

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА КАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ЛЕКОТ**1. ИМЕ НА ЛЕКОТ**

Qlaira®/Клаира® филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секое календарско пакување содржи 28 филм-обложени таблети по следниов редослед:

2 темно жолти таблети, секоја содржи 3 mg естрадиол валерат

5 средно црвени таблети, секоја содржи 2 mg естрадиол валерат и 2 mg диеногест

17 светло жолти таблети, секоја содржи 2 mg естрадиол валерат и 3 mg диеногест

2 темно црвени таблети, секоја содржи 1 mg естрадиол валерат

2 бели плацебо таблети што не содржат активни супстанции

Експципиенс со познат ефект: лактоза (не повеќе од 50 mg по таблета)

За целосна листа на експципиенси, види во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Темно жолтата филм-обложена таблета е округла, биконвексна, на едната страна и се обележани буквите "DD", во вообичаен шестоаголник.

Средно црвената филм-обложена таблета е округла, биконвексна, на едната страна и се обележани буквите "DJ", во вообичаен шестоаголник.

Светло жолтата филм-обложена таблета е округла, биконвексна, на едната страна и се обележани буквите "DH", во вообичаен шестоаголник.

Темно црвената филм-обложена таблета е округла, биконвексна, на едната страна и се обележани буквите "DN", во вообичаен шестоаголник.

Белата филм-обложена таблета е округла, биконвексна, на едната страна и се обележани буквите "DT", во вообичаен шестоаголник.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ**4.1 Терапевтски индикации**

Орална контрацепција.

Третман на тешко менструално крварење кај жени кои немаат органска патологија, а кои сакаат орална контрацепција.

При одлуката да се препише Клаира треба да се земат во предвид индивидуалните тековни фактори на ризик на жената, особено оние за венска тромбоемболија (ВТЕ) како и ризикот за ВТЕ со Клаира во споредба со други комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) (види дел 4.3 и 4.4).



4.2 Дозирање и начин на употреба

4.3 Начин на употреба

Орална употреба

Дозирање

Како се зема Клаира

Таблетите мора да се земаат по редоследот означен на пакувањето, секој ден, во приближно ист период од денот, со малку течност. Земањето на таблетите е континуирано. Се зема по една таблета дневно во период од 28 последователни денови. Секое следно пакување се почнува на денот после последната таблета од претходното календарско пакување. Псевдоменструално крварење обично започнува за време на земањето на последните таблети од календарското пакување и може да не заврши пред започнување на следното календарско пакување. Кај некои жени крварењето започнува после земањето на првите таблети од новото календарско пакување.

Како се започнува со Клаира

- Кога не е користена хормонска контрацепција (во претходниот месец)

Треба да се почне со таблетите на првиот ден од природниот циклус на жената (т.е. првиот ден од менструалното крварење).

- Кога се преминува од комбинирана хормонална контрацепција (комбинирана орална контрацепција/КОК), вагинален прстен или трансдермална лепенка.

Жената треба да започне со Клаира на денот по земањето на последната активна таблета (последната таблета што содржи активни супстанции) од последната КОК. Во случај на вагинален прстен или трансдермална лепенка, жената треба да почне со употребата на Клаира на денот на нивното отстранување.

- Кога се преминува од метод само со прогестоген (минипилули, инјекција, имплант) или од прогестоген-ослободувачки интраутерин систем (ИУС).

Жената може да премине од минипилула било кој ден (од имплант или ИУС на денот на отстранувањето, од инјекција кога се очекува следната инјекција), но во сите овие случаи мора дополнително да се употребува бариерен метод за време на првите **9 денови** од употребата на таблетите.

- По абортус во првиот триместар

Жената може да започне веднаш. Ако го направи тоа, таа не мора да употребува дополнителни контрацептивни мерки.

- После породување или абортус во вториот триместар

Жената треба да се советува да започне на 21 до 28 ден после породувањето или абортусот во вториот триместар. Ако започне покасно, жената треба дополнително да употребува бариерен метод за време на првите 9 денови од земањето на таблетите. Сепак, ако имала сексуален однос, треба да се исклучи бременост пред започнувањето со КОК или жената треба да го почека нејзиниот прв менструален период.



За жени кои дојат види дел 4.6 Бременост и лактација.

Справување со пропуштени таблети

Пропуштените (бели) плацебо таблети може да се запостават. Сепак, треба да се исфрлат за да се избегне ненамерното пролонгирање на интервалот помеѓу земањето на активните таблети.

Следниов совет се однесува само за пропуштени активни таблети:

Ако жената доцни со земање на таблета **помалку од 12 часови**, контрацептивната заштита не е намалена. Жената треба да ја земе таблетата штом ќе се сети и да продолжи со останатите таблети во вообичаеното време.

Ако таа доцни со земањето **повеќе од 12 часови**, контрацептивната заштита може да биде намалена. Жената треба да ги земе последните пропуштени таблети веднаш штом ќе се сети, **дури и ако ова значи земање на две таблети истовремено**. Таа потоа продолжува да зема таблети во нејзиното вообичаено време.

Зависно од денот од циклусот на кој била пропуштена таблетата (види во табелата подолу), **дополнителни контрацептивни мерки** (пр. бариерен метод како кондом) треба да се употребат според следниве принципи:

Ден	Боја Содржина на естрадиол валерат(ЕВ)/диеногест(ДНГ)	Принципи кои треба да се следат ако се доцни со една таблета повеќе од 12 часови:
1-2	Темно жолти таблети (3 mg ЕВ)	- Земете ја пропуштената таблета веднаш и следната таблета како и обично (дури и ако ова значи 2 таблети истовремено) - Продолжете со земање на таблетите вообичаено - Употребете дополнителна контрацепција во следните 9 денови
3-7	Средно црвени таблети (2 mg ЕВ+2 mg ДНГ)	
8-17	Светло жолти таблети (2 mg ЕВ+3 mg ДНГ)	
18-24	Светло жолти таблети (2 mg ЕВ+3 mg ДНГ)	- Исфрлете го тековното календарско пакување и веднаш почнете со првата таблета од новото календарско пакување - Продолжете со земање на таблетите вообичаено - Употребете дополнителна контрацепција во следните 9 денови
25-26	Темно црвени таблети (1 mg ЕВ)	- Земете ја пропуштената таблета и следната таблета како и обично (дури и ако ова значи 2 таблети истовремено) - Не е потребна дополнителна контрацепција
27-28	Бели таблети (плацебо)	- Исфрлете ја пропуштената таблета и продолжете со земање на таблетите како и обично - Не е потребна дополнителна контрацепција

Не треба да се земаат повеќе од две таблети во дадениот ден.



