

## **Состав**

*действующие вещества:* estradiol valerate, dienogest;

каждая календарная упаковка (28 таблеток, покрытых оболочкой) содержит

2 темно-желтого цвета таблетки, каждая из которых содержит 3 мг эстрадиола валерат;

5 красного цвета таблеток, каждая из которых содержит 2 мг эстрадиола валерат и 2 мг диеногеста;

17 светло-желтого цвета таблеток, каждая из которых содержит 2 мг эстрадиола валерат и 3 мг диеногеста;

2 темно-красного цвета таблетки, каждая из которых содержит 1 мг эстрадиола валерат;

2 белого цвета таблетки плацебо;

*вспомогательные вещества:* лактоза, крахмал кукурузный, повидон, магния стеарат, гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E172) или железа оксид красный (E172);

*плацебо:* лактоза, крахмал кукурузный, повидон, магния стеарат, гипромеллоза, тальк, титана диоксид (E 171).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, темно-желтого, темно-красного, светло-желтого, красного и белого цвета, с одной стороны которых вытеснены буквы «DD», «DJ», «DH», «DN» или «DT» соответственно в правильном шестиугольнике.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половой сферы. Гормональные контрацептивы для системного применения. Код АТХ G03A B08.

## **Фармакодинамика**

В клинических исследованиях, проводившихся с препаратом Клайра в Европейском Союзе и в США/Канаде, были определены следующие индексы Перля:

Индекс Перля (возраст пациентки 18-50 лет):

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

Ошибки со стороны пациенток и ненадежность метода: 0,79 (верхняя граница 95% ДИ 1,23).

Индекс Перля (возраст пациентки 18-35 лет):

ненадежность метода: 0,51 (верхняя граница 95% ДИ 0,97).

Ошибки со стороны пациенток и ненадежность метода: 1,01 (верхняя граница 95% ДИ 1,59).

Контрацептивное действие комбинированных оральных контрацептивов (КОК) основывается на взаимодействии различных факторов, важнейшими из которых является подавление овуляции, изменения цервикальных выделений и изменения эндометрия.

Программу лечения с помощью препарата Клайра (постепенное снижение дозы эстрогена и постепенное повышение дозы прогестагена) можно применять для лечения тяжелых менструальных кровотечений (ТМК) у женщин без органической патологии, которые иногда называют дисфункциональными маточными кровотечениями (ДМК).

Было проведено два многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследования с подобным дизайном для изучения эффективности и безопасности применения препарата Клайра у женщин с симптомами ДМК готовы применять пероральные средства контрацепции. Всего в группу, в которой применялся препарат Клайра, были отобраны случайным методом 269 женщин, а плацебо-группы - 152 женщины.

Через 6 месяцев терапии отмечено снижение среднего количества потерянной во время менструации крови на 88% (с 142 мл до 17 мл) в группе применения препарата Клайра и на 24% (с 154 мл до 117 мл) в плацебо-группе.

Количество женщин, у которых полностью исчезли симптомы ДМК через 6 месяцев терапии в группе применения препарата Клайра составляла 29% и 2% в группе плацебо.

Эстрогеном, содержащийся в препарате Клайра, является эстрадиола валерат, эфир 17-бета-эстрадиола, естественного гормона человека (1 мг эстрадиола валерат соответствует 0,76 мг 17-бета-эстрадиола). Этот эстроген отличается от таких эстрогенов, как этинилэстрадиол или его предшественник - местранол, входящих в состав других КОК, отсутствием этинильной группы в положении 17-альфа.

Диеногест является производным нортестостерона, характеризующееся отсутствием андрогенной активности и наличием антиандрогенного действия, равный примерно одной трети действия ципротерона ацетата. Диеногест связывается с рецепторами прогестерона в матке женщины, проявляя при этом лишь 10% относительной родства с прогестероном. Несмотря на низкое сродство с рецепторами прогестерона, диеногест демонстрирует мощный прогестагенных эффект *in vivo*. Диеногест не проявляет существенных андрогенных, минералокортикоидных или глюкокортикоидных свойств *in vivo*.

По данным гистологического исследования эндометрия, которое проводилось в подгруппе женщин ( $n = 218$ ) в клиническом исследовании после 20 циклов лечения, никаких отклонений от нормы не выявлено.

## **Фармакокинетика**

### **Диеногест**

*Абсорбция.* При пероральном применении диеногест быстро и почти полностью абсорбируется. После приема таблетки препарата Клайра, содержащий 2 мг эстрадиола валерат + 3 мг диеногеста, максимальная концентрация в сыворотке крови, что составляет 90,5 нг/мл, достигается примерно через 1 час.

Биодоступность составляет около 91%. Фармакокинетика диеногеста при применении в дозах от 1 до 8 мг является дозозависимым. Сопутствующий прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на скорость и степень адсорбции диеногеста.

*Распределение.* Довольно значительная часть циркулирующего диеногеста (10%) находится в свободной форме, а около 90% - неспецифически связаны с альбумином. Диеногест не связывается со специфическими транспортными белками - глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и глобулином, связывающим кортикостероиды (ГОК). После введения 85 мкг 3Н-диеногеста объем распределения диеногеста в равновесном состоянии ( $V_d, ss$ ) составляет 46 л.

*Метаболизм.* Диеногест почти полностью метаболизируется известными путями метаболизма стероидных гормонов (гидроксилирования, конъюгация), в

основном с помощью СУРЗА4. Неактивные метаболиты достаточно быстро выводятся из плазмы крови, что приводит к тому, что диеногест как основная фракция в плазме крови обуславливает около 50% циркулирующих производных соединений диеногеста. Общий клиренс после введения 3Н-диеногеста составляет 5,1 л/час.

*Вывод.* Период полувыведения диеногеста из плазмы крови - около 11 часов. Диеногест очень активно метаболизируется и только 1% действующего вещества выводится в неизмененном виде. После перорального применения диеногеста в дозе 0,1 мг/кг препарат выводится почками и через кишечник в соотношении примерно 3: 1. При пероральном приеме 42% дозы выводится в течение первых 24 часов, а 63% - в течение 6 дней путем почечной экскреции. Через 6 дней с мочой и калом выводится целом 86% дозы.

