

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**КЛАЙРА**

**(QLAIRA®)**

### **Склад:**

*діючі речовини:* estradiol valerate, dienogest;

кожна календарна упаковка (28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою) містить:

2 темно-жовтого кольору таблетки, кожна з яких містить 3 мг естрадіолу валерату;

5 червоного кольору таблеток, кожна з яких містить 2 мг естрадіолу валерату і 2 мг дієногесту;

17 світло-жовтого кольору таблеток, кожна з яких містить 2 мг естрадіолу валерату і 3 мг дієногесту;

2 темно-червоного кольору таблетки, кожна з яких містить 1 мг естрадіолу валерату;

2 білого кольору таблетки плацебо;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль

```
прежелатинізований, повідон, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 6000, тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172) або заліза оксид червоний (E 172);
```

плацебо: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон, магнію стеарат, гіпромелоза, тальк, титану діоксид (E 171).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, темно-жовтого, темно-червоного, світло-жовтого, червоного та білого кольору, з одного боку яких витиснені літери «DD», «DJ», «DH», «DN» або «DT» відповідно у правильному шестикутнику.

### **Фармакотерапевтична група.**

Гормони статевих залоз та препарати, що застосовуються при патології статевій сфері.  
Гормональні контрацептиви для системного застосування. Код АТХ G03A B08.

## **Фармакологічні властивості.**

### **Фармакодинаміка.**

В клінічних дослідженнях, що проводилися з препаратом Клайра в Європейському Союзі та в США/Канаді, були визначені такі індекси Перля:

Індекс Перля (вік пацієнтки 18–50 років):

Ненадійність методу: 0,42 (верхня межа 95 % довірчого інтервалу (ДІ) 0,77).

Помилки з боку пацієнток та ненадійність методу: 0,79 (верхня межа 95 % ДІ 1,23).

Індекс Перля (вік пацієнтки 18–35 років):

ненадійність методу: 0,51 (верхня межа 95 % ДІ 0,97).

Помилки з боку пацієнток та ненадійність методу: 1,01 (верхня межа 95 % ДІ 1,59).

Контрацептивна дія комбінованих оральних контрацептивів (КОК) ґрунтується на взаємодії різних факторів, найважливішими з яких є пригнічення овуляції, зміни цервікальних виділень та зміни ендометрія.

Програму лікування за допомогою препарату Клайра (поступове зниження дози естрогену і поступове підвищення дози прогестогену) можна застосовувати для лікування тяжких менструальних кровотеч (ТМК) у жінок без органічної патології, які іноді називають дисфункціональними матковими кровотечами (ДМК).

Було проведено два багатоцентрових рандомізованих подвійних сліпих дослідження з подібним дизайном для вивчення ефективності та безпеки застосування препарату Клайра у жінок із симптомами ДМК, які бажають застосовувати пероральні засоби контрацепції. Всього до групи, в якій застосовувався препарат Клайра, було відібрано випадковим методом 269 жінок, а до плацебо-групи – 152 жінки.

Через 6 місяців терапії відмічено зниження середньої кількості втраченої під час менструації крові на 88 % (з 142 мл до 17 мл) у групі застосування препарату Клайра та на 24 % (з 154 мл до 117 мл) в плацебо-групі.

Кількість жінок, у яких повністю зникли симптоми ДМК через 6 місяців терапії, у групі застосування препарату Клайра становила 29 % та 2 % у групі плацебо.

Естрогеном, що міститься у препараті Клайра, є естрадіолу валерат, ефір 17-бета-естрадіолу, природного гормону людини (1 мг естрадіолу валерату відповідає 0,76 мг 17-бета-естрадіолу). Цей естроген відрізняється від таких естрогенів, як етинілестрадіол або його попередник – местранол, що входять до складу інших КОК, відсутністю етинільної групи у положенні 17-альфа.

Дієногест є похідним нортестостерону, що характеризується відсутністю андрогенної активності та наявністю антиандрогенної дії, що дорівнює приблизно одній третині дії ципротерону ацетату. Дієногест зв'язується із рецепторами прогестерону у матці жінки, виявляючи при цьому лише 10 % відносної спорідненості з прогестероном. Незважаючи на низьку спорідненість із рецепторами прогестерону, дієногест демонструє потужний прогестагенний ефект *in vivo*. Дієногест не виявляє суттєвих андрогенних,

мінералокортикоїдних або глюкокортикоїдних властивостей *in vivo*.

За даними гістологічного дослідження ендометрія, що проводилося у підгрупі жінок (n = 218) у клінічному дослідженні після 20 циклів лікування, жодних відхилень від норми не було виявлено.

*Фармакокінетика.*

#### Дієногест

Абсорбція. При пероральному застосуванні дієногест швидко й майже повністю абсорбується. Після перорального прийому таблетки препарату Клайра, що містить 2 мг естрадіолу валерату 3 мг дієногесту, максимальна концентрація в сироватці крові, що становить 90,5 нг/мл, досягається приблизно через 1 годину. Біодоступність становить близько 91 %. Фармакокінетика дієногесту при застосуванні в дозах від 1 до 8 мг є дозозалежною. Супутній прийом їжі не має клінічно значущого впливу на швидкість і ступінь адсорбції дієногесту.

Розподіл. Досить значна частина циркулюючого дієногесту (10 %) знаходиться у вільній формі, а близько 90 % – неспецифічно зв'язані з альбуміном. Дієногест не зв'язується зі специфічними транспортними білками – глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), та глобуліном, що зв'язує кортикостероїди (ГЗК). Після внутрішньовенного введення 85 мкг <sup>3</sup>H-дієногесту об'єм розподілу дієногесту у рівноважному стані (Vd,ss) становить 46 л.

Метаболізм. Дієногест майже повністю метаболізується відомими шляхами метаболізму стероїдних гормонів (гідроксилування, кон'югація), в основному за допомогою CYP3A4. Фармакологічно неактивні метаболіти досить швидко виводяться з плазми крові, що призводить до того, що дієногест як основна фракція у плазмі крові обумовлює близько 50 % циркулюючих похідних сполук дієногесту. Загальний кліренс після внутрішньовенного введення <sup>3</sup>H-дієногесту становить 5,1 л/год.

Виведення. Період напіввиведення дієногесту з плазми крові – близько 11 годин. Дієногест дуже активно метаболізується і тільки 1 % діючої речовини виводиться у незмінній формі. Після перорального застосування дієногесту в дозі 0,1 мг/кг препарат виводиться нирками та через кишечник у співвідношенні приблизно 3:1. При пероральному прийомі 42 % дози виводиться протягом перших 24 годин, а 63 % – протягом 6 днів шляхом ниркової екскреції. Через 6 днів з сечею та калом виводиться загалом 86 % застосованої дози.