Ако жената заборава да започне ново календарско пакување, или ако таа пропушти една или повеќе таблети од 3-9 ден од календарското пакување, таа може да забремени (ако имала односи во претходните 7 дена). Ако се пропуштени повеќе таблети (особено оние кои ги содржат активните состојки во деновите 3-24) и ако тие се поблизу до плацебо таблетите, повисок е ризикот за бременост.

Ако жената пропушти таблети и последователно нема псевдомenstrуално крварење на крајот од календарското пакување/почеток на новото пакување, треба да се разгледа можноста за бременост.

Совети при гастроинтестинални пореметувања

Во случај на тешки гастроинтестинални пореметувања (пр. повраќање или дијареа), апсорпцијата на таблетите може да не биде целосна и во овие случаи потребна е дополнителна контрацептивна заштита.

Ако се појави повраќање во периодот од 3-4 часови по земање на активните таблети, следната таблета треба да се земе најбрзо што може. Ако е можно, оваа таблета треба да се земе во 12-те часови од вообичаеното време на земање на таблетите. Ако поминале повеќе од 12 часови, оваа ситуација е иста како за една пропуштена таблета во делот **Справување со пропуштени таблети**. Ако жената не сака да ја промени својата шема за нормално земање на таблети таа треба да земе дополнителни таблети од ново пакување.

Дополнителни информации за специјална популација

Деца и адолесценти

Нема достапни податоци за употребата кај адолесценти под 18 години.

Геријатриски пациенти

Клаира не е индицирана по менопаузата.

Пациенти со хепатално оштетување

Клаира е контраиндицирана кај жени со тешки хепатални болести. Види дел 4.3.

Пациенти со ренално оштетување

Клаира не е посебно испитувана кај пациенти со бубрежни оштетувања.

4.4 Контраиндикации

Комбинираните хормонални контрацептиви (КХК) не смеат да се користат во следниве состојби. Ако некоја од овие состојби се појави за првпат во тек на употребата на КХК, користењето мора веднаш да се прекине.

- Присуство или ризик за венска тромбемболија (ВТЕ)
 - Венска тромбемболија – сегашна ВТЕ (на антикоагуланти) или историја на пр. длабока венска тромбоза [ДВТ] или белодробна емболија [БЕ])
 - Позната наследна или стекната предиспозиција за венска тромбемболија, како АПЦ-отпорност (вклучувајќи Factor V Leiden), недостаток на антитромбин III, недостаток на протеин Ц, недостаток на протеин С
 - Голема операција со продолжена имобилизација (види дел 4.4)
 - Висок ризик за венска тромбемболија поради присуство на многукратни ризик фактори (види дел 4.4)
- Присуство или ризик за артериска тромбемболија (АТЕ)
 - Артериска тромбемболија – сегашна артериска тромбемболија, историја на артериска тромбемболија (пр. инфаркт на миокард) или состојба што може да биде прв знак за тромбоза (пр. ангина пекторис)



- Цереброваскуларна болест – сегашен мозочен удар, историја на мозочен удар или состојба на прв знак (пр. краткотраен исхемичен напад, КИИ)
- Позната наследна или стекната предиспозиција за артериска тромбемболија, како хиперхомоцистеинемија, антифосфолипид-антитела (антикардиолипид-антитела, лупус антикоагулант)
- Висок ризик за артериска тромбемболија поради многукратни ризик фактори (види дел 4.4) или поради присуство на еден сериозен ризик фактор, како што е:
 - дијабетес мелитус со васкуларни симптоми
 - тешка хипертензија
 - тешка дислипидотеинија
- Постојно или историја на тешки хепатални оштетувања се додека хепаталните вредности не се вратат до нормални
- Постојно или историја на хепатални тумори (бенигни или малигни)
- Познати или суспектни малигни промени под влијание на сексуалните хормони (на дојките или гениталните органи)
- Недијагностицирано вагинално крварење
- Хиперсензитивност на активните состојки или на некој од ексципиентите на лекот.

4.5 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употреба на лекот

Предупредувања

Ако е присутна некоја од состојбите или ризик факторите наброени подолу, треба да се разговара со жената за соодветноста на Клаира.

Во случај на влошување или прва појава на некоја од овие состојби или ризик фактори, жената треба да се советува да го контактира својот доктор за одредување дали употребата на Клаира треба да биде прекината.

Во случај на сомнителни или потврдени ВТЕ или АТЕ, употребата на КХК треба да се прекине. Во случај на почнување со анти-коагулантна терапија, треба да се иницира соодветна алтернативна контрацепција, поради тератогеноста на антикоагулантната терапија (кумарини).

Сите следни предупредувања и мерки на претпазливост произлегуваат од клинички и епидемиолошки податоци за КОК со етинил естрадиол.

Циркулаторни пореметувања

Ризик за венска тромбемболија (ВТЕ)

Употребата на која било комбинирана хормонална контрацепција (КХК) го зголемува ризикот за венска тромбемболија (ВТЕ) во споредба со неупотребата. **Производите што содржат левоноргестрел, норгестимат или норетистерон се поврзани со помал ризик за ВТЕ.**

Ограничени податоци покажуваат дека Клаира може да има ризик од ВТЕ во истиот опсег. Одлуката за употреба на било кој производ освен оној со најнизок ризик за ВТЕ треба да се земе само после разговор со жената, за да се обезбеди дека таа го разбира ризикот од ВТЕ со КХК, како нејзините моментални ризик фактори влијаат на овој ризик и дека нејзиниот ризик за ВТЕ е најголем за време на првата година на употреба. Исто така постои одреден доказ дека ризикот е зголемен кога со КХК повторно се почнува после прекин на употреба од 4 или повеќе недели.

Кај жени кои не употребуваат КХК и не се бремени околу 2 од 10 000 ќе развијат ВТЕ во период од една година. Сепак, индивидуално кај секоја жена, ризикот може да биде многу поголем, зависно од нејзините основни ризик фактори (види подолу).



Епидемиолошките студии кај жени кои употребуваат (< 50 µg етиниелестрадиол) комбинирани хормонални контрацептиви откриле дека од 10 000 жени помеѓу 6 до 12 ќе развијат ВТЕ во една година.

Се проценува дека од 10 000 жени кои употребуваат КХК што содржат левоноргестрел околу 6¹ ќе развијат ВТЕ во една година.

Ограничените епидемиолошки докази укажуваат на тоа дека ризикот од ВТЕ со употреба на Клаира може да биде во ист ранг како и ризикот со други КХК, вклучувајќи ги и КХК кои содржат левоноргестрел.