*Равновесное состояние.* Фармакокинетика диеногеста не зависит от уровня ГСПГ. Равновесная концентрация диеногеста достигается после 3 дней применения в одинаковой дозе 3 мг диеногеста в сочетании с 2 мг эстрадиола валерат. Минимальная, максимальная и средняя концентрации диеногеста в сыворотке крови в равновесном состоянии составляют 11,8 нг/мл, 82,9 нг/мл и 33,7 нг/мл соответственно. Средний коэффициент накопления, учитывая данные АUC (0-24 ч), составляет 1,24.

### **Эстрадиола валерат**

*Абсорбция.* При пероральном применении эстрадиола валерат полностью абсорбируется. Расщепление на эстрадиол и валерьяновую кислоту происходит во время всасывания в слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта или в течение первого прохождения через печень. В результате образуются эстрадиол и его метаболиты: эстрон и эстриол. После однократного приема таблетки, содержащей 3 мг эстрадиола валерат, в 1-й день максимальная концентрация эстрадиола в сыворотке крови, составляет 70,6 пг/мл, достигается через 1,5-12 часов.

*Метаболизм.* Валериановая кислота очень быстро метаболизируется. После приема около 3% дозы непосредственно доступны в виде эстрадиола. Эстрадиол испытывает экстенсивного эффекта первого прохождения через печень и значительная часть принятой дозы метаболизируется еще в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Вместе с пресистемным метаболизмом в печени около 95% пероральной дозы метаболизируется перед поступлением в системной циркуляции. Основные метаболиты - эстрон, эстрона сульфат и эстрона глюкуронид.

*Распределение.* В сыворотке 38% эстрадиола связано с ГСПГ, 60% - с альбумином; а 2-3% циркулируют в неизмененном виде. Эстрадиол может привести (в зависимости от дозы) незначительное повышение уровня ГСПГ в сыворотке крови. На 21-й день курса лечения показатель ГСПГ составил почти 148% от базового показателя, а на 28-й день этот показатель снизился примерно до 141% от исходных значений (конец периода применения плацебо). После введения кажущийся объем распределения равен примерно 1,2 л/кг.

*Вывод.* Период полувыведения из плазмы эстрадиола составляет около 90 минут. Однако при пероральном применении ситуация несколько отличается. Из-за большого количества циркулирующих сульфатов и глюкуронидов эстрогена и желудочно-печеночную рециркуляцию конечный период полувыведения эстрадиола при пероральном применении является комплексным параметром, который зависит от всех упомянутых процессов и составляет от 13 до 20 часов. Эстрадиол и его метаболиты в основном выводятся с мочой, около 10% выделяются с калом.

*Равновесное состояние.* На фармакокинетику эстрадиола влияет уровень ГСПГ. У молодых женщин измеряемая концентрация эстрадиола в плазме крови состоит из эндогенного эстрадиола и эстрадиола, поступившего в организм с препаратом Клайра. В течение этапа применения таблеток, содержащих 2 мг эстрадиола валерат + 3 мг диеногеста, максимальная и средняя концентрация эстрадиола в сыворотке крови в равновесном состоянии составляли соответственно 66,0 пг/мл и 51,6 пг/мл. на протяжении всего 28-дневного цикла поддерживались постоянные минимальные концентрации эстрадиола в диапазоне от 28,7 пг/мл до 64,7 пг/мл.

#### *Особые категории пациентов*

Фармакокинетика препарата Клайра не изучалась у пациентов с нарушением функции печени или почек.

#### *Доклинические данные по безопасности*

Доклинические данные, полученные по результатам традиционных исследований токсичности, генотоксичности и репродуктивной токсичности при многократном применении препарата указывают на отсутствие специфического риска для человека. В исследовании канцерогенного потенциала с применением диеногеста у животных не отмечено увеличение опухолей. Однако известно, что благодаря своей гормональной активности половых стероидные гормоны могут способствовать росту определенных гормонозависимых тканей и опухолей.

## **Показания**

Пероральная контрацепция.

Лечение тяжелых менструальных кровотечений у женщин без органической патологии, которым назначили пероральную контрацепцию.

## **Противопоказания**

Не следует применять КГК при наличии любого из состояний, указанных ниже. Если любой из них развился впервые за применения КГК, необходимо немедленно прекратить прием препарата.

*Наличие или риск развития венозной тромбоземболии (ВТЭ):*

- наличие венозной тромбоземболии в настоящее время (во время терапии антикоагулянтами) или в анамнезе (например тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА));
- известна наследственная или приобретенная склонность к венозной тромбоземболии, такая как резистентность к активированному протеину С (в том числе мутация фактора V Лейдена), дефицит антитромбина-III, дефицит протеина С, дефицит протеина S;
- большие оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией (см. раздел «Особенности применения»);
- высокий риск венозной тромбоземболии из-за наличия множественных факторов риска (см. раздел «Особенности применения»).

*Наличие или риск развития артериальной тромбоземболии (АТЕ):*

- артериальная тромбоземболия: наличие артериальной тромбоземболии в анамнезе (например инфаркта миокарда) или наличие продромальных симптомов (например стенокардии);
- нарушения мозгового кровообращения: инсульт в анамнезе, наличие продромальных симптомов (например транзиторной ишемической атаки (ТИА));
- известна наследственная или приобретенная склонность к артериальной тромбоземболии, такая как гипергомоцистеинемия и антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипинам, волчаночный антикоагулянт);
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе;
- высокий риск артериальной тромбоземболии из-за наличия множественных факторов риска (см. раздел «Особенности применения») или из-за наличия одного серьезного фактора риска, такого как:

- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- тяжелая дислипотеинемия;
- Тяжелое заболевание печени в анамнезе, пока показатели функции печени не вернулись в пределы нормы.
- Доброкачественная или злокачественная опухоль печени в настоящее время или в прошлом.
- Или предполагаемые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочных желез), зависящие от половых гормонов.
- Вагинальное кровотечение неясной этиологии.
- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из компонентов препарата.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Следует ознакомиться с информацией о лекарственном средстве, применяемом одновременно, для выявления потенциальных взаимодействий.

Исследование взаимодействий проводилось только с участием взрослых пациенток.

Информацию о следующих видах взаимодействий взяты из публикаций по КОК целом или по результатам клинических исследований препарата Клайра.

