервикальной слизи. Наряду с предупреждением нежелательной беременности, КОК обладают рядом положительных свойств, которые при учете также и отрицательных свойств могут помочь в выборе наиболее подходящего метода контрацепции. У женщин, принимающих КОК, уменьшается болезненность и интенсивность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Кроме того, есть данные о снижении риска развития рака эндометрия и рака яичников.

Эстрогеном в препарате Клайра является эстрадиола валерат, предшественник естественного 17β-эстрадиола

человека (1 мг эстрадиола валерата соответствует 0.76 мг 17β-эстрадиола). Эстрогенный компонент, используемый в этом КОК, таким образом, отличается от обычно используемых в КОК эстрогенов, которыми являются синтетические эстрогены — этинилэстрадиол или его предшественник местранол, оба содержащие этинильную группу в положении 17α. Эта группа обуславливает более высокую метаболическую стабильность, однако также и более выраженное действие на печень.

Прием препарата Клайра ведет к менее выраженному действию на печень по сравнению с трехфазными КОК, содержащими этинилэстрадиол и левоноргестрел. Было показано, что влияние на концентрацию ГСПГ и параметры гемостаза менее выражено. В комбинации с диеногестом эстрадиола валерат демонстрирует повышение ЛПВП, тогда как концентрация холестерина ЛПНП несколько снижается.

Диеногест представляет собой прогестаген, действующий при пероральном применении, который характеризуется дополнительными частичными антиандрогенными эффектами. Его эстрогенные, антиэстрогенные и андрогенные свойства незначительны. Благодаря особой химической структуре обеспечивается спектр фармакологического действия, сочетающий наиболее важные преимущества 19-нор-прогестагенов и производных прогестерона.

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований токсичности при многократном введении доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на существование специфического риска для человека. Однако следует учитывать, что половые гормоны способны стимулировать рост ряда гормонозависимых тканей и опухолей.

При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение года использования контрацептива) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

Фармакокинетика

Диеногест

Всасывание

После перорального приема диеногест быстро и практически полностью всасывается. C_{max} в сыворотке крови, составляющая 90.5 нг/мл, достигается примерно через 1 ч 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 кортикостероидсвязывающим 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. V_d диеногеста при равновесной концентрации составляет 46 л после внутривенного введения 85 мкг меченного тритием диеногеста.

Фармакокинетика диеногеста не зависит от концентрации ГСПГ. C_{ss} достигается через 3 дня приема одной и той же дозы, составляющей 3 мг диеногеста в сочетании с 2 мг эстрадиола валерата. C_{min}, C_{max} и средняя концентрация диеногеста в сыворотке крови при равновесном состоянии составляют соответственно 11.8; 82.9 и 33.7 нг/мл. Средний коэффициент кумуляции по $AUC_{0–24\ ч}$ — 1.24.

Метаболизм

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

Общий клиренс после в/в введения меченного тритием диеногеста — 5.1 л/ч.

Выведение

$T_{1/2}$ диеногеста из плазмы крови составляет примерно 11 ч. После приема внутрь в дозе 0.1 мг/кг диеногест выводится в виде метаболитов, которые выводятся почками и через кишечник в соотношении примерно 3:1. После перорального приема 42% дозы выводится в пределах первых 24 ч, а 63% — в пределах 6 дней путем почечной экскреции. Через 6 дней почками и через кишечник выводится в совокупности 86% дозы.

Эстрадиола валерат

Всасывание

После приема внутрь эстрадиола валерат быстро и полностью абсорбируется. Расщепление на эстрадиол и

валериановую кислоту происходит в ходе всасывания в слизистой оболочке ЖКТ или во время первого пассажа через печень, в результате чего образуются эстрадиол и его метаболиты — эстрон и эстриол. C_{max} эстрадиола в сыворотке крови, равная 70.6 пг/мл, достигается между 1.5 и 12 ч после разового приема внутрь таблетки, содержащей 3 мг эстрадиола валерата в 1-й 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-й 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 V_d после в/в введения — 1.2 л/кг.

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, C_{max} и средняя концентрация эстрадиола в сыворотке крови при равновесном состоянии составляют соответственно 66.0 и 51.6 пг/мл. В течение всего 28-дневного цикла поддерживались стабильные C_{min} эстрадиола в диапазоне от 28.7 до 64.7 пг/мл.

Выведение

Вследствие большого циркулирующего пула сульфатов и глюкуронидов эстрогена, а также кишечно-печеночной рециркуляции, $T_{1/2}$ 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.

Показания к применению:

Контрацепция у женщин.