¹Средина на опсег од 5-7 на 10 000 женски години, брз основа на релативниот ризик за КХК што содржат левоноргестрел наспроти не-употребата од околу 2,3 до 3,6

Во двата случаи бројот на ВТЕ годишно е помал од очекуваниот број на случаи за време на бременост или во постпарталниот период.

ВТЕ може да биде фатална во 1-2 % од случаите.

Исклучително ретко, забележана е појава на тромбоза кај КХК кориснички во други крвни садови пр. хепатални, мезентерични, ренални или ретинални вени и артерии.

Ризик фактори за ВТЕ

Ризикот за венски тромбоемболични компликации кај КХК кориснички може значително да се зголеми кај жени со дополнителни ризик фактори, особено ако постојат многукратни ризик фактори (види табела).

Клаира е контраиндицирана ако жената има повеќе фактори на ризик кои ја ставаат на висок ризик за венска тромбоза (види дел 4.3). Ако жената има повеќе од еден фактор на ризик, можно е зголемувањето на ризикот да е поголемо од збирот на индивидуалните фактори - во овој случај треба да се земе во предвид нејзиниот вкупен ризик за ВТЕ. Ако односот на користа и ризикот се смета за негативен, не треба да се препишува КХК (види дел 4.3).

Табела: Ризик фактори за ВТЕ

Ризик фактор	Коментар
Дебелина (body mass index преку 30 kg/m ²)	Ризикот значително се зголемува како ВМІ расте Особено е важно да се земе во предвид ако се присутни други ризик фактори
Продолжена имобилизација, голема операција, хируршки зафат на нозете или поголема траума Забелешка: привремена имобилизација, вклучувајќи и авионски лет подолг од 4 часа може исто така да биде ризик за ВТЕ, особено кај жени со други ризик фактори	Во овие ситуации, препорачливо е да се прекине со употреба на таблета (во случај на елективна операција најмалку четири недели однапред) и да не се продолжи до две недели по комплетната ремобилизација. Треба да се користи друг метод на контрацепција за да се избегне несакана бременост. Треба да се земе во предвид анти тромботичен третман ако Клаира не се прекине однапред.
Позитивна фамилијарна историја (венска тромбоемболија некогаш кај брат, сестра или кај родител особено во млада возраст на пр. пред 50)	Ако постои сомневање за наследна предиспозиција, жената треба да се упати на специјалист за совет, пред да се одлучи за употреба на било каква КХК
Други медицински состојби поврзани со ВТЕ	Рак, системски лупус еритематозус, хемолитичен



	уремичен синдром, хронична воспалителна болест на цревата (Кронова болест или улцеративен колитис) и српеста анемија
Зголемување на возраста	Особено над 35 години

Нема консензус за можната улога на варикозни вени и суперфицијален тромбозитис за појава или прогресија на венска тромбоза.

Треба да се земе во предвид зголемениот ризик за појава на тромбоемболија во бременоста и особено во период од 6-недели од пуерпериумот (за информација за “Употреба за време на бременост и лактација” видете дел 4.6).

Симптоми на ВТЕ (длабока венска тромбоза и белодробна емболија)

Во случај на симптоми жената треба да се советува да побара итна медицинска помош и да го информира докторот дека зема КХК.

Симптомите на длабока венска тромбоза (ДВТ) може да вклучуваат:

- едностран оток на ногата и/или стапалото или заедно со вена на ногата;
- болка или осетливост на ногата што може да се почувствува само при стоење или одење;
- зголемена топлина во зафатената нога; црвена или обезбоена кожа на ногата.

Симптомите на белодробна емболија (БЕ) може да вклучуваат:

- ненадејна појава на необјаснет недостаток на здив или брзо дишење;
- ненадејно кашлање кое може да биде поврзано со хемоптиза;
- остра градна болка;
- тешка светлосна вртоглавица или зашеметеност;
- брзо или неправилно срцебиение

Некои од овие симптоми (на пример, "недостаток на здив", "кашлање") не се специфични и може да бидат погрешно протолкувани како почести или помалку сериозни настани (на пример, инфекции на респираторниот тракт).

Други знаци на васкуларна оклузија може да вклучуваат: ненадејна болка, отекување и благо сино пребојување на екстремитетот.

Ако оклузијата се случи во окото симптомите може да варираат од безболно замаглување на видот, што може да напредува до губење на видот. Понекогаш губење на видот може да се случи речиси веднаш.

Ризик за артериска тромбоемболија (АТЕ)

Епидемиолошките студии ја поврзаа употребата на КХК со зголемен ризик за артериска тромбоемболија (миокарден инфаркт) или за цереброваскуларни настани (на пример, транзитен исхемичен напад, мозочен удар). Артериската тромбоемболија може да биде фатална.

Ризик фактори за АТЕ

Ризикот од артериски тромбоемболиски компликации или на цереброваскуларни настани кај корисничките на КХК се зголемува кај жени со фактори на ризик (види табела). Клаира е контраиндициран ако жената има еден сериозен или повеќе фактори на ризик, кои ја ставаат на висок ризик за артериска тромбоза (види дел 4.3). Ако жената има повеќе од еден фактор на ризик, можно е зголемувањето на ризикот да е поголемо



од збирот на индивидуалните фактори - во овој случај треба да се земе во предвид нејзиниот вкупен ризик. Ако односот на користа и ризикот се смета за негативен, не треба да се препишува КХК (види дел 4.3).

Табела: Ризик фактори за АТЕ

Ризик фактор	Коментар
Зголемување на возраста	Особено над 35 години
Пушење	Жените треба да се советуваат да не пушат, ако тие сакаат да користат КХК. Жените над 35 што ќе продолжат да пушат треба да се советуваат да користат различен метод на контрацепција.
Хипертензија	
Дебелина (body mass index преку 30 kg/m ²)	Ризикот значително се зголемува како ВМІ расте Особено е важно да се земе во предвид ако се присутни други ризик фактори
Позитивна фамилијарна историја (артериска тромбемболија некогаш кај брат, сестра или кај родител особено во млада возраст на пр. под 50)	Ако постои сомневање за наследна предиспозиција, жената треба да се упати на специјалист за совет, пред да се одлучи за употреба на било каква КХК
Мигрена	Зголемувањето на фреквенцијата или интензитетот на мигрена за време на употребата на КХК (што може да биде прв знак за цереброваскуларен настан) може да биде причина за итно прекинување
Други медицински состојби поврзани со несакани васкуларни настани	Дијабетес мелитус, хиперхомоцистинемија, валвуларна срцева болест и атријална фибрилација, дислипотеинија и системски лупус еритематозус

Симптоми на АТЕ

Во случај на симптоми жената треба да се советува да побара итна медицинска помош и да го информира докторот дека зема КХК.