*Влияние других лекарственных средств на препарат Клайра.*

Вследствие взаимодействия с другими лекарственными средствами могут возникать прорывные кровотечения и/или снижение эффективности гормонального контрацептива.

*Терапия.*

Индукция ферментов может наблюдаться уже через несколько дней лечения. Максимальное индуцирование ферментов наблюдается обычно только через несколько недель, однако может сохраняться в течение 4 недель или более после прекращения терапии соответствующим лекарственным препаратом.

*Краткосрочная терапия.*

При кратковременном лечении лекарственными средствами, которые индуцируют ферменты, женщина имеет дополнительно к КОК применять барьерный метод или другой метод контрацепции.

Барьерный метод контрацепции следует применять в течение всего периода совместной терапии и в течение 28 дней после ее прекращения. Если терапия выходит за пределы периода применения активных таблеток КОК, то таблетки плацебо не следует применять, а немедленно начать прием с последующей упаковки КОК.

### *Долгосрочная терапия*

Женщинам, которым необходимо получать долгосрочную терапию средствами, которые индуцируют печеночные ферменты, рекомендуется применять другой надежный негормональный метод контрацепции.

Лекарственные средства, увеличивающие клиренс КОК (снижение эффективности КОК путем индукции ферментов): барбитураты, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин; препараты для лечения ВИЧ, в частности ритонавир, невирапин и эфавиренз; и, возможно, также фельбамат, гризеофульвин, окскарбазепин, топирамат и лекарственные средства, содержащие зверобой (*Hypericum perforatum*).

В ходе клинического исследования рифампицин как мощный индуктор цитохрома P450 CYP 3A4 вызывал существенное снижение равновесных концентраций и системного воздействия диеногеста и эстрадиола. Системная экспозиция диеногеста и эстрадиола в равновесном состоянии, определенная по AUC (0-24 часа) уменьшалась на 83% и 44% соответственно.

### *Лекарственные средства с переменным воздействием на клиренс КОК*

Одновременное применение КОК, большого количества комбинаций ингибиторов протеазы ВИЧ и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, включая комбинации с ингибиторами вируса гепатита С (ВГС), может вызвать повышение или снижение концентрации в плазме крови эстрогена или прогестина. Совокупное влияние этих изменений может быть клинически значимым в некоторых случаях.

Поэтому следует ознакомиться с информацией по применению сопутствующих ВИЧ/ВГС лекарственных средств для выявления потенциальных взаимодействий и каких-либо рекомендаций. При наличии сомнений женщина имеет применять дополнительный барьерный метод контрацепции при терапии ингибиторами протеазы или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

### *Лекарственные средства, уменьшающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов)*

Диеногест является субстратом цитохрома CYP3A4.

Клиническое значение потенциальных взаимодействий с ингибиторами ферментов неизвестно.

Одновременное применение сильных ингибиторов СYP3A4 может привести к повышению концентрации в плазме крови эстрогена или прогестина, или обоих компонентов.

Одновременное применение кетоконазола, мощного ингибитора СYP3A4, приводило к увеличению показателей AUC (0-24 часа) в равновесном состоянии для диеногеста в 2,9 раза и для эстрадиола в 1,6 раза.

При одновременном применении эритромицина, который является умеренным ингибитором, наблюдалось увеличение показателей AUC (0-24 часа) в равновесном состоянии для диеногеста и эстрадиола в 1,6 и 1,3 раза соответственно. Клиническое значение указанных взаимодействий неизвестно.

#### *Влияние Клайра на другие лекарственные средства*

Пероральные гормональные контрацептивы могут влиять на метаболизм других препаратов. Соответственно, плазменные и тканевые концентрации могут увеличиваться (например, в циклоспорина) или уменьшаться (например, в ламотриджина).

Не отмечено влияния на фармакокинетику нифедипина при одновременном применении с 2 мг диеногеста и 0,03 мг этинилэстрадиола, подтверждает результаты исследований *in vitro*, согласно которым подавления СYP-ферментов препаратом Клайра при приеме в терапевтических дозах маловероятно.

#### *Другие виды взаимодействий*

##### *Лабораторные анализы*

Применение контрацептивных стероидов может повлиять на результаты некоторых лабораторных тестов, в том числе на биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, на показатели содержания в плазме крови белков (носителей), таких как глобулин, связывающий половые гормоны, фракции липидов/липопротеинов, параметры углеводного обмена, а также коагуляции и фибринолиза. Обычно такие изменения находятся в пределах лабораторных норм.

#### **Особенности применения**

Решение о назначении препарата Клайра следует принимать с учетом индивидуальных факторов риска, в том числе факторов риска развития венозной

тромбоэмболии (ВТЭ), а также риска ВТЭ, связанного с приемом препарата Клайра по сравнению с другими комбинированными гормональными контрацептивами (КГК) (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### *Предупреждение*

При наличии любого из указанных ниже состояний или факторов риска необходимо обсудить с женщиной целесообразность применения препарата Клайра.

При обострении или возникновении впервые любого из указанных ниже состояний или факторов риска женщина должна обязательно обратиться к врачу. После этого врач принимает решение о необходимости отмены препарата Клайра.

В случае подозреваемого или подтвержденной ВТЭ или АТЕ следует прекратить применение КГК. Если начата антикоагулянтная терапия, следует обеспечить альтернативную адекватную контрацепцию через тератогенное влияние антикоагулянтов (кумарины).

Нижеприведенные предостережения и меры предосторожности при применении основываются на клинических и эпидемиологических данных о КОК, содержащих этинилэстрадиол.

### *Нарушение кровообращения*

#### **Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ)**

Применение любых КГК повышает риск развития ВТЭ у женщин, их принимают, по сравнению с теми, кто их получает. Препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциированные с низким риском развития ВТЭ. Ограниченные данные указывают на то, что при применении лекарственного средства Клайра риск развития ВТЭ может быть сопоставимым. Решение о применении любого другого препарата (такого, как лекарственное средство Клайра), кроме препарата с низким риском развития ВТЭ, следует принимать только после обсуждения с женщиной. Следует убедиться, что она осознает риск развития ВТЭ, ассоциированный с применением КГК, степень влияния имеющихся у нее факторов риска и тот факт, что риск ВТЭ является самым высоким в течение первого года применения. По некоторым данным риск ВТЭ может возрастать при восстановлении применения КГК после перерыва в 4 недели или дольше.