Рівноважний стан. Фармакокінетика дієногесту не залежить від рівня ГЗСГ. Рівноважна концентрація дієногесту досягається після 3 днів застосування в однаковій дозі 3 мг дієногесту в комбінації з 2 мг естрадіолу валерату. Мінімальна, максимальна та середня концентрації дієногесту в сироватці крові в рівноважному стані становлять 11,8 нг/мл, 82,9 нг/мл та 33,7 нг/мл відповідно. Середній коефіцієнт накопичення, зважаючи на дані AUC (0-24 год), становить 1,24.

*Естрадіолу валерат*

Абсорбція. При пероральному застосуванні естрадіолу валерат повністю абсорбується. Розщеплення на естрадіол та валеріанову кислоту відбувається під час всмоктування в слизову оболонку шлунково-кишкового тракту або протягом першого проходження через печінку. В результаті утворюються естрадіол та його метаболіти: естрон і естріол. Після одноразового прийому таблетки, що містить 3 мг естрадіолу валерату, в 1-й день максимальна концентрація естрадіолу в сироватці крові, яка становить 70,6 пг/мл, досягається через 1,5–12 годин.

Метаболізм. Валеріанова кислота дуже швидко метаболізується. Після перорального прийому близько 3 % дози безпосередньо доступні у вигляді естрадіолу. Естрадіол зазнає екстенсивного ефекту першого проходження через печінку й значна частина прийнятої дози метаболізується ще в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту. Разом з пресистемним метаболізмом в печінці близько 95 % пероральної дози метаболізується перед надходженням до системної циркуляції. Основні метаболіти – естрон, естрону сульфат та естрону глюкуронід.

Розподіл. В сироватці 38 % естрадіолу зв'язано з ГЗСГ, 60 % – з альбуміном; а 2-3 % циркулюють у незмінній формі. Естрадіол може спричинити (залежно від застосованої дози) незначне підвищення рівня ГЗСГ у сироватці крові. На 21-й день курсу лікування показник ГЗСГ становив майже 148 % від базового показника, а на 28-й день цей показник знизився приблизно до 141 % від вихідних значень (кінець періоду застосування плацебо). Після внутрішньовенного введення уявний об'єм розподілу дорівнював приблизно 1,2 л/кг.

Виведення. Період напіввиведення з плазми крові циркулюючого естрадіолу становить близько 90 хвилин. Проте при пероральному застосуванні ситуація дещо відрізняється. Через велику кількість циркулюючих сульфатів та глюкуронідів естрогену та кишково-печінкову рециркуляцію кінцевий період напіввиведення естрадіолу при пероральному застосуванні є комплексним параметром, який залежить від усіх згаданих процесів й становить від 13 до 20 годин. Естрадіол та його метаболіти в основному виводяться із сечею, близько 10 % виділяються з калом.

Рівноважний стан. На фармакокінетику естрадіолу впливає рівень ГЗСГ. У молодих жінок вимірювана концентрація естрадіолу в плазмі крові складається з ендogenous естрадіолу та естрадіолу, що надійшов до організму з препаратом Клайра. Протягом етапу застосування таблеток, що містять 2 мг естрадіолу валерату 3 мг дієногесту, максимальна та середня концентрація естрадіолу у сироватці крові у рівноважному стані становили відповідно 66,0 пг/мл і 51,6 пг/мл. Протягом всього 28-денного циклу підтримувалися стабільні мінімальні концентрації естрадіолу в діапазоні від 28,7 пг/мл до 64,7 пг/мл.

### *Особливі категорії пацієнтів*

Фармакокінетика препарату Клайра не вивчалася у пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок.

### *Доклінічні дані з безпеки*

Доклінічні дані, отримані за результатами традиційних досліджень токсичності, генотоксичності та репродуктивної токсичності при багаторазовому застосуванні препарату, вказують на відсутність специфічного ризику для людини. У дослідженні канцерогенного потенціалу із застосуванням дієногесту у тварин не відмічено збільшення пухлин. Однак відомо, що завдяки своїй гормональній активності статеві стероїдні гормони можуть сприяти росту певних гормонозалежних тканин та пухлин.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Пероральна контрацепція.

Лікування тяжких менструальних кровотеч у жінок без органічної патології, яким призначили

пероральну контрацепцію.

### **Протипоказання.**

Не слід застосовувати КГК за наявності будь-якого зі станів, зазначених нижче. Якщо будь-який з них розвинувся вперше протягом застосування КГК, необхідно негайно припинити прийом препарату.

- Наявність або ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ):
  - о наявність венозної тромбоемболії на даний час (під час терапії антикоагулянтами) або в анамнезі (наприклад тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА));
  - о відома спадкова або набута схильність до венозної тромбоемболії, така як резистентність до активованого протейну С (у тому числі мутація фактора V Лейдена), дефіцит антитромбіну-III, дефіцит протейну С, дефіцит протейну S;
  - о великі оперативні втручання з тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»);
  - о високий ризик венозної тромбоемболії через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).
- Наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ):
  - о артеріальна тромбоемболія: наявність артеріальної тромбоемболії нині або в анамнезі (наприклад інфаркту міокарда) або наявність продромальних симптомів (наприклад стенокардії);
  - о порушення мозкового кровообігу: інсульт нині або в анамнезі, наявність продромальних симптомів (наприклад транзиторної ішемічної атаки (ТІА));
  - о відома спадкова або набута схильність до артеріальної тромбоемболії, така як гіпергомоцистемія та антитіла до фосфоліпідів (антитіла до кардіоліпінів, вовчаковий антикоагулянт);
  - о мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;
  - о високий ризик артеріальної тромбоемболії через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») або через наявність одного серйозного фактора ризику, такого як:
    - цукровий діабет із судинними ускладненнями;
    - тяжка артеріальна гіпертензія;
    - тяжка дисліпопротеїнемія;
- Тяжке захворювання печінки нині або в анамнезі, поки показники функції печінки не повернулися в межі норми.
- Доброякісна або злоякісна пухлина печінки нині або в минулому.

- Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), що є залежними від статевих гормонів.
- Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.
- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

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

Дослідження взаємодій проводилися тільки за участю дорослих пацієнток.

Інформацію щодо наведених нижче видів взаємодій взято з публікацій щодо КОК загалом або з результатів клінічних досліджень препарату Клайра.

#### *Вплив інших лікарських засобів на препарат Клайра.*

Внаслідок взаємодії з іншими лікарськими засобами можуть виникати проривні кровотечі та/або зменшення ефективності гормонального контрацептиву.

#### *Терапія.*

Індукція ферментів може спостерігатися вже через декілька днів лікування. Максимальне індукування ферментів спостерігається зазвичай тільки через декілька тижнів, проте може зберігатися протягом 4 тижнів або більше після припинення терапії відповідним лікарським препаратом.