Симптомите на цереброваскуларен настан може да вклучуваат:

- ненадејна вкочанетост или слабост на лицето, раката или ногата, особено на една страна од телото;
- ненадејна потешкотија со одење, вртоглавица, губење на рамнотежа или вртоглавица;
- ненадејна конфузија, потешкотии со говорот или разбирање;
- ненадејна потешкотија со видот на едното или двете очи;
- ненадејна тешка или пролонгирана главоболка без позната причина;
- губење на свеста или несвестица со или без напад.

Привремените симптоми укажуваат дека настанот е транзиторен исхемичен напад (ТИН).

Симптомите на миокарден инфаркт (МИ) може да вклучуваат:

- болка, непријатност, притисок, тежина, чувство на стегане или исполнетост во градите, раката или под градната коска
- непријатност која зрачи кон грбот, вилицата, грлото, раката, стомакот;
- чувство на исполнетост, лошо варење или гушење;
- потење, гадење, повраќање, вртоглавица;
- екстремна слабост, нервоза или недостаток на здив;
- брзо или неправилно срцебиење.



Тумори

Некои епидемиолошки студии покажаа зголемен ризик за карцином на грлото на матката кај долготрајни кориснички на КОК (> 5 години), но и понатаму постои расправа околу тоа до кој степен на ова сознание му се препишуваат збунувачките дејствија на сексуално однесување и другите фактори како хуман папилома вирус (ХПВ).

Мета-анализи од 54 епидемиолошки студии покажаа благо покачен релативен ризик ($RR=1.24$) за појава на карцином на дојка кај жени кои користат КОК. Зголемењот ризик се намалува во тек на 10 години по прекин на употребата на КОК. Бидејќи карциномот на дојка се јавува ретко кај жени под 40 годишна возраст, зголемењот број на дијагностицирани карциноми на дојка кај жени кои користат или користеле КОК е мал во споредба со севкупниот ризик за карцином на дојка. Овие студии не покажуваат докази за поврзаноста. Забележаната појава на зголемен ризик може се должи на рана дијагноза на карциномот на дојка кај жени кои користат КОК, биолошките ефекти на КОК или комбинација од двата фактори. Карциномот на дојката кај кориснички на КОК во споредба со жени кои не користеле КОК е клинички помалку напреднат.

Во ретки случаи појава на бенигни и многу поретко на малигни промени на црниот дроб, биле пријавени кај кориснички на КОК. Во изолирани случаи овие тумори довеле до појава на живот-загрозувачки интраабдоминални хеморагии. При појава на силна болка во горниот дел на абдоменот, зголемен хепар или знаци на интраабдоминално крварење кај кориснички на КОК, во диференцијалната дијагноза треба да се земе во предвид тумор на црниот дроб.

Други состојби

Кај жени со хипертриглицеридемија или со фамилијарна предиспозиција за хипертриглицеридемија, може да постои зголемен ризик за појава на панкреатитис, при користење на КОК.

Иако се забележува мал пораст на крвниот притисок кај корисници на КОК, клинички релевантен пораст ретко се јавува. Сепак, ако се забележи појава на клинички сигнификантна хипертензија, докторот треба да ја прекине терапијата со КОК и да ја лекува хипертензијата. Доколку се постигнат нормални вредности на крвниот притисок со антихипертензивна терапија, може да се размисли за повторно користење на КОК.

Следниве состојби се забележани дека се јавуваат или се влошуваат и за време на бременост и при употреба на КОК, но доказ за поврзаност со употребата на КОК е неодредена: жолтица и/или пруритус поврзан со холестаза, камења во жолчката, порфирија, системски лупус еритематозус, хемолитичен уремичен синдром, Сиденхајмова хореа, херпес гестационис, отосклероза поврзана со губиток на слух.

Кај жени со херидитарен ангиоедем, егзогените естрогени можат да ги провоцираат или влошат симптомите на ангиоедемот.

При акутни и хронични хепатални оштетувања се препорачува прекин на терапијата, сè додека хепаталните вредности не се вратат во нормални вредности. При повторна појава на холестатска жолтица (која првпат се јавила во тек на бременост или при користење на сексуални стероидни хормони) терапијата треба се прекине.

Иако КОК може да има влијание на периферната инсулинска резистенција и глукозната толеранција, нема докази за потреба од промена на терапевтскиот режим кај дијабетичари кои користат нискодозирана КОК (< 0.05 mg етинилестрадиол). Сепак пациентките кои имаат дијабетес треба внимателно да бидат набљудувани, додека користат КОК, особено во раната фаза од употребата на КОК.

За време на употребата на КОК било забележано влошување на ендогената депресија, на епилепсија,



на Кронова болест и на улцеративен колитис.

Депресивно расположение и депресија се добро познати несакани ефекти од употреба на хормонална контрацепција (види дел 4.8). Депресијата може да биде сериозна и е добро познат ризик фактор за суицидално однесување. Жените треба да бидат советувани да се јават кај нивниот доктор во случај на промени во расположението и депресивно однесување, вклучително и кратко време по започнување на третманот.

Хлоазма може да се јави посебно кај жени со историја за хлоазма гравидарум. Жените со тенденција за појава на хлоазма треба да избегнуваат директно изложување на сонце или ултравиолетово зрачење додека користат КОК.

Естрогените може да предизвикаат задршка на течност и затоа пациентите со нарушена функција на срцето и бубрезите треба внимателно да се следат. Пациентите со терминална бубрежна инсуфициенција треба внимателно да се следат, со оглед на тоа дека нивото на циркулирачки естрогени може да се зголеми после администрацијата на Клаира.

Овој лек содржи не повеќе од 50 mg лактоза по таблета. Пациентите со ретки наследни проблеми на галактозна интолеранција, со недостаток на Ларп лактаза или глукозно-галактозна малапсорпција, кои се на диета без лактоза, треба да ја земат во предвид оваа количина.

Медицински преглед/консултација

Пред првата или повторна употреба на Клаира треба да се направи комплетна медицинска историја (вклучувајќи и фамилијарна историја) и треба да се исклучи бременост. Треба да се измери крвниот притисок и да се направи физикален преглед, воден од контраиндикациите (види дел 4.3) и предупредувањата (види дел 4.4). Важно е да се привлече вниманието на жената за информацијата за венска и артериска тромбоза, вклучувајќи го и ризикот со Клаира во споредба со другите КХК, симптомите на ВТЕ и АТЕ, познати фактори на ризик и што да прави во случај на сомневање за тромбоза.

На жената треба да и се дадат инструкции за внимателно читање на упатството за употреба и следење на дадените совети. Фреквенцијата и видот на прегледите треба да се базира на водичите за добра клиничка пракса и истите индивидуално да се прилагодат на жената.