Относится к болезням:

- Контрацепция

Противопоказания:

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

— тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт в настоящее время или в анамнезе);

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

— наличие выраженных или множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза (в т.ч. обширное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией, осложненные заболевания клапанного аппарата сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия);

— мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в т.ч. в анамнезе;

— сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;

— панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе;

— печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени);

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

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

— кровечение из влагалища неясного генеза;

— беременность или подозрение на нее;

— повышенная чувствительность к активным веществам или любому из вспомогательных веществ.

С *осторожностью*

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:

— факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии (курение, ожирение, дислипопротеинемия, артериальная гипертензия, мигрень, заболевания клапанов сердца, нарушение сердечного ритма, длительная иммобилизация, обширные хирургические вмешательства, обширная травма);

— другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения (сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидноклеточная анемия);

— наследственный ангионевротический отек;

— гипертриглицеридемия;

— заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, холестатическая желтуха, холестатический зуд, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденхема);

— послеродовый период.

Способ применения и дозы:

Внутрь, независимо от приема пищи.

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 1 таб./сут 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.

Если гормональная контрацепция не использовалась ранее (в предыдущем месяце)

Таблетки начинают принимать в 1-й день естественного менструального цикла женщины (т.е. в 1-й день менструального кровотечения).

Переход с другого комбинированного гормонального контрацептива (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 предыдущего 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 I триместре беременности

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

После родов или аборта во II триместре беременности

Следует рекомендовать женщине приступать к приему таблеток на 21-28-й день после родов или аборта во II 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.

Пропуск активных таблеток

Если задержка в приеме любой из таблеток составляет *менее 12 ч,* 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 ч,* 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 таб. одновременно. Затем необходимо продолжить принимать таблетки в обычное время.

В зависимости от дня менструальноподобного цикла, в который была пропущена таблетка (подробнее см. таблицу 2), требуется применять дополнительные меры контрацепции (например, барьерный метод предохранения, в частности презервативы) в соответствии со следующими принципами:

Таблица 1. Правила обращения с пропущенными таблетками

День	**Цвет, содержание эстрадиола валерата (ЭВ) и диегногеста (ДНГ)**	**Правила при пропуске 1 таб. и прошло более 12 ч**
1-2	Темно-желтые таблетки (3 мг ЭВ)	Принять пропущенную таблетку немедленно, а следующую таблетку — в обычное время (даже если это означает, что придется принять 2 таб. в один день)
3-7	Розовые таблетки (2 мг ЭВ + 2 мг ДНГ)	Продолжить принимать таблетки в обычном порядке, принять дополнительные меры контрацепции в течение 9 последующих дней
8-17	Бледно-желтые таблетки (2 мг ЭВ + 3 мг ДНГ)	Принять дополнительные меры контрацепции в течение 9 последующих дней
18-24	Бледно-желтые таблетки (2 мг ЭВ + 3 мг ДНГ)	Выбросить текущую календарную упаковку и немедленно начать прием с первой таблетки из новой календарной упаковки. Продолжить принимать таблетки в обычном порядке. Принять дополнительные меры контрацепции в течение 9 последующих дней
25-26	Красные таблетки (1 мг ЭВ)	Немедленно принять пропущенную таблетку, а следующую таблетку — в обычное время (даже если это означает, что придется принять 2 таб. 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 таб. в один день.

Если женщина забыла начать новую календарную упаковку или пропустила одну или более таблеток с 3-го по 9-й 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-й) 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 всасывание может быть неполным, поэтому следует принять дополнительные контрацептивные меры (например, барьерный метод предохранения, в частности презервативы).

Если через 3–4 ч после приема активной таблетки возникает 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.

Пациентам пожилого возраста: препарат Клайра не показан после наступления менопаузы.

Препарат Клайра противопоказан у **пациенток с тяжелыми заболеваниями печени** до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму.

Препарат Клайра специально не изучался у **пациенток с нарушениями функции почек**. Имеющиеся данные не предполагают коррекции режима дозирования у таких пациенток.

Побочное действие:

По частоте нежелательные эффекты разделяются на частые (≥1/100 и <1/10), нечастые (≥1/1000 и<1/100) и редкие (≥1/10 000 и <1/1000).

Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии		
	Грибковая инфекция, кандидоз влагалища, инфекция влагалища неуточненная	Кандидоз, герпес, синдром предполагаемого гистоплазмоза глаз, разноцветный лишай, инфекция мочевыводящих путей, бактериальный вагиноз, вульвовагинальная грибковая инфекция
Метаболизм и алиментарные нарушения		
	Повышение аппетита	Задержка жидкости, гипертриглицеридемия
Со стороны нервной системы		
Головная боль (в т.ч. головная боль напряжения)	Депрессия/снижение настроения, снижение либидо, психическое нарушение, изменения настроения, головокружение	Аффективная лабильность, агрессивность, тревожность, дисфория, повышение либидо, нервозность, беспокойство, нарушение сна, стресс, нарушение внимания, парестезии, вертиго
Со стороны органа зрения		
		Непереносимость контактных линз
Со стороны сердечно-сосудистой системы		
	Повышение АД, мигрень (в т.ч. с аурой и без ауры)	Кровотечение из варикознорасширенных вен, приливы жара к лицу, снижение АД, боли по ходу вен
Со стороны пищеварительной системы		
Боли в животе (в т.ч. вздутие живота)	Диарея, тошнота, рвота	Гастроэзофагеальный рефлюкс
Со стороны гепатобилиарной системы		
		Повышение активности АЛТ, очаговая

		узелковая гиперплазия печени
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		
Акне	Алопеция, зуд (в т.ч. генерализованный зуд и зудящая сыпь), сыпь (в т.ч. пятнистая сыпь)	Аллергическая кожная реакция, включая аллергический дерматит и крапивницу, хлоазма, дерматит, гирсутизм, гипертрихоз, нейродермит, нарушение пигментации, себорея, поражение кожи неуточненное, включая ощущение натянутости кожи
Со стороны костно-мышечной системы:		
		Боли в спине, мышечные спазмы, ощущение тяжести
Со стороны половой системы		
Аменорея, дискомфорт в молочных железах, боли в молочных железах, нарушения в области сосков, боли в сосках, дисменорея, нерегулярные менструальноподобные кровотечения (метроррагия)	Увеличение молочных желез, диффузное уплотнение молочных желез, дисплазия эпителия шейки матки, дисфункциональное маточное кровотечение, диспареуния, фиброзно-кистозная мастопатия, меноррагия, кисты в яичниках, боли в тазовой области, предменструальный синдром, лейомиома матки, спазмы матки, выделения из влагалища, сухость в вульвовагинальной области	Доброкачественное новообразование в молочной железе, киста молочной железы, кровотечение во время полового сношения, галакторея, кровотечение из влагалища, гипоменорея, задержка менструальноподобного кровотечения, разрыв кисты яичника, ощущение жжения во влагалище, маточное/влагалищное кровотечение (в т.ч. мажущие выделения, запах из влагалища, вульвовагинальный дискомфорт)
Общие симптомы		
Повышение массы тела	Раздражительность, отек, снижение веса	Лимфаденопатия, боль за грудиной, утомляемость, недомогание

Передозировка:

Симптомы: о серьезных нарушениях при передозировке препаратом Клайра не сообщалось. На основании суммарного опыта применения КОК — симптомы, которые могут отмечаться при передозировке активных таблеток: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метроррагия.

Лечение: симптоматическое.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Прием препарата Клайра противопоказан во время беременности. Если беременность наступила на фоне применения препарата Клайра, дальнейший прием необходимо 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.

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Влияние других ЛС на активные компоненты препарата Клайра

Взаимодействие КОК с другими ЛС может приводить к прорывным маточным кровотечениям и/или отсутствию контрацептивного эффекта.

Следующие типы взаимодействия были описаны в литературе по КОК в целом или изучались в процессе клинических исследований препарата Клайра.

Индукторы или ингибиторы отдельных ферментов (изофермента CYP3A4)

Индукторы изоферментов. Может иметь место взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты (например, системы цитохрома Р450), в результате чего клиренс половых гормонов может увеличиваться (фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, также

окскарбазепин, топирамат, фелбамат, ритонавир, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой продырявленный). Сообщалось, что влияние на печеночный метаболизм также могут оказывать ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин) и их комбинации.

Влияние на энтерогепатическую циркуляцию. На фоне приема определенных групп антибиотиков (например, пенициллиновой и тетрациклиновой групп) может снижаться энтерогепатическая циркуляция эстрогенов, что может приводить к снижению концентрации эстрадиола.

Женщинам, которые получают лечение препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты, или антибиотиками, в дополнение к препарату Клайра рекомендуется временно использовать барьерный метод контрацепции или выбрать иной метод контрацепции. Барьерный метод предохранения следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов и еще в течение 28 дней после их отмены.

Ингибиторы изоферментов. Одновременный прием рифампицина вместе с таблетками, содержащими эстрадиола валерат и диеногест, приводил к существенному снижению C_{ss} и системной экспозиции диеногеста и эстрадиола. Системная экспозиция диеногеста и эстрадиола при равновесной концентрации, измеряемая на основе $AUC_{0-24\ ч}$, снизилась соответственно на 83% и 44%.