#### *Короткострокова терапія.*

При короткочасному лікуванні лікарськими засобами, що індукують ферменти, жінка має додатково до КОК застосовувати бар'єрний метод або інший метод контрацепції.

Бар'єрний метод контрацепції слід застосовувати впродовж всього періоду сумісної терапії і протягом 28 днів після її припинення. Якщо терапія виходить за межі періоду застосування активних таблеток КОК, то таблетки плацебо не слід застосовувати, а негайно почати прийом із наступної упаковки КОК.

#### *Довгострокова терапія*

Жінкам, яким необхідно отримувати довгострокову терапію засобами, що індукують печінкові ферменти, рекомендується застосовувати інший надійний негормональний метод контрацепції.

*Лікарські засоби, що збільшують кліренс КОК (зниження ефективності КОК шляхом індукції ферментів):* барбітурати, бозентан, карбамазепін, фенітоїн, примідон, рифампіцин; препарати для лікування ВІЛ, зокрема ритонавір, невірапін та ефавіренц; та, можливо, також фельбамат, гризеофульвін, окскарбазепін, топірамат і лікарські засоби, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

У ході клінічного дослідження рифампіцин як потужний індуктор цитохрому P450 CYP 3A4 спричиняв суттєве зниження рівноважних концентрацій та системного впливу дієноїгесту та

естрадіолу. Системна експозиція дієногесту та естрадіолу у рівноважному стані, визначена за AUC (0–24 години) зменшувалася на 83 % та 44 % відповідно.

#### *Лікарські засоби зі змінним впливом на кліренс КОК*

Одночасне застосування КОК, великої кількості комбінацій інгібіторів ВІЛ-протеази та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, включаючи комбінації з інгібіторами вірусу гепатиту С (ВГС), може спричинити підвищення або зниження концентрації у плазмі крові естрогену або прогестинів. Сукупний вплив цих змін може бути клінічно значущим у деяких випадках.

Тому слід ознайомитися з інформацією щодо застосування супутніх ВІЛ/ ВГС лікарських засобів для виявлення потенційних взаємодій та будь-яких рекомендацій. За наявності сумнівів жінка має застосовувати додатковий бар'єрний метод контрацепції при терапії інгібіторами протеази або нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази.

#### *Лікарські засоби, що зменшують кліренс КОК (інгібітори ферментів)*

Дієногест є субстратом цитохрому СYP3A4.

Клінічне значення потенційних взаємодій з інгібіторами ферментів невідоме.

Одночасне застосування сильних інгібіторів СYP3A4 може призвести до підвищення концентрації у плазмі крові естрогену або прогестину, або обох компонентів.

Одночасне застосування кетоконазолу, потужного інгібітору СYP3A4, призводило до збільшення показників AUC (0–24 години) у рівноважному стані для дієногесту у 2,9 раза і для естрадіолу у 1,6 раза.

При одночасному застосуванні еритроміцину, який є помірним інгібітором, спостерігалось збільшення показників AUC (0–24 години) у рівноважному стані для дієногесту та естрадіолу у 1,6 та 1,3 рази відповідно. Клінічне значення вказаних взаємодій невідоме.

#### *Вплив препарату Клайра на інші лікарські засоби*

Пероральні гормональні контрацептиви можуть впливати на метаболізм деяких інших препаратів. Відповідно, плазмові та тканинні концентрації можуть збільшуватися (наприклад, у циклоспорину) або зменшуватися (наприклад, у ламотриджину).

Не відмічено впливу на фармакокінетику ніфедипіну при його одночасному застосуванні з 2 мг дієногесту та 0,03 мг етинілестрадіолу, що підтверджує результати досліджень *in vitro*, згідно з якими пригнічення СYP-ферментів препаратом Клайра при прийомі в терапевтичних дозах є малоімовірним.

#### *Інші взаємодії*

У ході клінічних досліджень за участю пацієнтів, які отримували терапію для лікування вірусного гепатиту С лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір з додаванням дасабувіру або без такого, підвищення рівня трансамінази (АЛТ) у понад 5 разів вище верхньої межі норми (ВМН) спостерігалось значно частіше у жінок, які застосовували етинілестрадіолвмісні лікарські засоби, такі як комбіновані гормональні контрацептиви (КГК).

Показник підвищення рівня АЛТ у жінок, які приймали лікарські засоби, що містять естрогени,

відмінні від етинілестрадіолу, такі як естрадіол, був подібним до показників у жінок, які не отримували жодних естрогенів; однак через обмежену кількість жінок, які приймають естрогени, відмінні від етинілестрадіолу, необхідно дотримуватися обережності при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір з додаванням дасабувіру або без такого, а також із комбінацією глекапревір/пібрентасвір (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Лабораторні аналізи*

Застосування контрацептивних стероїдів може вплинути на результати деяких лабораторних тестів, у тому числі на біохімічні параметри функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз та нирок, на показники вмісту у плазмі крові білків (носіїв), таких як глобулін, що зв'язує статеві гормони, фракції ліпідів/ліпопротеїнів, параметри вуглеводного обміну, а також коагуляції і фібринолізу. Зазвичай такі зміни перебувають у межах лабораторних норм.

### **Особливості застосування.**

Рішення про призначення препарату Клайра слід приймати з урахуванням індивідуальних факторів ризику, у тому числі факторів ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), а також ризику ВТЕ, пов'язаного з прийомом препарату Клайра, порівняно з іншими комбінованими гормональними контрацептивами (КГК) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

### *Попередження*

У разі наявності будь-якого із зазначених нижче станів або факторів ризику необхідно обговорити з жінкою доцільність застосування препарату Клайра.

При загостренні або виникненні вперше будь-якого із вказаних нижче станів або факторів ризику жінка повинна обов'язково звернутися до лікаря. Після цього лікар приймає рішення щодо необхідності припинення застосування препарату Клайра.

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

Нижчезазначені застереження та запобіжні заходи при застосуванні ґрунтуються на клінічних та епідеміологічних даних стосовно КОК, що містять етинілестрадіол.

### *Порушення кровообігу*

#### **Ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ)**

Застосування будь-яких КГК підвищує ризик розвитку ВТЕ у жінок, які їх приймають, порівняно з тими, хто їх не отримує. **Препарати, що містять левоноргестрел, норгестимат або норетистерон, асоційовані з найнижчим ризиком розвитку ВТЕ. Обмежені дані вказують на те, що при застосуванні лікарського засобу Клайра ризик розвитку ВТЕ може бути порівняним. Рішення щодо застосування будь-якого іншого препарату (такого, як лікарський засіб Клайра), окрім препарату з найнижчим ризиком розвитку ВТЕ, слід приймати лише після обговорення з жінкою. Слід переконатися, що вона усвідомлює ризик розвитку ВТЕ, асоційований із застосуванням КГК,**

**ступінь впливу наявних у неї факторів ризику та той факт, що ризик ВТЕ є найвищим протягом першого року застосування. За деякими даними ризик ВТЕ може зростати при відновленні застосування КГК після перерви у 4 тижні або довше.**

У 2 з 10000 жінок, які не застосовують КГК та не є вагітними, розвивається ВТЕ протягом 1 року. Однак для кожної окремої жінки ризик може бути значно вищим залежно від наявних у неї факторів ризику (див. нижче).