Жените треба да се советуваат дека хормоналните контрацептиви не ги штитат од ХИВ инфекција и сексуално преносливи болести.

Намалена ефикасност

Контрацептивниот ефект на КОК може да се намали при пропуштени активни таблети (види дел 4.2), гастроинтестинални пореметувања (види дел 4.2) или истовремена примена на други лекови (види 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции).

Контрола на циклусот

Со сите КОК, може да се јават нерегуларни крварења (крварење во дамки/траги или пробивно крварење), особено во првите месеци на употреба. Поради тоа, евалуацијата на одредено нерегуларно крварење е значајно само после адаптационен интервал од околу 3 циклуси.

Базирано на дневниците на пациентите од компаративна клиничка студија, процентот на жените по циклус, кај кои се појавило интрациклусно крварење бил 10-18 % кај жените кои употребувале Клаира.



Корисничките на Клаира може да имаат аменореа иако не се бремени. Базирано на дневниците на пациентите, аменореа се појавува во приближно 15 % од циклусите.

Ако Клаира се зема по упатствата од 4.2 Дозирање и начин на употреба, неверојатно е жената да забременила. Како и да е, ако Клаира не била земена според упатствата, пред првото пропуштено крварење слично на менструалното или ако настанале две пропуштени крварења слични на менструалното, потребно е да се исклучи бременост пред да се продолжи со употреба на Клаира.

Ако нерегуларните крварења се присутни или се појавуваат после претходно регуларните циклуси, тогаш треба да се земат во предвид не-хормонални причини и да се иницираат соодветни дијагностички мерки за да се исклучи малигнитет или бременост. Ова може да вклучи и киретажа.

4.6 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Забелешка: Треба да се води сметка за препишаните други лекови, за да се идентификуваат можните потенцијални интеракции.

Студиите за интеракција биле изведени само на возрасни.

Следниве интеракции биле забележани во литературата за КОК воопшто или биле испитувани во клинички студии со Клаира.

- Влијанија на други лекови врз Клаира

Може да се појават интеракции со лекови кои ги индуцираат микрозомалните ензими, што може да доведе до зголемен клиренс на половите хормони и кое може да доведе до пробивно крварење и/или неуспех на контрацептивното средство.

Управување

Може да се забележи ензимска индукција веќе после неколку денови од терапијата. Максимална ензимска индукција генерално се гледа во рок од неколку недели. После прекинување на терапијата со лекови ензимската индукција може да се одржи за околу 4 недели.

Краткотрајна терапија

Жени на терапија со ензим-индуцирачки лекови треба привремено да користат бариерен метод или друг метод на контрацепција, дополнително на КОК. Бариерниот метод мора да се користи во текот на целото време на истовремената терапија со лекот и 28 дена по нејзиното прекинување. Ако терапијата со лекот трае и после завршувањето на активните таблети во КОК пакувањето, плацебо таблетите мора да бидат фрлени и треба веднаш да се почне со следното КОК пакување.

Долготрајна терапија

Кај жени на долготрајна терапија со хепатални ензим-индуцирачки активни супстанции, се препорачува друг сигурен, не-хормонален метод на контрацепција.

Супстанциите што го зголемуваат клиренсот на КОК (намалена ефикасност на КОК од ензимска индукција), на пр:

Барбитурати, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин и ХИВ лекови ритонавир, невирапин и ефавиренцот и можеби, исто така фелбамат, грисеофулвин, окскарбазепин, топирамат и производи кои го содржат хербалниот лек кантарион (*hypericum perforatum*).



Во клиничка студија рифампицин, кој е силен цитохром P450 (CYP) 3A4 индуктор, предизвикал значајни намалувања на концентрација на динамична рамнотежа и системската изложеност на диеногест и естрадиол. AUC (0-24h) на диеногест и естрадиол во состојба на динамична рамнотежа биле намалени за 83% и 44%, соодветно.

Супстанции со променливи ефекти врз клиренсот на КОК

Кога истовремено со КОК се даваат многу комбинации на ХИВ протеаза инхибитори и не-нуклеозидни инхибитори на реверзибилна транскриптаза, вклучувајќи комбинации со ХЦВ инхибитори, може да ги зголемат или намалат плазма концентрациите на естроген или прогестини. Нето ефектот на овие промени може во некои случаи да биде клинички релевантен.

Затоа, пропишаните информации за истовремена употреба со ХИВ/ХЦВ лекови треба да бидат консултирани за идентификување на потенцијалните интеракции и сите поврзани препораки. Во случај на сомневање, жените на терапија со протеаза инхибитори или не-нуклеозидни инхибитори на реверзибилна транскриптаза треба да користат дополнителен бариерен метод на контрацепција.

Супстанциите што го намалуваат клиренсот на КОК (ензимски инхибитори):

Диеногест е супстрат на цитохром P450 (CYP) 3A4.

Клиничкото значење на потенцијалните интеракции со ензимски инхибитори останува непознато.

Истовремена употреба на силни CYP3A4 инхибитори може да ги зголеми плазматските концентрации на естроген или прогестерон или и на двата.

Истовремена администрација на кетоконазол, кој е силен инхибитор на CYP3A4 ензимот, резултирало со 2.9-пати и 1,6-пати зголемување на AUC (0-24 h) на диеногест и естрадиол во состојба на динамична рамнотежа, соодветно. Истовремена администрација на умерен инхибитор како еритромицин, довела до зголемување на AUC (0-24 h) на диеногест и естрадиол во состојба на динамична рамнотежа за 1,6-пати и 1,3-пати, соодветно.

- Влијанијата на Клаира на други лекови

Оралните контрацептиви можат да влијаат на метаболизмот на одредени други активни супстанции. Соодветно, плазматските и ткивни концентрации може или да се зголемат (пр. циклоспорин) или да се намалат (пр. ламотригин).

При истовремена администрација на 2 mg диеногест + 0.03 mg етинил естрадиол, фармакокинетиката на нифедипин не била погодена, со што се потврдиле резултатите од ин витро студиите, означувајќи дека инхибицијата на CYP ензимите од Клаира е неверојатна во терапевтски дози.

- Други форми на интеракции

Лабораториски тестови

Употребата на контрацептивни стероиди може да влијае на резултатите на одредени лабораториски тестови, вклучувајќи ги биохемиските параметри на хепарот, тироидеата, адреналната и реналната функција, плазма концентрациите на протеините (носачи), пр. кортикостероид везувајќите глобулини и липид/липопротеин фракциите, параметрите на метаболизмот на јагленхидратите и параметрите на коагулација и фибринолиза. Промените остануваат во рамките на нормалните лабораториски вредности.



4.7 Бременост и доење

Бременост

Клаира не треба да се употребува за време на бременост.