У 2 из 10000 женщин, которые не применяют КГК и не являются беременными, развивается ВТЭ в течение 1 года. Однако для каждой женщины риск может быть значительно выше в зависимости от имеющихся у нее факторов риска (см. Ниже).

По данным эпидемиологических исследований с участием женщин, которые применяют низкодозированные (<50 мкг этинилэстрадиола) КГК, известно, что из 10000 женщин в 6-12 человек развивается ВТЭ в течение одного года.

Предполагается, что из 10000 женщин, применяющих КГК, содержащие левоноргестрел, примерно в 61 развивается ВТЭ в течение одного года.

1 В среднем 5-7 случаев на 10000 женщина-лет, на основе расчета относительного риска при применении КГК, содержащие левоноргестрел, по сравнению с таковым у женщин, которые не получают КГК (около 2,3-3,6 случае).

Ограниченные данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что риск ВТЭ при применении лекарственного средства Клайра может быть подобным таковому при применении других КГК, содержащих левоноргестрел.

Количество случаев ВТЭ за год была меньше, чем ожидают в течение беременности или в послеродовой период.

ВТЭ может иметь летальный исход в 1-2% случаев.

Очень редко сообщалось о возникновении тромбоза других кровеносных сосудов, например артерий и вен печени, почек, мезентериальных сосудов, венах и артериях сетчатки, у женщин, которые применяют КГК.

### **Факторы риска развития ВТЭ**

Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений у женщин, применяющих КГК, может быть значительно выше при наличии дополнительных факторов риска, особенно множественных (см. таблицу 1).

Применение препарата Клайра противопоказано женщинам с множественными факторами риска, что может повысить риск развития венозного тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). Если женщина имеет более одного фактора риска, рост риска может быть больше, чем сумма рисков, ассоциированных с каждым отдельным фактором, поэтому следует принимать во внимание общий риск развития ВТЭ. Если соотношение польза/риск является неблагоприятным, не следует назначать КГК (см. Раздел «Противопоказания»).

Таблица 1

Фактор риска	Примечание
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м <sup>2</sup> ).	Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела. Особенно требует внимания при наличии других факторов риска.
<p>Длительная иммобилизация, большое оперативное вмешательство, любая операция на нижних конечностях или органах таза, нейрохирургические вмешательства или обширная травма.</p> <p><i>Примечание:</i> временная иммобилизация, в том числе перелеты &gt;4 часов, также могут быть фактором риска развития ВТЭ, особенно у женщин с другими факторами риска.</p>	<p>В таких ситуациях рекомендуется прекратить применение препарата (в случае планового оперативного вмешательства не менее чем за 4 недели) и не возобновлять применение ранее чем через 2 недели после полного восстановления двигательной активности. Во избежание нежелательной беременности следует применять другие методы контрацепции.</p> <p>Следует рассмотреть целесообразность антитромботической терапии, если применение препарата Клайра не было прекращено предварительно.</p>

Семейный анамнез (венозная тромбоэмболия у кого из родственников или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например до 50 лет).	В случае подозрения на наследственную предрасположенность перед применением любых КГК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом.
В случае подозрения на наследственную предрасположенность перед применением любых КГК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом.	Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.
Возраст.	Особенно в возрасте более 35 лет.

Нет единого мнения относительно возможного влияния варикоза вен и поверхностного тромбофлебита на наступление или развитие венозного тромбоза.

Необходимо обратить внимание на повышенный риск развития тромбоэмболии во время беременности и в послеродовой период, особенно в течение 6 недель после родов (информацию о беременности и лактации см. в разделе «Применение в период беременности или кормления грудью»).

### **Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)**

Женщинам следует посоветовать в случае появления нижеуказанных симптомов немедленно обратиться к врачу и сообщить о том, что они применяют КГК.

*Симптомы ТГВ могут включать:*

- односторонний отек бедра, голени и/или стопы или отек вдоль вены;
- боль или повышенную чувствительность в ноге, может ощущаться только во время стояния или ходьбы;

- усиленное ощущение тепла в больной ноге, покраснение или изменения цвета кожи нижней конечности.

*Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) могут включать:*

- внезапную одышку непонятного происхождения или учащенное дыхание;
- внезапный кашель, может сопровождаться кровохарканьем;
- острая боль в грудной клетке;
- головокружение;
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

Некоторые из этих симптомов (например одышка, кашель) не являются специфическими и могут быть неверно интерпретированы как заболевания, встречающиеся чаще или менее серьезные (например инфекции дыхательных путей).

Другие признаки окклюзии сосуда могут включать внезапная боль, отек, незначительное посинения конечности.

При окклюзии сосудов глаза симптоматикой возможна нечеткость зрения, не сопровождается болевыми ощущениями и может прогрессировать до потери зрения. Иногда потеря зрения развивается почти мгновенно.

### **Риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЭ)**

По данным эпидемиологических исследований применения каких-либо КГК ассоциируется с повышенным риском АТЭ (инфаркт миокарда) или цереброваскулярные событий (транзиторная ишемическая атака, инсульт). Артериальные тромбоэмболические явления могут иметь летальный исход.

### **Факторы риска развития АТЭ**

При применении КГК риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или цереброваскулярных событий возрастает у женщин с факторами риска (см. Таблицу 2). Применение препарата Клайра противопоказано, если женщины имеют один серьезный или множественные факторы риска развития АТЭ, которые могут повысить риск развития артериального тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). Если женщина имеет более одного фактора риска, рост риска может быть больше, чем сумма рисков, ассоциированных с каждым отдельным фактором, поэтому следует принимать во внимание общий риск. Если соотношение польза/риск является неблагоприятными, не следует назначать КГК (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица 2

**Факторы риска развития АТЭ**

Фактор риска	Примечание
Увеличение возраста.	Особенно в возрасте более 35 лет.
Курение.	Женщинам, которые применяют КГК, рекомендуется воздерживаться от курения. Женщинам в возрасте от 35 лет, которые продолжают курить, настоятельно рекомендуется применять другой метод контрацепции.
Артериальная гипертензия.	
Ожирение (индекс массы тела превышает 30 кг/м <sup>2</sup> ).	Риск значительно повышается при увеличении индекса массы тела. Особенно требует внимания при наличии у женщин других факторов риска.
Семейный анамнез (артериальная тромбоэмболия у кого из родственников или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например до 50 лет).	В случае подозрения на наследственную предрасположенность перед применением любых КГК женщинам рекомендуется посоветоваться со специалистом.