За даними епідеміологічних досліджень за участю жінок, які застосовують низькодозові (< 50 мкг етинілестрадіолу) КГК, відомо, що з 10000 жінок у 6-12 осіб розвивається ВТЕ протягом одного року.

Передбачається, що з 10000 жінок, які застосовують КГК, що містять левоноргестрел, приблизно у 6<sup>1</sup> розвивається ВТЕ протягом одного року.

<sup>1</sup> У середньому 5-7 випадків на 10000 жінок-років, на основі розрахунку відносного ризику при застосуванні КГК, що містять левоноргестрел, порівняно з таким у жінок, які не отримують КГК (близько 2,3-3,6 випадку).

Обмежені дані епідеміологічних досліджень свідчать про те, що ризик ВТЕ при застосуванні лікарського засобу Клайра може бути подібним до такого при застосуванні інших КГК, що містять левоноргестрел.

Кількість випадків ВТЕ за рік була меншою ніж очікують протягом вагітності або у післяпологовий період.

ВТЕ може мати летальні наслідки у 1-2 % випадків.

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

### **Фактори ризику розвитку ВТЕ**

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

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

Таблиця 1

Фактори ризику розвитку ВТЕ

| Фактор ризику                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Примітка                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м <sup>2</sup> ).                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо потребує уваги за наявності інших факторів ризику.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Тривала іммобілізація, велике оперативне втручання, будь-яка операція на нижніх кінцівках або органах таза, нейрохірургічні втручання або обширна травма.<br><br>Примітка: тимчасова іммобілізація, у тому числі перельоти > 4 годин, також можуть бути фактором ризику розвитку ВТЕ, особливо у жінок з іншими факторами ризику. | У таких ситуаціях рекомендується припинити застосування препарату (у разі планового оперативного втручання щонайменше за 4 тижні) та не відновлювати застосування раніше ніж через 2 тижні після повного відновлення рухової активності. З метою уникнення небажаної вагітності слід застосовувати інші методи контрацепції. Слід розглянути доцільність антитромботичної терапії, якщо застосування препарату Клайра не було припинено попередньо. |
| Сімейний анамнез (венозна тромбоемболія у когось з родичів або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років).                                                                                                                                                                                                | У разі підозри на спадкову схильність перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Інші стани, пов'язані з ВТЕ.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Рак, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічне запальне захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Вік.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Особливо у віці понад 35 років.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Немає єдиної думки щодо можливого впливу варикозу вен та поверхневого тромбофлебиту на настання або розвиток венозного тромбозу.

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

### **Симптоми ВТЕ (тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії)**

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

Симптоми ТГВ можуть включати:

- односторонній набряк стегна, гомілки та/або стопи або набряк вздовж вени;
- біль або підвищену чутливість у нозі, що можуть відчуватися тільки під час стояння або ходьби;
- посилене відчуття тепла у хворій нозі, почервоніння або зміни кольору шкіри нижньої кінцівки.

Симптоми тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) можуть включати:

- раптову задишку незрозумілого походження або прискорене дихання;
- раптовий кашель, що може супроводжуватися кровохарканням;

- гострий біль у грудній клітці;
- запаморочення;
- швидке або нерегулярне серцебиття.

Деякі із цих симптомів (наприклад задишка, кашель) не є специфічними і можуть бути невірно інтерпретовані як захворювання, що зустрічаються частіше або є менш серйозними (наприклад інфекції дихальних шляхів).

Інші ознаки оклюзії судини можуть включати раптовий біль, набряк, незначне посиніння кінцівки.

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

### **Ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ)**

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

### **Фактори ризику розвитку АТЕ**

При застосуванні КГК ризик розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень або цереброваскулярних подій зростає у жінок із факторами ризику (див. таблицю 2). Застосування препарату Клайра протипоказане, якщо жінки мають один серйозний або множинні фактори ризику розвитку АТЕ, що можуть підвищити ризик розвитку артеріального тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик. Якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим, не слід призначати КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 2

Фактори ризику розвитку АТЕ

| Фактор ризику                                                | Примітка                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Збільшення віку.                                             | Особливо у віці понад 35 років.                                                                                                                                                           |
| Паління.                                                     | Жінкам, які застосовують КГК, рекомендується утримуватися від паління. Жінкам віком від 35 років, які продовжують палити, настійно рекомендується застосовувати інший метод контрацепції. |
| Артеріальна гіпертензія.                                     |                                                                                                                                                                                           |
| Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м <sup>2</sup> ). | Ризик значно підвищується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо потребує уваги за наявності у жінок інших факторів ризику.                                                           |

|                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сімейний анамнез (артеріальна тромбоемболія у когось із родичів або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад до 50 років). | У разі підозри на спадкову схильність перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.                                                                                            |
| Мігрень.                                                                                                                                | Зростання частоти виникнення або тяжкості перебігу мігрені під час застосування КГК (можливі продромальні стани перед розвитком цереброваскулярних подій) може стати причиною негайного припинення застосування КГК. |
| Інші стани, пов'язані із небажаними реакціями з боку судин.                                                                             | Цукровий діабет, гіпергомоцистемія, вади клапанів серця, фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія та системний червоний вовчак.                                                                                     |

## Симптоми АТЕ

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

Симптомами порушення мозкового кровообігу можуть бути:

- раптове оніміння або слабкість м'язів обличчя, рук або ніг, особливо однієї сторони тіла;
- раптові труднощі при ходьбі, запаморочення, втрата рівноваги або порушення координації;
- раптова сплутаність свідомості, проблеми з мовленням чи розумінням мови;
- раптове порушення зору одного або обох очей, раптовий, сильний або тривалий головний біль без явної причини;
- відключення свідомості або непритомність з епілептичним нападом або без нього.

Транзиторний характер симптомів може свідчити про транзиторну ішемічну атаку.

Симптомами інфаркту міокарда можуть бути:

- біль, дискомфорт, тиск, відчуття тяжкості, здавлювання або переповнення у грудній клітці, руці або за грудниною;
- біль, що може іррадіювати у спину, щелепу, горло, руку, живіт;
- відчуття переповнення, розлади травлення та напад ядухи;
- пітливість, нудота, блювання або запаморочення;
- виражена слабкість, занепокоєння, задишка, прискорене або нерегулярне серцебиття.