Ако жената забремени за време на употребата на Клаира, понатамошното користење мора да се прекине. Сепак, екстензивните епидемиолошки студии со КОК што содржат етинилестрадиол не покажаа ниту зголемен ризик од дефекти кај новородени деца кај жени кои користеле КОК пред бременост, ниту тератоген ефект кога КОК се земале ненамерно за време на бременост. Студиите кај животни не покажуваат ризик за репродуктивна токсичност (види дел 5.3).

Треба да се земе во предвид зголемениот ризик за ВТЕ за време на постпарталниот период кога повторно се почнува со Клаира (види дле 4.2 и 4.4).

Доење

КОК може да влијаат на лактацијата, бидејќи може да ја изменат количината и составот на мајчиното млеко. Затоа генерално КОК не се препорачуваат за употреба додека мајката дои. Мала количина на контрацептивни стероиди и/или нивни метаболити може да се екскретираат во млекото. Овие количини може да влијаат на доенчето.

Плодност

Клаира е индицирана за превенција на бременост. За информација за враќање на плодната, видете дел 5.1.

4.8 Ефекти на способноста за возење и ракување со машини

Не се направени студии за ефектите на способноста за возење и управување со машини. Не се забележани ефекти на способноста за возење и управување со машини кај кориснички на КОК.

4.9 Несакани ефекти

Преглед на безбедносниот профил

Најчесто забележани несакани реакции со Клаира, кога се употребува како орален контрацептив или во третман на тешко менструално крварење кај жени без органска патологија, кои сакаат орална контрацепција се акни, непријатно чувство во дојките, главоболка, интрациклусно крварење, гадење и зголемена тежина.

Сериозни несакани реакции се артериска и венска тромбоемболија, кои се дискутирани во делот 4.4.

Табеларен преглед на несакани реакции

Табелата 1 подолу ги дава несаканите реакции (НР) според MedDRA system organ classes. Користени се најсоодветните MedDRA термини за опис на соодветните несакани реакции. Синоними и сродни состојби не се прикажани, но секако треба да се земат во предвид. Фреквенцијата е базирана на податоците од клинички студии. Несаканите реакции биле евидентирани во пет клинички студии во фаза III (N=2266 жени со ризик за бременост, N=264 жени кои страдаат од нарушено утерино крварење без органска патологија и кои бараат орална контрацепција) и се сметаат со најмала можна поврзаност со употребата на Клаира. Сите наброени несакани реакции во категоријата “ретки” се појавуваат во 1 од 2 доброволци, резултирајќи со < 0.1 %.



Органски системи	Вообичаени ($\geq 1/100$ до $1/10$)	Невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)**
Инфекции и инфестации		Габична инфекција Вулвовагинална габична инфекција ¹ Вагинална инфекција	Кандидијаза Орален херпес Пелвична инфламаторна болест Претпоставка на синдром на окуларна хистоплазмоза Tinea versicolor Инфекција на уринарниот тракт Бактериска инфекција на вагината
Метаболни и нутритивни пореметувања		Зголемен апетит	Задршка на течност Хипертриглицеридемија
Психијатриски пореметувања		Депресија/Депресивно расположение Емоционално пореметување ² Несоница Намалено либидо ³ Ментално пореметување Промени на расположението ⁴	Агресија Вознемиреност Дисфорија Зголемено либидо Нервоза Кошмари Немир Проблеми со спиење Стрес
Пореметувања на нервниот систем	Главоболка ⁵	Вртоглавица Мигрена ⁶	Нарушено внимание Парестезија Вертиго
Очни пореметувања			Интолеранција на контактни леќи Суво око Отечено око
Срцеви пореметувања			Миокардијален инфаркт Палпитации
Васкуларни пореметувања		Топли бранови Хипертензија	Крварење од варикозни вени Венска тромбемболија (ВТЕ) Артериска тромбемболија (АТЕ) Хипотензија Суперфицијален флебитис Болка во вена
Гастроинтестинални пореметувања	Абдоминална болка ⁷ Гадење	Дијареа Повраќање	Констипација Сува уста Диспепсија Гастроезофагеален рефлукс
Хепатобилијарни пореметувања		Зголемување на хепаталните ензими ⁸	Фокална нодуларна хиперплазија на црн дроб Хроничен холециститис



Кожни и поткожни пореметувања	Акни ⁹	Алопеција Хиперхидроза Пруритус ¹⁰ Исип ¹¹	Алергиски кожни реакции ¹² Хлоазма Дерматитис Хирзутизам
			Хипертрихоза Неуродерматитис Нарушување на пигментацијата Себореа Кожно пореметување ¹³
Мускулноскелетни и пореметувања на сврзното ткиво		Мускулни грчеви	Болка во грбот Болка во вилица Чувство на тежина
Бубрежни и уринарни пореметувања			Болка во уринарниот тракт
Пореметување на репродуктивниот систем и дојките	Аменореа Непријатно чувство на дојките ¹⁴ Дисменореа Интрациклусни крварења (Метрорагија) ¹⁵	Зголемени дојки ¹⁶ Грутки во дојките Цервикална дисплазија Дисфункционално крварење од утерусот Диспареунија Фиброцистична болест на дојките Менорагија Менструални пореметувања Оваријална циста Пелвична болка Предменструален синдром Леомиом на утерус Контракции на матката Утерино/вагинално крварење вкл. и крварење во дамки Вагинален исcedок Вулвовагинална сувост	Абнормално псевдоменструално крварење Бенигни јазли во дојките Карцином на дојка (in situ) Циста на дојките Исcedок од дојките Цервикален полип Цервикален еритем Крварење при сексуален однос Галактореа Генитален исcedок Хипоменореа Одложени менструации Руптура на оваријална циста Вагинален мирис Вулвовагинално чувство на жарење Вулвовагинална непријатност
Пореметувања на крвниот и лимфатичниот систем			Лимфаденопатија
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања			Астма Диспнеа Епистаксис
Општи пореметувања и состојби на местото на администрација		Замор Иритабилност Едем ¹⁸	Болка во градниот кош Општо лошо чувство Пирексија
Иследувања	Зголемена тежина	Намалена тежина Промени на крвниот притисок ¹⁹	Абнормална цервикална размазка