Мигрень.	Рост частоты или тяжести мигрени во время применения КГК (могут быть продромальные состояния перед развитием цереброваскулярных событий) может стать причиной немедленного прекращения применения КГК.
Другие состояния, связанные с побочными эффектами со стороны сосудов.	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, недостатки клапанов сердца, фибрилляция предсердий, дислипотеинемия и системная красная волчанка.

## **Симптомы АТЭ**

Женщинам следует посоветовать в случае появления нижеуказанных симптомов немедленно обратиться к врачу и сообщить о том, что они применяют КГК.

*Симптомами нарушения мозгового кровообращения могут быть:*

- внезапное онемение или слабость мышц лица, рук или ног, особенно одной стороны тела;
- внезапные трудности при ходьбе, головокружение, потеря равновесия или нарушение координации;
- внезапная спутанность сознания, проблемы с речью или пониманием языка;
- внезапное нарушение зрения одного или обоих глаз, внезапный, сильный или длительный головная боль без явной причины;
- отключение сознания или обморок с эпилептическим приступом или без него.

Преходящий характер симптомов может свидетельствовать о транзиторной ишемической атаке.

*Симптомами инфаркта миокарда могут быть:*

- боль, дискомфорт, давление, чувство тяжести, сдавливания или переполнения в грудной клетке, руке или за грудиной;
- боль, которая может иррадиировать в спину, челюсть, горло, руки, живот, чувство переполнения, расстройства пищеварения и приступ удушья;
- потливость, тошнота, рвота или головокружение;
- выраженная слабость, беспокойство, одышка, учащенное или нерегулярное сердцебиение.

### *Опухоли*

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

Метаанализ 54 эпидемиологических исследований свидетельствуют о незначительном повышении относительного риска (ОР = 1,24) развития рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. Этот повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема КОК. Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет встречается редко, увеличение частоты рака молочной железы у женщин, применяющих в настоящее время или недавно применяли КОК, является незначительным по сравнению с общим риском возникновения рака молочной железы. Результаты этих исследований не предоставляют доказательств существования причинной взаимосвязи. Выявлено повышение риска может быть обусловлено как более ранней диагностикой рака молочной железы у женщин, применяющих КОК, так и биологическим действием КОК или сочетанием обоих факторов. Отмечено, что рак молочной железы, выявленный у женщин, когда-либо принимавших КОК, как правило, клинически менее выражен, чем у тех, кто никогда не применял КОК.

В редких случаях у женщин, применяющих КОК, наблюдались доброкачественные, а еще реже - злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях такие опухоли приводили к опасному для жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае жалоб на сильную боль в верхней части живота, увеличение печени или признаках внутрибрюшного кровотечения у женщин, принимающих КОК, опухоль печени должно рассматриваться в рамках дифференциального диагноза.

## *Другие состояния*

Женщины с гипертриглицеридемией или семейным анамнезом этого заболевания при применении КОК могут иметь повышенный риск развития панкреатита.

Хотя сообщалось о незначительном повышении артериального давления у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимые повышения наблюдаются редко. Однако, если во время приема КОК развивается стойкая клинически значимая артериальная гипертензия, врач должен отменить КОК и начать лечение артериальной гипертензии. Если после антигипертензивной терапии будет достигнут нормальный уровень артериального давления, применение КОК можно восстановить, если это будет считаться целесообразным.

Сообщалось о возникновении или обострении указанных ниже заболеваний в период беременности и при применении КОК, однако их взаимосвязь с применением КОК окончательно не доказано: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; образования желчных камней; порфирия; системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром хорея Сиденгама; герпес беременных потеря слуха, связанная с отосклерозом.

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызывать или обострить симптомы заболевания.

Острые или хронические нарушения функции печени могут требовать приостановления применения КОК до нормализации показателей функции печени. Рецидив холестатической желтухи, впервые развилась в период беременности или предыдущего приема половых стероидов, требует прекращения приема КОК.

Также КОК могут влиять на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, однако на сегодняшний день нет данных о необходимости изменения терапевтического режима у пациенток, больных сахарным диабетом, принимающих низкодозовые КОК (содержащие <0,05 мг этинилэстрадиола). Однако больные сахарным диабетом при применении КОК должны находиться под тщательным наблюдением, особенно в начале приема препарата.

При применении КОК отмечались случаи ухудшения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита.

Подавленное настроение и депрессия хорошо известны побочными явлениями, которые могут возникнуть на фоне применения гормональных контрацептивов

(см. раздел «Побочные реакции»). Депрессия может быть серьезным состоянием и является хорошо известным фактором риска суицидального поведения и самоубийства. Женщинам следует посоветовать обратиться к врачу при изменениях настроения и появлению симптомов депрессии, в том числе вскоре после начала приема.

Иногда может возникать хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Во время приема КОК женщинам со склонностью к хлоазму следует избегать пребывания на солнце или воздействия ультрафиолетового излучения.

Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, соответственно, пациентки с сердечными расстройствами или нарушением функции почек должны находиться под тщательным наблюдением. Особого внимания требуют больные с терминальной стадией почечной недостаточности из-за возможности увеличения концентрации эстрогена в плазме крови после приема препарата Клайра.

Одна таблетка Клайра содержит не более 50 мг лактозы. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, которые находятся на безлактозной диете, рекомендуется учитывать это количество лактозы.

### *Медицинский осмотр/консультация*

Перед началом или возобновлением приема препарата Клайра следует собрать полный анамнез (включая семейный) и исключить возможность беременности у пациентки. Необходимо измерить артериальное давление и осуществить осмотр пациентки с учетом противопоказаний (см. раздел «Противопоказания») и пременений (см. раздел «Особенности применения»). Следует обратить внимание женщинам на информацию о венозном и артериальном тромбозе, в том числе на риск, связанный с применением препарата Клайра по сравнению с таковым при применении других КГК, информацию о симптомах ВТЭ и АТЕ, известных факторов риска и действий, которые необходимо осуществить при подозрении на тромбоз.