## Пухлини

Деякі епідеміологічні дослідження показали, що довготривале застосування КОК (>5 років) може підвищити ризик раку шийки матки, проте це твердження все ще має суперечливий характер, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховували супутні фактори, наприклад статеву поведінку чи наявність папіломавірусної інфекції людини.

Метааналіз 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику ( $BP = 1,24$ ) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після припинення застосування КОК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення частоти раку молочної залози у жінок, які застосовують у даний час або нещодавно застосовували КОК, є незначним порівняно із загальним ризиком виникнення раку молочної залози. Результати цих досліджень не надають доказів існування причинного взаємозв'язку. Виявлене підвищення ризику може бути зумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК, так і біологічною дією КОК або поєднанням обох факторів. Відзначено, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які будь-коли приймали КОК, як правило, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не застосовував КОК.

У поодиноких випадках у жінок, які застосовують КОК, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки. В окремих випадках такі пухлини призводили до небезпечної для життя внутрішньочеревної кровотечі. У разі скарг на сильний біль у верхній частині живота, збільшення печінки або при ознаках внутрішньочеревної кровотечі у жінок, які приймають КОК, пухлина печінки має розглядатися у рамках диференційного діагнозу.

### *Гепатит С*

У ході клінічних досліджень за участю пацієнтів, які отримували терапію для лікування вірусного гепатиту С лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір з додаванням дасабувіру або без такого, підвищення рівня АЛТ у понад 5 разів вище ВМН спостерігалось значно частіше у жінок, які застосовували етинілестрадіолвмісні лікарські засоби, такі як КГК. Крім того, підвищення рівня АЛТ спостерігалось у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, під час терапії глекапревіром/пібрентасвіром.

Показник підвищеного рівня АЛТ у жінок, які приймали лікарські засоби, що містять естрогени, відмінні від етинілестрадіолу, такі як естрадіол, був подібним до показників у жінок, які не отримували жодних естрогенів; однак через обмежену кількість жінок, які приймають естрогени, відмінні від етинілестрадіолу, необхідно дотримуватися обережності при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір з додаванням дасабувіру або без такого, а також із комбінацією глекапревір/пібрентасвір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Інші стани*

Жінки з гіпертригліцеридемією або сімейним анамнезом цього захворювання при застосуванні КОК можуть мати підвищений ризик розвитку панкреатиту.

Хоча повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які застосовують КОК, клінічно значущі підвищення спостерігаються рідко. Однак, якщо під час прийому КОК розвивається стійка клінічно значуща артеріальна гіпертензія, лікар має відмінити КОК і розпочати лікування артеріальної гіпертензії. Якщо після антигіпертензивної терапії буде досягнутий нормальний рівень артеріального тиску, застосування КОК можна відновити, якщо це вважатиметься доцільним.

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань у період вагітності та при застосуванні КОК, однак їх взаємозв'язок із застосуванням КОК остаточно не доведено: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестаазом; утворення жовчних каменів;

порфірія; системний червоний вовчак; гемолітико-уремічний синдром; хорея Сиденгама; герпес вагітних; втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.

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

Гострі або хронічні порушення функції печінки можуть вимагати призупинення застосування КОК до нормалізації показників функції печінки. Рецидив холестатичної жовтяниці, що вперше розвинулась у період вагітності або попереднього застосування статевих стероїдів, вимагає припинення прийому КОК.

Також КОК можуть впливати на периферичну резистентність до інсуліну та толерантність до глюкози, однак на сьогодні немає даних щодо необхідності зміни терапевтичного режиму у пацієнок, хворих на цукровий діабет, які застосовують низькодозові КОК (містять < 0,05 мг етинілестрадіолу). Проте хворі на цукровий діабет під час застосування КОК повинні перебувати під ретельним наглядом, особливо на початку прийому препарату.

Під час застосування КОК відзначалися випадки погіршення ендокринної депресії, епілепсії, хвороби Крона та виразкового коліту.

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

Іноді може виникати хлоазма, особливо у жінок із наявністю в анамнезі хлоазми вагітних. Під час прийому КОК жінкам зі схильністю до появи хлоазм слід уникати перебування на сонці або дії ультрафіолетового випромінювання.

Естрогени можуть спричиняти затримку рідини, відповідно, пацієнтки із серцевими розладами чи порушенням функції нирок повинні перебувати під ретельним наглядом. Особливої уваги потребують хворі з термінальною стадією ниркової недостатності через можливість збільшення концентрації естрогену у плазмі крові після застосування препарату Клайра.

Одна таблетка препарату Клайра містить не більше 50 мг лактози. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, загальним дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

### *Медичний огляд/консультація*

Перед початком або відновленням прийому препарату Клайра слід зібрати повний анамнез (включаючи сімейний) та виключити можливість вагітності у пацієнтки. Необхідно виміряти артеріальний тиск та здійснити огляд пацієнтки з урахуванням протипоказань (див. розділ «Протипоказання») та застережень (див. розділ «Особливості застосування»). Слід звернути увагу жінки на інформацію щодо венозного та артеріального тромбозу, у тому числі на ризик, пов'язаний із застосуванням препарату Клайра, порівняно з таким при застосуванні інших КГК, інформацію щодо симптомів ВТЕ та АТЕ, відомих факторів ризику та дій, які необхідно здійснити при підозрі на тромбоз.

Жінка також повинна знати, що їй слід уважно прочитати інструкцію для медичного застосування лікарського засобу та дотримуватися вказаних у ньому рекомендацій. Частота і характер обстежень повинні базуватися на існуючих нормах медичної практики та враховувати

індивідуальні особливості кожної жінки.

Жінок слід проінформувати, що пероральні контрацептиви не захищають від ВІЛ-інфекції (СНІД) та інших венеричних захворювань.

### *Зниження ефективності*

Ефективність КОК може бути зниженою, наприклад, у разі пропуску прийому таблетки, що містить гормони (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), шлунково-кишкових розладів (див. розділ «Спосіб застосування та дози») під час застосування гормономісних таблеток або супутньої терапії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Контроль циклу*

При застосуванні всіх КОК можуть виникнути нерегулярні кровотечі (кров'янисті виділення або проривні кровотечі), особливо протягом перших місяців прийому.

Тому оцінка будь-яких нерегулярних кровотеч є важливою після адаптаційного періоду близько 3 циклів.

На основі даних, отриманих під час порівнювального клінічного дослідження зі щоденників пацієнок, кількість жінок, у яких спостерігались міжменструальні кровотечі протягом циклу на фоні застосування препарату Клайра, становила 10-18 %.

У жінок, які застосовують препарат Клайра, навіть якщо вони не вагітні, можлива аменорея. За даними щоденників пацієнок, близько 15 % циклів проходять з аменореєю.