- ¹ вклучувајќи вулвовагинална кандидијаза и утврден цервикален габичен примерок
- ² вклучувајќи плачење и влијание на лабилноста
- ³ вклучувајќи губење на либидото
- ⁴ вклучувајќи промени и осцилации на расположението
- ⁵ вклучувајќи тензиона главоболка и синусна главоболка
- ⁶ вклучувајќи мигрена со аура и мигрена без аура
- ⁷ вклучувајќи абдоминална надуеност, болка во горниот и болка во долниот дел на абдоменот
- ⁸ вклучувајќи покачување на аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза и гамаглутсамилтрансфераза
- ⁹ вклучувајќи пустуларни акни
- ¹⁰ вклучувајќи генерализиран пруритус и исип што чеша
- ¹¹ вклучувајќи макуларен исип
- ¹² вклучувајќи алергиски дерматитис и уртикарија
- ¹³ вклучувајќи затегнување на кожата
- ¹⁴ вклучувајќи болка во дојката, напнатост на дојката, пореметување на брадавицата или болка во брадавицата
- ¹⁵ вклучувајќи нерегуларни менструации
- ¹⁶ вклучувајќи отекување на дојката
- ¹⁷ вклучувајќи вагинално крварење, генитално крварење и утерино крварење
- ¹⁸ вклучувајќи периферен едем
- ¹⁹ вклучувајќи зголемување на крвниот притисок и намалување на крвниот притисок

Опис на селектирани несакани реакции

Бил забележан зголемен ризик на артериски и венски тромботични и тромбоемболични настани, вклучувајќи миокарден инфаркт, мозочен удар, транзиторен исхемичен напад, венска тромбоза и белодробна емболија кај жени кои употребувале КХК, кои се опишани во повеќе детали во делот 4.4.

Појавата на аменореа и интрациклусно крварење базирано на дневниците на пациенти е сумирано во делот 4.4 Контрола на циклус.

Следниве сериозни несакани реакции биле пријавени кај жени кои употребувале КОК, кои се разработени во делот 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употреба:

Тумори

- Фреквенцијата на дијагностицирање на карцином на дојките е малку зголемена помеѓу КОК корисничките. Бидејќи карциномот на дојки е редок кај жени под 40 годишна возраст, бројот на појавување е помал во однос на вкупниот ризик од карцином на дојки. Поврзаноста со употребата на КОК не е позната. За дополнителни информации види во делот 4.3 и 4.4.
- Тумори на црниот дроб;

Други состојби

- Еритема нодозум, еритема мултиформе
- Исцедок од дојките
- Хипертензија
- Појава или влошување на состојби за кои поврзаноста со употребата на КОК не е јасна: Кронова болест, улцеративен колитис, епилепсија, мигрена, миом на утерус, порфирија, системски лупус еритематозус, гестациски херпес, Сиденхајмова хореа, хемолитичен уремичен синдром, холестатска жолтица;
- Акутни или хронични пореметувања на функцијата на хепарот, кои нужно бараат прекин на употребата на КОК се додека вредностите на функцијата на хепарот не се вратат во нормала.
- Хлоазма;
- Преосетливост (вклучувајќи симптоми како исип, уртикарија);



Интеракции

Од интеракциите на други лекови (ензимски индуктори) со оралните контрацептиви може да резултира пробивно крварење и/или контрацептивен неуспех (види дел 4.5).

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страна на Агенцијата <https://malmed.gov.mk/>.

Пријавувањето на сомнителни несакани реакции по одобрување на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист/ризик на лекот. Здравствените работници се бара да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции преку националниот систем за пријавување.

4.10 Предозирање

Досега не се забележани сериозни несакани дејства при предозирање. Симптомите кои можат да се појават во случај на предозираност со активни таблети се: гадење, повраќање и кај млади девојки слабо вагинално крварење. Не постои антидот и понатамошниот третман е симптоматски.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: прогестогени и естрогени, секвенционални лекови. АТЦ

код: G03AB08

Во клинички студии извршени со Клаира во Европската Унија и во САД/Канада биле пресметани следниве Pearl индекси:

Pearl индекс: (18-50 години)

Грешка на метод: 0.42 (горна граница 95 % CI 0.77)

Корисник + грешка на метод: 0.79 (горна граница 95 % CI 1.23)

Pearl индекс: (18-35 години)

Грешка на метод: 0.51 (горна граница 95 % CI 0.97)

Корисник + грешка на метод: 1.01 (горна граница 95 % CI 1.59)

Контрацептивниот ефект на КОК се темели на интеракција на неколку фактори, од кои најважни се инхибиција на овулацијата, промени на цервикалната секреција и промени на ендометриумот.

Клаира употребува дозен режим еден чекор подоле од естроген и еден чекор погоре од прогестин, што се употребува за третман на тешко менструално крварење во отсуство на органска патологија, симптоми што понекогаш упатуваат на дисфункционално утерино крварење (ДУК).

Биле направени две мултицентрични, двојно слепи рандомизирани студии слично дизајнирани, за евалуација на ефикасноста и безбедноста на Клаира, кај жени со симптоми на ДУК, кои сакале орална контрацепција. Во целина, 269 жени биле рандомизирани со Клаира и 152 пациенти со плацебо.

После 6-месечна терапија средниот менструален губиток на крв бил намален за 88 % од 142 ml на 17 ml во групата на Клаира, во споредба со 24 % од 154 ml на 117 ml во плацебо групата.

После 6-месечна терапија, пропорцијата на жени кои биле комплетно излекувани од било каков симптом на ДУК била 29 % во Клаира групата, во споредба со 2 % во плацебо групата.



Естрогенот во Клаира е естрадиол валерат, естер на природниот хуман 17 β -естрадиол (1 mg естрадиол валерат кој одговара на 0.76 mg 17 β -естрадиол). Овој естроген се разликува од синтетскиот естроген етинилестрадиол или неговиот пролек местранол употребен во другите КОК, со недостаток на етинил групата во 17 α позиција.

Диеногест е дериват на нортестостерон, но без андрогени својства, со повеќе антиандрогена активност од приближно една третина од онаа на ципротерон ацетат. Диеногест се врзува за рецепторот на прогестерон во човечкиот утерус со само 10 % релативен афинитет на прогестерон. И покрај неговиот низок афинитет за рецепторот на прогестерон, диеногест има силен прогестогенски ефект во живо. Диеногест нема значајна андрогенска, минералкортикоидна или глукотрикоидна активност во живо.

Ендометријалната хистологија е истражувана во мала подгрупа на жени (n=218) во една клиничка студија после 20 терапевтски циклуси. Немало абнормални резултати.

5.2 Фармакокинетски својства

• Диеногест

Апсорпција

Орално администрираниот диеногест брзо и скоро целосно се апсорбира. Максималната серумска концентрација од 90.5 ng/ml се постигнува за еден час после оралната администрација на Клаира таблетата што содржи 2 mg естрадиол валерат + 3 mg диеногест. Биорасположливоста е околу 91%. Фармакокинетиката на диеногест е дозно-пропорционална во дозниот степен од 1-8 mg.