Известные ингибиторы CYP3A4, такие как азольные противогрибковые препараты, циметидин, верапамил, макролиды, дилтиазем, антидепрессанты и грейпфрутовый сок, могут повышать концентрацию диеногеста в плазме крови. При одновременном приеме с мощным ингибитором кетоконазолом величина $AUC_{0-24\ ч}$ в равновесном состоянии у диеногеста возросла на 186%, а у эстрадиола — на 57%. При одновременном применении с умеренным ингибитором эритромицином величина $AUC_{0-24\ ч}$ у диеногеста и эстрадиола в равновесном состоянии увеличилась соответственно на 62 и 33%.

Эффекты препарата Клайра в отношении других лекарственных средств: КОК могут влиять на метаболизм ряда других лекарственных средств (например, ламотриджина), что может приводить либо к повышению, либо к снижению концентрации этих веществ в плазме крови и тканях. Однако исходя из данных исследований in vitro, ингибирование ферментов CYP при применении препарата Клайра в терапевтической дозе маловероятно.

Особые указания и 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 утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих состояний или факторов риска женщина должна проконсультироваться со своим врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КОК и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как ТГВ, ТЭЛА, ИМ и цереброваскулярные нарушения). Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год приема таких препаратов, преимущественно в течение первых 3 мес. Повышенный риск присутствует после первоначального использования КОК или возобновления использования одного и того же или разных КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более).

Общий риск ВТЭ у пациентов, принимающих низкодозированные КОК (содержание этинилэстрадиола — менее 50 мкг), в 2-3 раза выше, чем у пациенток, которые не принимают КОК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах.

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

ВТЭ, проявляющаяся как ТГВ или ТЭЛА, может произойти при использовании любых КОК.

Крайне редко при использовании КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых артерий и вен или сосудов сетчатки. Единое мнение относительно связи между возникновением этих событий и применением КОК отсутствует. Артериальная тромбоэмболия может привести к летальному исходу.

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

— с возрастом;

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

при наличии:

— семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной или приобретенной

предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема препарата Клайра;

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

— дислипопротеинемии;

— артериальной гипертензии;

— мигрени;

— заболеваний клапанов сердца;

— фибрилляции предсердий;

— длительной иммобилизации; обширного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях или обширной травме. В подобных ситуациях целесообразно прекратить прием препарата Клайра (при плановой операции — по крайней мере, за 4 недели до нее) и не возобновлять прием в течение 2 нед после окончания иммобилизации.

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

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде. Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии. Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения препарата Клайра (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема данного препарата.

К биохимическим факторам, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к артериальному или венозному тромбозу, относятся следующие: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антикардиолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт).

При оценке соотношения риска и пользы следует учитывать, что лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболии при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов (содержание этинилэстрадиола — менее 50 мкг).

Опухоли

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

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований выявил небольшое увеличение относительного риска (ОР = 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 их 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 при наличии этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КОК.

Хотя небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение отмечалось редко. Однако если на фоне приема препарата Клайра развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, следует отменить препарат и начать лечение артериальной гапертензии. Прием препарата Клайра при необходимости можно возобновить, если посредством гипотензивной терапии удается достичь нормальных показателей 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 Сиденхема, герпес беременных, обусловленная отосклерозом 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 резистентностъ к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, которые используют препарат Клайра. Тем не менее, женщины, страдающие сахарным диабетом, во время приема препарата Клайра нуждаются в тщательном наблюдении.

Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

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 УФ-излучения.

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, 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. 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-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность препарата Клайра может быть снижена при пропуске таблеток с активными компонентами, желудочно-кишечных расстройствах во время приема таблеток с активными компонентами или на фоне сопутствующего лекарственного лечения.

Недостаточный контроль менструальноподобного цикла

На фоне использования препарата Клайра, особенно в первые месяцы приема, 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.

Если нерегулярные менструальноподобные кровотечения повторяются или впервые возникают после предшествующих регулярных циклов, следует рассмотреть также вероятность причин 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 развиться. Если прием препарата Клайра осуществлялся в соответствии с правилами, указанными в разделе "Режим дозирования", беременность маловероятна. Однако если перед первым отсутствовавшим менструальноподобным кровотечением таблетки принимались нерегулярно или отсутствуют подряд 2 менструальноподобных кровотечения, не следует продолжать использование препарата Клайра до тех пор, пока не будет исключена беременность.

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 мес приема препарата) отмечаются эпизоды головокружений и нарушение концентрации внимания, должны соблюдать осторожность.

Применение при нарушении функции почек

Препарат Клайра специально не изучался у пациенток с нарушениями функции почек. Имеющиеся данные не предполагают коррекции режима дозирования у таких пациенток.
Применение при нарушении функции печени

Препарат Клайра противопоказан у женщин с тяжелыми заболеваниями печени до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму (см. также «Противопоказания»).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С.

Срок годности:

4 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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