Женщина также должна знать, что ей следует внимательно прочитать инструкцию по применению лекарственного средства и придерживаться указанных в нем рекомендаций. Частота и характер обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики и учитывать индивидуальные особенности каждой женщины.

Женщин следует проинформировать, что пероральные контрацептивы не защищают от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других венерических заболеваний.

### *Снижение эффективности*

Эффективность КОК может быть снижена, например, в случае пропуска приема таблетки, содержащей гормоны (см. раздел «Способ применения и дозы»), желудочно-кишечных расстройств (см. раздел «Способ применения и дозы») при применении гормоносодержащих таблеток или сопутствующей терапии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Контроль цикла*

При применении всех КОК могут возникнуть нерегулярные кровотечения (кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в первые месяцы приема.

Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений является важной после адаптационного периода около 3 циклов.

На основе данных, полученных во время сравнительного клинического исследования по дневников пациенток, количество женщин, у которых наблюдались межменструальные кровотечения в течение цикла на фоне применения препарата Клайра, составляла 10-18%.

У женщин, принимающих препарат Клайра, даже если они не беременны, возможна аменорея. По данным дневников пациенток, около 15% циклов проходят с аменореей.

Если препарат Клайра было применено в соответствии с рекомендациями, описанных в разделе «Способ применения и дозы», маловероятно, что женщина беременна. Однако если перед первой отсутствующей кровотечением отмены были нарушения в рекомендованном приеме препарата Клайра или если кровотечения отмены отсутствуют в течение двух циклов подряд, перед продолжением применения препарата Клайра необходимо исключить возможность беременности.

В случае устойчивых нерегулярных кровотечений или если нерегулярные кровотечения наблюдаются у женщин, имевших ранее регулярный цикл, следует рассмотреть вопрос о возможности наличия негормональных причин и принять необходимых диагностических мероприятий для исключения онкологической патологии или беременности. Диагностические мероприятия могут также включать кюретаж.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Не было установлено влияния на способность управлять автотранспортом или другими механизмами у пациенток, получавших препарат Клайра.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность*

Препарат нельзя применять в период беременности.

Если женщина забеременела во время приема препарата Клайра, дальнейшее применение препарата следует прекратить. Обширные эпидемиологические исследования с комбинированными оральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол, не выявили ни повышения риска пороков развития у детей, матери которых применяли КОК перед беременностью, ни тератогенного эффекта при непреднамеренном применении КОК в течение беременности. Исследования на животных не выявили риска репродуктивной токсичности (см. раздел «Фармакологические свойства»).

При восстановлении применения препарата Клайра следует учитывать повышение риска развития ВТЭ в послеродовой период (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

### *Кормление грудью*

Применение КОК может влиять на лактацию, поскольку может снижаться количество и меняться состав молока. Таким образом, применение КОК в основном не рекомендуется, пока ребенка еще кормят грудью. Небольшое количество контрацептивных стероидов и/или их метаболитов может проникать в грудное молоко и негативно влиять на здоровье ребенка.

### *Фертильность*

Препарат Клайра показан для предотвращения беременности. Информацию по восстановлению фертильности см. в разделе «Фармакологические».

## **Способ применения и дозы**

### *Способ применения*

Перорально.

### *Как принимать препарат Клайра*

Таблетки следует принимать в порядке, указанном на упаковке, каждый день примерно в то же время, запивая при необходимости жидкостью. Таблетки следует принимать непрерывно. Принимать по 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней подряд. Каждую следующую упаковку следует начинать на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки. Кровотечение отмены обычно начинается во время приема последних таблеток из упаковки и может не заканчиваться на момент начала приема таблеток из следующей упаковки. У некоторых женщин кровотечение начинается уже после приема первых таблеток из новой упаковки.

*Как начать прием препарата Клайра*

*Если ни одну гормональное противозачаточное средство не применяли (в предыдущем месяце)*

Прием таблеток следует начинать в 1-й день естественного цикла женщины (то есть первый день ее менструального кровотечения).

*При переходе с другого гормонального контрацептива для перорального применения, вагинального кольца или трансдермального пластыря)*

Необходимо начать применение препарата Клайра на следующий день после того, как приняли последнюю таблетку, содержащую гормоны, предварительного КОК. В случае применения вагинального кольца или трансдермального пластыря необходимо начать прием препарата Клайра в день удаления средства.

*При переходе с прогестагенового метода (перорального контрацептива, содержащего только прогестаген, инъекционного контрацептива, импланта) или внутриматочной системы (ВМС) с прогестагена*

Женщина может перейти на применение препарата Клайра с перорального контрацептива, содержащего только прогестаген, в любой день (с имплантата или ВМС - в день удаления, с инъекции - в день, в который должна быть сделана следующая инъекция), но в любом случае в первые 9 дней применения препарата Клайра следует использовать дополнительные барьерные контрацептивные средства.

*После аборта в I триместре беременности.*

Можно сразу начать применение препарата Клайра. Если прием препарата начат, женщина не требует применения дополнительных методов контрацепции.

*После родов или аборта во II триместре беременности.*

Для женщин, которые кормят грудью, см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью».

Рекомендуется начать прием препарата на 21-28 день после родов или аборта во II триместре беременности. При более позднем применении женщине необходимо рекомендовать дополнительные барьерные методы контрацепции в течение первых 9 дней приема препарата. Однако, если половой акт уже состоялся, до начала применения КОК необходимо исключить беременность или дождаться первого менструального периода.

#### *Прием препарата Клайра при пропуске приема таблеток*

Пропущенный прием белых таблеток, не содержащих гормонов, можно проигнорировать. Однако их следует изъять для предотвращения непреднамеренной пролонгации негормональной фазы.

#### *Дальнейшие советы касаются пропущенных гормоносодержащих таблеток*

Если опоздание в приеме очередной таблетки меньше чем 12 часов, противозачаточное действие препарата Клайра не снижается. Необходимо принять таблетку, как только женщина вспомнила об этом. Следующую таблетку необходимо принять в обычное время.

Если опоздание в приеме очередной таблетки составляет более 12 часов, контрацептивная надежность препарата может быть снижена. Женщина должна принять пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это будет означать прием двух таблеток одновременно. В дальнейшем женщина продолжает прием таблеток в обычном режиме.