Якщо препарат Клайра було застосовано відповідно до рекомендацій, описаних у розділі «Спосіб застосування та дози», малоймовірно, що жінка вагітна. Однак якщо перед першою відсутньою кровотечею відміни були порушення в рекомендованому прийомі препарату Клайра або якщо кровотечі відміни відсутні протягом двох циклів поспіль, перед продовженням застосування препарату Клайра необхідно виключити можливість вагітності.

У разі стійких нерегулярних кровотеч або якщо нерегулярні кровотечі спостерігаються у жінок, які мали раніше регулярний цикл, слід розглянути питання про можливість наявності негормональних причин та вжити необхідних діагностичних заходів для виключення онкологічної патології або вагітності. Діагностичні заходи можуть також включати кюретаж.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### *Вагітність*

Препарат не можна застосовувати у період вагітності.

Якщо жінка завагітніла під час прийому препарату Клайра, подальше застосування препарату слід припинити. Обширні епідеміологічні дослідження з комбінованими пероральними контрацептивами, що містять етинілестрадіол, не виявили ні підвищення ризику вад розвитку у дітей, матері яких застосовували КОК перед вагітністю, ні тератогенного ефекту при ненавмисному застосуванні КОК протягом вагітності. Дослідження на тваринах не виявили ризику репродуктивної токсичності (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

При відновленні застосування препарату Клайра слід враховувати підвищення ризику розвитку ВТЕ у післяпологовий період (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

### *Годування груддю*

Застосування КОК може впливати на лактацію, оскільки може знижуватися кількість та змінюватися склад молока. Отже, застосування КОК в основному не рекомендується, поки дитину ще годують груддю. Невелика кількість контрацептивних стероїдів та/або їх метаболітів може проникати у грудне молоко і негативно впливати на здоров'я дитини.

### *Фертильність*

Препарат Клайра показаний для запобігання вагітності. Інформацію щодо відновлення фертильності див. у розділі «Фармакодинаміка».

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

Не було встановлено впливу на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами у пацієнток, які застосовували препарат Клайра.

## ***Спосіб застосування та дози.***

### Спосіб застосування

Перорально.

### Як приймати препарат Клайра

Таблетки слід приймати у порядку, зазначеному на упаковці, щодня, приблизно у той самий час, запиваючи в разі потреби рідиною. Таблетки слід приймати безперервно. Приймати по 1 таблетці щодня протягом 28 днів поспіль. Кожну наступну упаковку слід розпочинати наступного дня після прийому останньої таблетки із попередньої упаковки. Кровотеча відміни зазвичай розпочинається під час прийому останніх таблеток з упаковки і може не закінчуватися на момент початку прийому таблеток з наступної упаковки. У деяких жінок кровотеча розпочинається вже після прийому перших таблеток з нової упаковки.

### Як розпочати прийом препарату Клайра

*Якщо жоден гормональний протизаплідний засіб не застосовували (у попередньому місяці)*

Прийом таблеток слід розпочинати у 1-й день природного циклу жінки (тобто перший день її менструальної кровотечі).

*При переході з іншого комбінованого гормонального контрацептиву для перорального застосування, вагінального кільця або трансдермального пластиру)*

Необхідно розпочати застосування препарату Клайра наступного дня після того, як прийняли останню таблетку, що містить гормони, попереднього КОК. У разі застосування вагінального

кільця або трансдермального пластиру необхідно розпочати прийом препарату Клайра у день видалення засобу.

*При переході з прогестагенового методу (перорального контрацептиву, що містить тільки прогестаген, ін'єкційного контрацептиву, імпланта) або внутрішньоматкової системи (ВМС) з прогестагеном)*

Жінка може перейти на застосування препарату Клайра з перорального контрацептиву, що містить тільки прогестаген, у будь-який день (з імплантата або ВМС – у день видалення, з ін'єкції – у день, у який має бути зроблена наступна ін'єкція), але в будь-якому разі у перші **9 днів** застосування препарату Клайра слід використовувати додаткові бар'єрні контрацептивні засоби.

*Після абортів у I триместрі вагітності.*

Можна одразу розпочати застосування препарату Клайра. Якщо прийом препарату розпочато, жінка не потребує застосування додаткових методів контрацепції.

*Після пологів або абортів у II триместрі вагітності.*

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

Рекомендовано розпочати прийом препарату на 21–28 день після пологів або абортів у II триместрі вагітності. При більш пізньому застосуванні жінці необхідно рекомендувати додаткові бар'єрні методи контрацепції протягом перших **9 днів** прийому препарату. Однак, якщо статевий акт уже відбувся, до початку застосування КОК необхідно виключити вагітність або дочекатися першого менструального періоду.

#### Прийом препарату Клайра за умови пропуску прийому таблеток

Пропущений прийом білих таблеток, що не містять гормонів, можна проігнорувати. Однак їх слід вилучити для запобігання ненавмисної пролонгації негормональної фази.

#### Подальші поради стосуються пропущених гормоновмісних таблеток

Якщо запізнення у прийомі чергової таблетки менше ніж 12 годин, протизаплідна дія препарату Клайра не знижується. Необхідно прийняти таблетку, як тільки жінка згадала про це. Наступну таблетку необхідно прийняти у звичний час.

Якщо запізнення у прийомі чергової таблетки становить більше 12 годин, контрацептивна надійність препарату може бути знижена. Жінка має прийняти пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо це буде означати прийом двох таблеток одночасно. У подальшому жінка продовжує прийом таблеток у звичайному режимі.

Залежно від дня циклу, в який була пропущена таблетка (див. таблицю нижче), можуть бути потрібні додаткові контрацептивні засоби (наприклад, такий бар'єрний метод як презерватив), які слід застосовувати відповідно до наведених нижче рекомендацій.

## Принципи застосування у разі пропущеної таблетки

| День  | Колір<br>Вміст естрадіолу<br>валерату/дієногесту                             | Рекомендації, яких необхідно дотримуватися у разі пропуску 1 таблетки (запізнення більш ніж 12 годин)                                                                                                        |
|-------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-2   | темно-жовтого кольору таблетки (3 мг естрадіолу валерату)                    | Прийняти пропущену таблетку негайно та наступну таблетку як зазвичай (навіть якщо це означає прийом двох таблеток одночасно).                                                                                |
| 3-7   | червоного кольору таблетки (2 мг естрадіолу валерату і 2 мг дієногесту)      | Продовжувати прийом таблеток як зазвичай.<br>Додаткові контрацептивні засоби <b>на наступні 9 днів.</b>                                                                                                      |
| 8-17  | світло-жовтого кольору таблетки (2 мг естрадіолу валерату і 3 мг дієногесту) |                                                                                                                                                                                                              |
| 18-24 | світло-жовтого кольору таблетки (2 мг естрадіолу валерату і 3 мг дієногесту) | Вилучити дану упаковку препарату та негайно розпочати з першої таблетки нової упаковки препарату.<br>Продовжувати прийом таблеток як зазвичай.<br>Додаткові контрацептивні засоби <b>на наступні 9 днів.</b> |
| 25-26 | темно-червоного кольору таблетки (1 мг естрадіолу валерату)                  | Прийняти пропущену таблетку негайно та наступну таблетку як зазвичай (навіть якщо це означає прийом двох таблеток одночасно).<br>Немає потреби у додаткових контрацептивних засобах.                         |
| 27-28 | білого кольору таблетки (плацебо)                                            | Вилучити пропущену таблетку та продовжувати прийом таблеток як зазвичай.<br>Немає потреби у додаткових контрацептивних засобах.                                                                              |

Не слід приймати в один день більше ніж 2 таблетки.