Истовремено земање на храна нема клиничко значајно влијание на степенот и размерот на апсорпцијата на диеногест.

Дистрибуција

Релативно висок дел од 10% на циркулирачкиот диеногест е присутен во слободна форма, а во приближно 90% е врзан неспецифично за албуминот. Диеногест не се врзува со специфичните транспортни протеини SHBG и CBG. Волуменот на дистрибуција при состојба на диамична рамнотежа на диеногест е 46 l после интравенозна администрација на 85 μ g H-диеногест.

Биотрансформација

Диеногест приближно целосно се метаболизира преку познати патишта на стероидниот метаболизам (хидроксилација, конјугација), воглавно преку CYP3A4. Фармаколошки неактивните метаболити се екскретираат брзо, така да доминантна фракција во плазмата е диеногест во споредба со 50 % од циркулирачкиот диеногест кој произлегува од компонентите. Вкупниот клиренс по интравенозна администрација на ³H-диеногест бил пресметан на 5.1 l/h.

Елиминација

Плазматскиот полуживот на диеногест е приближно 11 часови. Диеногест екстензивно се метаболизира и само 1 % од лекот се екскретира неизменет. Диеногест се екскретира во уринарно-фекален однос од околу 3:1 после орална администрација од 0.1 mg/kg. После оралната администрација, 42% од дозата се елиминира во првите 24 h и 63% во 6 денови преку бубрежна екскреција. Комбинирани 86% од дозата се екскретираат преку урината и фецесот после 6 денови.

Состојби на динамична рамнотежа

Фармакокинетиката на диеногест не е под влијание на вредностите на SHBG. Динамична рамнотежа се постигнува после 3 денови од истите дози од 3 mg диеногест во комбинација со 2 mg естрадиол валерат. Максималната и просечната серумска концентрација на диеногест во состојба на динамична рамнотежа се 11.8 ng/ml, 82.9 ng/ml, 33.7 ng/ml, соодветно. Средната стапка на акумулација за AUC (0-24h) била детерминирана дека е 1.24.



• Естрадиол валерат

Апсорпција

После орална администрација естрадиол валерат целосно се апсорбира. Разложувањето на естрадиол и валерична киселина се случува за време на апсорпцијата од цревната мукоза или при првото минување низ хепарот. Ова дава пораст на естрадиолот и неговите метаболити естрон и естриол. Максималните серумски естрадиол концентрации од 70.6 pg/ml се постигнуваат помеѓу 1.5 и 12 часови после единечна ингестија на таблета што содржи 3 mg естрадиол валерат на 1 ден.

Биотрансформација

Валеричната киселина има многу брз метаболизам. После орална администрација, приближно 3% од дозата е директно биорасположлива како естрадиол. Естрадиол минува низ силен прво-минувачки ефект и значајниот дел од администрираната доза е веќе метаболизирана во гастроинтестиналната мукоза. Заедно со претсистемскиот метаболизам во хепарот, околу 95% од орално администрираната доза се метаболизира пред да влезе во системската циркулација. Главните метаболити се естрон, естрон сулфат и естрон глюкоронид.

Дистрибуција

Во серумот 38 % од естрадиол е врзан за SHBG, 60 % за албумин и 2-3 % циркулира во слободна форма. Естрадиол може малку да ги индуцира серумските концентрации на SHBG на дозно-зависен начин. На 21 ден од третманот на циклусот, SHBG бил приближно 148 % од почетните вредности и се намалил на околу 141 % од почетните вредности до 28 ден (крај на плацебо фазата). Видливиот волумен на дистрибуција од приближно 1.2 l/kg е детерминиран после и.в. администрација.

Елиминација

Плазматскиот полуживот на елиминација на естрадиол е околу 90 минути. После орална администрација, сепак, ситуацијата се разликува. Поради големата количина на циркулирачки естроген сулфати и глюкурониди, како и ентерохепатичната рециркулација, терминалниот полуживот на естрадиол после орална администрација претставува сложен параметар, што е зависен од сите овие процеси и е во рамки од околу 13-20 h.

Естрадиол и неговите метаболити главно се екскретираат со урината и со околу 10% екскреција со фецесот.

Состојби на динамична рамнотежа

Фармакокинетиката на естрадиолот е под влијание на SHBG нивоата. Кај млади жени, измерените естрадиол плазма нивоа се мешавина од ендогениот естрадиол и од естрадиол создаден од Клаира. За време на фаза на третман од 2 mg естрадиол валерат + 3 mg диеногест, максималните и просечни серумски концентрации на естрадиолот во динамична рамнотежа се 66.0 pg/ml и 51.6 pg/ml, соодветно. Низ 28 дневниот циклус, биле одржани стабилни минимални концентрации на естрадиол и биле во граница од 28.7 pg/ml до 64.7 pg/ml.

Специјална популација

Фармакокинетиката на Клаира не била испитувана кај пациенти со нарушена ренална или хепатална функција.

5.3 Претклинички безбедносни податоци

Претклиничките податоци покажа дека не постои специфичен ризик за употреба кај луѓе врз основа на конвенционалните студии со повторувани токсични дози, генотоксичност, карциноген потенцијал и токсичност за репродукција. Сепак треба да се има во предвид дека сексуалните стероиди го промовираат растот на одредени хормон-зависни ткива и тумори.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси:

Активни таблети:

лактоза монохидрат
пченкарен скроб
модифициран скроб
повидон 25
магнезиум стеарат
хипромелоза
макрогол 6000
талк
титаниум диоксид (E171)
железен оксид жолт (E172) и/или
железен оксид црвен (E172)

Неактивни (плацебо) таблети:

лактоза монохидрат
пченкарен скроб
повидон K25
магнезиум стеарат
хипромелоза
талк
титаниум диоксид

6.2 Инкомпатибилност

Нема.

6.3 Рок на траење

5 години

6.4 Упатство за чување на лекот

Лекот се чува на место вон дофат на деца.
Нема посебни услови за чување.

Лекот не смее да се користи по рокот за употреба означен на пакувањето.
Лекот може да се издава само на лекарски рецепт (P).

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Транспарентен ПВЦ/Алуминиум блистер во картонско џебно пакување.

Големина на пакување:

1 x 28 таблети

Џебно-блистер пакување што содржи 28 филм-обложени таблети, од кои 26 активни таблети во 4 различни бои во редовите 1, 2, 3 и 4, како и 2 бели неактивни таблети во редот 4.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување

Секој неискористен производ или отпаден материјал се отстранува во согласност со локалните прописи.



7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo Ljubljana, Претставништво Скопје,
Ул.Антон Попов бр.1, лок.4/мез./лам.2, 1000
Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

20.04.2010

10. ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

04.2019