В зависимости от дня цикла, в который была пропущена таблетка (см. таблицу ниже), могут потребоваться дополнительные контрацептивные средства (например, такой барьерный метод как презерватив), которые следует применять в соответствии с приведенным ниже рекомендациям.

Таблица 3

День	Цвет Содержание <i>эстрадиола/валерата/диеногеста</i>	Рекомендации, которые необходимо соблюдать в случае пропуска 1 таблетки (опоздание более чем 12 часов)
1-2	темно-желтого цвета таблетки (3 мг эстрадиола валерат)	Принять пропущенную таблетку немедленно и следующую таблетку как обычно (даже если это означает прием двух таблеток одновременно).
3-7	красного цвета таблетки (2 мг эстрадиола валерат и 2 мг диеногеста)	Продолжать прием препарата обычно.
8-17	светло-желтого цвета таблетки (2 мг эстрадиола валерат и 3 мг диеногеста)	Дополнительные контрацептивные средства на следующие 9 дней.

18-24	светло-желтого цвета таблетки (2 мг эстрадиола валерат и 3 мг диеногеста)	<p>Удалить данную упаковку препарата и немедленно начать с первой таблетки новой упаковки препарата.</p> <p>Продолжать прием препарата обычно.</p> <p>Дополнительные контрацептивные средства на следующие 9 дней.</p>
25-26	темно-красного цвета таблетки (1 мг эстрадиола валерат)	<p>Принять пропущенную таблетку немедленно и следующую таблетку как обычно (даже если это означает прием двух таблеток одновременно).</p> <p>Нет необходимости в дополнительных контрацептивных средствах.</p>

27-28	белого цвета таблетки (плацебо)	<p>Удалить пропущенную таблетку и продолжить прием препарата обычно.</p> <p>Нет необходимости в дополнительных контрацептивных средствах.</p>
-------	---------------------------------	---

Не следует принимать в один день более 2 таблеток.

Если женщина забыла начать прием с новой упаковки или забыла принять 1 или более таблеток в дни 3-9 приема с текущей упаковки, существует риск, что она уже забеременела (если в течение 7 дней перед забытой таблеткой у нее были половые контакты). Чем больше таблеток пропущено (особенно содержащих комбинацию из двух гормонов, в дни 3-24) и чем ближе они к фазе неактивных таблеток, тем выше риск беременности.

Если после пропуска приема таблеток отсутствует ожидаемое кровотечение отмены в течение приема последних таблеток упаковки/начало новой упаковки, необходимо рассмотреть вероятность беременности.

#### *Рекомендации при наличии желудочно-кишечных нарушений*

При наличии тяжелых расстройств желудочно-кишечного тракта (например рвота или диареи) адсорбция может быть не полной, поэтому есть необходимость в применении дополнительных методов контрацепции.

Если рвота началось в течение 3-4 часов после приема таблетки, содержащей гормоны, следующую таблетку следует принять как можно скорее. Новую таблетку необходимо, по возможности принять в течение 12:00 после обычного времени приема. Если с момента приема последней таблетки прошло более 12:00, следует воспользоваться рекомендациями относительно пропуска таблеток, указанными выше в данном разделе «Прием препарата Клайра при пропуске приема таблеток». Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема препарата, она должна принять таблетку (и) из другой упаковки.

## *Дополнительная информация по отдельным группам пациентов*

*Пациенты пожилого возраста.* Лекарственное средство Клайра не показан к применению после наступления менопаузы.

*Пациенты с печеночной недостаточностью.* Лекарственное средство Клайра противопоказан женщинам с заболеваниями печени тяжелой степени (см. также раздел «Противопоказания»).

*Пациенты с почечной недостаточностью.* Применение лекарственного средства Клайра пациенткам с нарушениями функции почек специально не изучали.

## **Дети**

Данные по применению препарата у детей (в возрасте до 18 лет) отсутствуют.

## **Передозировка**

Нет сообщений о серьезных последствиях передозировки Клайра.

Симптомы, которые могут наблюдаться при передозировке таблеток, содержащих гормоны: тошнота, рвота, у молодых девушек - незначительное вагинальное кровотечение. Нет специфических антидотов, а дальнейшее лечение должно быть симптоматическим.

## **Побочные реакции**

Наиболее частыми побочными реакциями, которые наблюдались при применении препарата Клайра как орального контрацептива или как терапии тяжелых менструальных кровотечений у женщин без органической патологии, которым назначили перорально контрацепции, были акне, дискомфорт в молочных железах, головная боль, межменструальные кровотечения, тошнота и увеличение массы тела .

Серьезными побочными реакциями являются артериальная и венозная тромбоэмболия, описанные в разделе «Особенности применения».

В таблице 4 приведены побочные реакции в соответствии с классификацией «Система. Орган. Класс »MedDRA (MedDRA SOCs). Наиболее приемлемый срок MedDRA (версия 12.0) используется для описания отдельной побочной реакции. Синонимы или сопутствующие состояния не перечисляются, однако должны также приниматься во внимание. Частота установлена по данным клинических исследований. Информация о побочных реакциях была получена при пяти

клинических исследований фазы III (N = 2266 женщин, получавших препарат Клайра как оральные контрацептивы, N = 264 женщины с ГМК без органической патологии, которые выбрали пероральные контрацептивы) и касалась случаев, имеющих потенциальную причинную связь с применением препарата Клайра. Все побочные реакции с частотой «единичные» отмечались в одной или двух пациенток, что эквивалентно <0,1%. N = 2530 женщин (100%).