Якщо жінка забула розпочати прийом із нової упаковки або забула прийняти 1 або більше таблеток у **дні 3-9** прийому з поточної упаковки, існує ризик, що вона вже завагітніла (якщо впродовж 7 днів перед забутою таблеткою у неї були статеві контакти). Чим більше таблеток пропущено (особливо тих, що містять комбінацію з двох гормонів, у **дні 3-24**) і чим ближче вони до фази неактивних таблеток, тим більший ризик вагітності.

Якщо після пропуску прийому таблеток відсутня очікувана кровотеча відміни упродовж прийому останніх таблеток упаковки/початку нової упаковки, необхідно розглянути вірогідність вагітності.

### Рекомендації у разі наявності шлунково-кишкових порушень

У разі наявності тяжких розладів шлунково-кишкового тракту (наприклад блювання або діареї) адсорбція може бути не повною, тому є необхідність у застосуванні додаткових методів контрацепції.

Якщо блювання розпочалося упродовж 3-4 годин після прийому таблетки, що містить гормони, наступну таблетку слід прийняти якомога швидше. Нову таблетку необхідно за можливості прийняти протягом 12 годин після звичайного часу прийому. Якщо з моменту прийому останньої таблетки пройшло більше 12 годин, слід скористатися рекомендаціями щодо пропуску таблеток, зазначеними вище в даному розділі «Прийом препарату Клайра за умови

пропуску прийому таблеток». Якщо жінка не хоче змінювати свою звичайну схему застосування препарату, вона має прийняти таблетку(и) з іншої упаковки.

#### *Додаткова інформація щодо окремих груп пацієнтів*

*Пацієнти літнього віку.* Лікарський засіб Клайра не показаний до застосування після настання менопаузи.

*Пацієнти з печінковою недостатністю.* Лікарський засіб Клайра протипоказаний жінкам із захворюваннями печінки тяжкого ступеня (див. також розділ «Протипоказання»).

*Пацієнти з нирковою недостатністю.* Застосування лікарського засобу Клайра пацієнткам із порушеннями функції нирок спеціально не вивчали.

#### *Діти.*

Дані щодо застосування препарату дітям (віком до 18 років) відсутні.

#### ***Передозування.***

Немає повідомлень про серйозні наслідки передозування препарату Клайра.

Симптоми, що можуть спостерігатися у разі передозування таблеток, які містять гормони: нудота, блювання, у молодих дівчат – незначна вагінальна кровотеча. Немає специфічних антидотів, а подальше лікування повинно бути симптоматичним.

#### ***Побічні реакції.***

Найбільш частими побічними реакціями, що спостерігалися при застосуванні препарату Клайра як орального контрацептиву або як терапії тяжких менструальних кровотеч у жінок без органічної патології, яким призначили пероральну контрацепцію, були акне, дискомфорт у молочних залозах, головний біль, міжменструальні кровотечі, нудота і збільшення маси тіла.

Серйозними побічними реакціями є артеріальна та венозна тромбоемболія, що описані у розділі «Особливості застосування».

У таблиці 4 наведено побічні реакції відповідно до класифікації «Система. Орган. Клас» MedDRA (MedDRA SOCs). Найбільш прийнятний термін MedDRA (версія 12.0) використовується для опису окремої побічної реакції. Синоніми або супутні стани не перераховуються, проте повинні також братися до уваги. Частота встановлена за даними клінічних досліджень. Інформація про побічні реакції була отримана під час п'яти клінічних досліджень фази III (N=2 266 жінок, які отримували препарат Клайра як оральний контрацептив, N=264 жінки з ТМК без органічної патології, які обирали пероральні контрацептиви) і стосувалася випадків, що мають потенційний причинний зв'язок із застосуванням препарату Клайра. Всі побічні реакції з частотою «поодинокі» відмічалися у однієї або двох пацієнток, що еквівалентно <0,1 %. N=2530 жінок (100 %).

Таблиця 4

| Система Орган Клас                                    | Часті<br>( <sup>3</sup> 1/100 до <1/10)  | Нечасті<br>( <sup>3</sup> 1/1000 до <1/100)                                                                                                         | Поодинокі<br>( <sup>3</sup> 1/10000 до <1/1000)                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Інфекції та інвазії                                   |                                          | Грибкова інфекція, вульвовагінальна грибкова інфекція <sup>1</sup> , вагінальна інфекція                                                            | Кандидоз, герпетичне ураження ротової порожнини, інфекційні захворювання органів таза, підозра на синдром гістоплазмозу очей, лишай різнобарвний, інфекції сечовивідних шляхів, бактеріальний вагініт |
| Розлади харчування та порушення обміну речовин        |                                          | Посилення апетиту                                                                                                                                   | Затримка рідини, гіпертригліцеридемія                                                                                                                                                                 |
| Розлади з боку психіки                                |                                          | Депресія/депресивний настрій, емоційні розлади <sup>2</sup> , безсоння, зниження лібідо <sup>3</sup> , психічні розлади, зміни настрою <sup>4</sup> | Агресія, тривожність, дисфорія, посилення лібідо, нервозність, нічні кошмари, неспокій, розлади сну, стрес                                                                                            |
| З боку нервової системи                               | Головний біль <sup>5</sup>               | Запаморочення, мігрень <sup>6</sup>                                                                                                                 | Розлади уваги, парестезія, вертиго                                                                                                                                                                    |
| З боку органів зору                                   |                                          |                                                                                                                                                     | Непереносимість контактних лінз, сухість очей, припухлість очей                                                                                                                                       |
| З боку серця                                          |                                          |                                                                                                                                                     | Інфаркт міокарда, прискорене серцебиття                                                                                                                                                               |
| З боку судин                                          |                                          | Припливи крові, артеріальна гіпертензія                                                                                                             | Кровотеча з варикозно розширених вен, венозна тромбоемболія, артеріальна тромбоемболія, гіпотензія, тромбофлебіт поверхневих вен, болісність по ходу вен                                              |
| З боку шлунково-кишкового тракту                      | Абдомінальний біль <sup>7</sup> , нудота | Діарея, блювання                                                                                                                                    | Запор, сухість у роті, диспепсія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба                                                                                                                                |
| З боку печінки та жовчо-вивідних шляхів               |                                          | Збільшення рівня печінкових ферментів <sup>8</sup>                                                                                                  | Фокальна нодулярна гіперплазія печінки, хронічний холецистит                                                                                                                                          |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини                 | Акне <sup>9</sup>                        | Алопеція, гіпергідроз, свербіж <sup>10</sup> , висип <sup>11</sup>                                                                                  | Алергічні шкірні реакції <sup>12</sup> , хлоазма, дерматит, гірсутизм, гіпертрихоз, нейродерматит, порушення пігментації, себорея, захворювання шкіри <sup>13</sup>                                   |
| З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини |                                          | М'язові спазми                                                                                                                                      | Біль у спині, болісні відчуття в ділянці щелеп, відчуття важкості                                                                                                                                     |
| З боку нирок та сечовидільної системи                 |                                          |                                                                                                                                                     | Біль по ходу сечовивідних шляхів                                                                                                                                                                      |

|                                                        |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| З боку репродуктивної системи та молочних залоз        | Аменорея, відчуття дискомфорту в молочних залозах <sup>14</sup> , дисменорея, міжменструальні кровотечі (метрорагія) <sup>15</sup> | Збільшення розмірів молочних залоз <sup>16</sup> , об'ємні утворення у молочних залозах, дисплазія шийки матки, дисфункціональна маткова кровотеча, диспареунія, фіброзно-кістозна мастопатія, менорагія, розлади менструального циклу, кісти яєчників, біль в ділянці малого таза, передменструальний синдром, лейоміома матки, спастичні скорочення матки, маткові/вагінальні кровотечі, у тому числі кровомазання <sup>17</sup> , вагінальні виділення, вульвовагінальна сухість | Аномальні кровотечі відміни, доброякісні новоутворення молочних залоз, рак молочних залоз <i>in situ</i> , кісти молочних залоз, виділення з молочних залоз, поліпи шийки матки, еритема шийки матки, кровотечі під час статевого акту, галакторея, генітальні виділення, гіпоменорея, затримка менструації, розрив кісти яєчника, неприємний вагінальний запах, відчуття печіння у вульвовагінальній ділянці, відчуття дискомфорту у вульвовагінальній ділянці |
| З боку кровотворної та лімфатичної систем              |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Лімфаденопатія                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Астма, задишка, носові кровотечі                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Загальні розлади                                       |                                                                                                                                    | Слабкість, дратівливість, набряк <sup>18</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Біль у грудній клітці, дискомфорт, гіпертермія                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Дослідження                                            | Збільшення маси тіла                                                                                                               | Зменшення маси тіла, зміни артеріального тиску <sup>19</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Відхилення від норми показників мазка з шийки матки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

<sup>1</sup> в тому числі вульвовагінальний кандидоз та грибкове ураження шийки матки

<sup>2</sup> в тому числі плач та афективна лабільність

<sup>3</sup> в тому числі втрата лібідо

<sup>4</sup> в тому числі зміни настрою та лабільність настрою

<sup>5</sup> в тому числі головний біль напруги та синусовий головний біль

<sup>6</sup> в тому числі мігрень з аурую та без аури

<sup>7</sup> в тому числі здуття живота, біль у верхній та нижній ділянках живота

<sup>8</sup> в тому числі підвищення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та гаммаглутамілтрансферази

<sup>9</sup> в тому числі пустульозне акне

<sup>10</sup> в тому числі свербіж генералізованого характеру та висип, що супроводжується свербіжем

<sup>11</sup> в тому числі макульозний висип

<sup>12</sup> в тому числі алергічний дерматит та кропив'янка

<sup>13</sup> в тому числі відчуття стягненості шкіри

<sup>14</sup> в тому числі болісність та напруження молочних залоз, захворювання та болісність соска

<sup>15</sup> в тому числі нерегулярні менструації

<sup>16</sup> в тому числі набухання молочних залоз

<sup>17</sup> в тому числі вагінальні, генітальні та маткові кровотечі

<sup>18</sup> в тому числі периферичний набряк

<sup>19</sup> в тому числі підвищення та зниження артеріального тиску

–

### Опис окремих побічних реакцій

У жінок, які застосовують КГК, спостерігався підвищений ризик артеріальної та венозної тромбоемболії та тромбоемболічних явищ, включаючи інфаркт міокарда, інсульт, транзиторну ішемічну атаку, венозну тромбоемболію та ТЕЛА, що детально описано у розділі «Особливості застосування».

Узагальнені відомості щодо частоти випадків аменореї та міжменструальних кровотеч розраховані за даними зі щоденників пацієнток та представлені в розділі «Особливості застосування», підрозділ «Контроль циклу».

Нижчезазначені серйозні побічні реакції спостерігалися у жінок, які застосовують КОК. Вони також були описані у розділі «Особливості застосування».

### Пухлини

- Частота діагностики раку молочної залози дещо підвищена у жінок, які застосовують КОК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком від 40 років зустрічається рідко, збільшення частоти раку молочної залози є незначним порівняно із загальним ризиком виникнення раку молочної залози. Взаємозв'язок із застосуванням КОК невідомий. Дивись також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування».
- Пухлини печінки.

### Інші стани:

- вузликова еритема, поліморфна еритема;
- секреція з молочних залоз;
- артеріальна гіпертензія;
- виникнення або загострення захворювань, зв'язок яких з прийомом КОК остаточно не доведено: хвороба Крона, виразковий коліт, епілепсія, мігрень, міома матки, порфірія, системний червоний вовчак, герпес вагітних, хорея Сиденгама, гемолітико-уремічний синдром, холестатична жовтяниця;
- у жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку;
- гострі або хронічні порушення функції печінки можуть потребувати призупинення

- прийому КОК до нормалізації показників функції печінки;
- хлоазма;
- гіперчутливість (включаючи такі симптоми, як висип, кропив'янка).

### *Взаємодії*

Результатом взаємодії інших лікарських засобів (індукторів ферментів) з оральними контрацептивами можуть бути проривні кровотечі та/або контрацептивні невдачі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

-

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження є дуже важливими. Це дає можливість здійснювати контроль співвідношення користь/ризик для лікарських засобів. Медичні працівники повинні повідомляти про підозрювані побічні реакції.

### **Термін придатності.**

5 років.

### **Умови зберігання.**

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

### **Упаковка.**

По 28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою (2 темно-жовтого кольору таблетки, 5 червоного кольору таблеток, 17 світло-жовтого кольору таблеток, 2 темно-червоного кольору таблетки, 2 білого кольору таблетки плацебо) у блістері, по 1 блістеру в картонному гаманці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.**

Байер Ваймар ГмбХ і Ко. КГ.

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Доберайнерштрассе 20, 99427 Ваймар, Німеччина.