Таблица 4

Система Орган Класс	Часто(1/100 до <1/10)	Нечасто(1/1000 до <1/100)	Одинокные(1/10000 до <1/1000)
Инфекции и инвазии		Грибковая инфекция, вульвовагинальная грибковая инфекция 1, вагинальная инфекция	Кандидоз, герпетические поражения ротовой полости, инфекционные заболевания органов таза, подозрение на синдром гистоплазмоза глаз, лишай разноцветный, инфекции мочевыводящих путей, бактериальный вагинит
Расстройства питания и нарушения обмена веществ		Усиление аппетита	Задержка жидкости, гипертриглицеридемия
Со стороны психики		Депрессия/ депрессивное настроение, эмоциональные расстройства 2, бессонница, снижение либидо 3, психические расстройства, изменения настроения 4	Агрессия, тревожность, дисфория, усиление либидо, нервозность, ночные кошмары, беспокойство, расстройства сна, стресс

Со стороны нервной системы	Головная боль 5	Головокружение, мигрень 6	Расстройства внимания, парестезии, вертиго
Со стороны органов зрения			Непереносимость контактных линз, сухость глаз, припухлость глаз
Со стороны сердца			Инфаркт миокарда, тахикардия
Со стороны сосудов		Приливы, артериальная гипертензия	Кровотечение из варикозно расширенных вен, венозная тромбоэмболия, артериальная тромбоэмболия, гипотензия, тромбофлебит поверхностных вен, болезненность по ходу вен
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе 7, тошнота	Диарея, рвота	Запор, сухость во рту, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Со стороны печени и желчно-выводящих путей		Повышение уровня печеночных ферментов 8	Фокусная нодулярная гиперплазия печени, хронический холецистит
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Акне 9	Алопеция, гипергидроз, зуд 10 сыпь 11	Аллергические кожные реакции 12, хлоазма, дерматит, гирсутизм, гипертрихоз, нейродерматит, нарушения пигментации, себорея, заболевания кожи 13

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани		Мышечные спазмы	Боль в спине, болезненные ощущения в области челюстей, ощущение тяжести
Со стороны почек и мочевыделительной системы			Боль по ходу мочевыводящих путей
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Аменорея, ощущение дискомфорта в молочных железах 14 дисменорея, межменструальные кровотечения (метроррагия) 15	Увеличение размеров молочных желез 16, объемные образования в молочных железах, дисплазия шейки матки, дисфункциональных маточных кровотечений, диспареуния, фиброзно-кистозная мастопатия, меноррагия, нарушение менструального цикла, кисты яичников, боль в области малого таза, предменструальный синдром, лейомиома матки, спастические сокращения матки, маточные/вагинальные кровотечения, в том числе кровомазание 17, вагинальные выделения, вульвовагинальная сухость	Аномальные кровотечения отмены, доброкачественные новообразования молочных желез, рак молочных желез in situ, кисты молочных желез, выделения из молочных желез, полипы шейки матки, эритема шейки матки, кровотечения во время полового акта, галакторея, генитальные выделения, гипоменорея, задержка менструации, разрыв кисты яичника, неприятный вагинальный запах, жжение в вульвовагинальных областях, чувство дискомфорта в вульвовагинальном участке

Со стороны кроветворной и лимфатической систем			Лимфаденопатия
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения			Астма, одышка, носовые кровотечения
Общие расстройства		Слабость, раздражительность, отек 18	Боль в грудной клетке, дискомфорт, гипертермия
Исследование	Увеличение массы тела	Уменьшение массы тела, изменения артериального давления 19	Отклонение от нормы показателей мазка с шейки матки

1 в том числе вульвовагинальный кандидоз и грибковое поражение шейки матки

2 в том числе плач и аффективная лабильность

3 в том числе потеря либидо

4 в том числе изменения настроения и лабильность настроения

5 в том числе головная боль напряжения и синусовый головная боль

6 в том числе мигрень с аурой и без ауры

7 в том числе вздутие живота, боль в верхней и нижней участках живота

8 в том числе повышение уровня АлАТ, АсАТ и гаммаглутамилтрансферазы

9 в том числе пустулезных акне

10 в том числе зуд генерализованный характер и сыпь, сопровождающаяся зудом

11 в том числе макулезно сыпь

12 в том числе аллергический дерматит и крапивница

13 в том числе ощущения стяженности кожи

14 в том числе болезненность и напряжение молочных желез, заболевания и болезненность соска

15 в том числе нерегулярные менструации

16 в том числе набухание молочных желез

17 в том числе вагинальные, генитальные и маточные кровотечения

18 в том числе периферические отеки

19 в том числе повышение и снижение артериального давления

### *Описание отдельных побочных реакций*

У женщин, которые применяют КГК, наблюдался повышенный риск артериальной и венозной тромбоэмболии и тромбоэмболических явлений, включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторную ишемическую атаку, венозную тромбоэмболию и ТЭЛА, подробно описано в разделе «Особенности применения».

Обобщенные сведения о частоте случаев аменореи и межменструальных кровотечений рассчитаны по данным из дневников пациенток и представлены в разделе «Особенности применения», подраздел «Контроль цикла».

Нижеприведенные серьезные побочные реакции наблюдались у женщин, применяющих КОК. Они также были описаны в разделе «Особенности применения».

### *Опухоли*

Частота диагностики рака молочной железы несколько повышенная у женщин, принимающих КОК. Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте от 40 лет встречается редко, увеличение частоты рака молочной железы является незначительным по сравнению с общим риском возникновения рака молочной железы. Взаимосвязь с применением КОК неизвестен. См. также разделы «Противопоказания» и «Особенности применения».

Опухоли печени.

### *Другие состояния:*

- узелковая эритема, полиморфная эритема;

- секреция из молочных желез;
- артериальная гипертензия;
- возникновение или обострение заболеваний, связь которых с приемом КОК окончательно не доказано: болезнь Крона, язвенный колит, эпилепсия, мигрень, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, герпес беременных, хорея Сиденгама, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха;
- у женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут индуцировать или усиливать симптомы ангионевротического отека;
- острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать приостановления приема КОК до нормализации показателей функции печени;
- хлоазма;
- гиперчувствительность (включая такие симптомы, как сыпь, крапивница).

### *Взаимодействия*

Результатом взаимодействия других лекарственных средств (индукторов ферментов) с оральными контрацептивами могут быть прорывные кровотечения и/или контрацептивные неудачи (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Сообщение о подозреваемых побочных реакциях*

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях в период постмаркетингового наблюдения очень важны. Это дает возможность осуществлять контроль соотношения польза/риск для лекарственных средств. Медицинские работники должны сообщать о подозреваемых побочных реакциях.

### **Срок годности**

5 лет.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 ° C в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 28 таблеток, покрытых оболочкой (2 темно-желтого цвета таблетки, 5 красного цвета таблеток, 17 светло-желтого цвета таблеток, 2 темно-красного цвета таблетки, 2 белого цвета таблетки плацебо) в блистере, по 1 блистеру в

картонном кошельке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Байер Ваймар ГмБХ и Ко. КГ.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Доберайнерштрассе 20 99427 Ваймар, Германия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).