

Состав

действующие вещества: estradiol valerate, cyproterone acetate;

1 таблетка, покрытая оболочкой, белого цвета содержит 2 мг эстрадиола валерат, 1 таблетка, покрытая оболочкой, розового цвета содержит 2 мг эстрадиола валерат и 1 мг ципротерона ацетата

вспомогательные вещества: лактоза, крахмал кукурузный, 25, тальк, магния стеарат, сахароза, повидон 90, макрогол 6000, кальция карбонат, воск монтанно-гликолевый, глицерин 85%, титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые оболочкой, белого цвета и таблетки, покрытые оболочкой, розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Гормоны половых желез. Эстроген-гестагенные комбинации.

Код АТХ G03C A53.

Фармакодинамика

Лекарственное средство Климен® содержит эстрадиола валерат, который является эстрогеном и предшественником 17β-эстрадиола. Действующее вещество - синтетический 17β-эстрадиол - по химическим и биологическим свойствам идентичен эндогенному эстрадиолу человека; он компенсирует уменьшение выработки эстрогена у женщин в менопаузе и облегчает связанные с этим симптомы.

Эстрогены предупреждают потерю костной массы в постклимактерическом периоде и после удаления яичников.

Ципротерона ацетат, который добавляется во время второй фазы лечения, является синтетической производной гидроксипрогестерона с прогестагеновым, антигонадотропными и антиандрогенными свойствами.

Поскольку эстрогены способствуют росту эндометрия, применение только эстрогена повышает риск развития гиперплазии эндометрия и рака. Добавление прогестерона позволяет существенно уменьшить риск возникновения гиперплазии эндометрия, обусловленный эстрогенами у женщин с сохраненной маткой.

Профилактика остеопороза

Дефицит эстрогенов в период менопаузы ассоциируется с повышенной скоростью ремоделирования костей и потерей костной массы.

Влияние эстрогенов на плотность костной ткани является дозозависимым. Эффективная защита обеспечивается в течение периода терапии. После завершения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) потеря костной массы происходит с такой же скоростью, как и у женщин, не проходивших лечение.

Результаты исследования WHI («Women's Health Initiative» - Инициатива в пользу здоровья женщины) и данные метаанализа других исследований указывают, что применение ЗГТ преимущественно здоровым женщинам, отдельно или в комбинации с прогестерона, снижает риск переломов шейки бедра, позвоночника и других переломов, связанных с остеопорозом. ЗГТ также может предупреждать развитие переломов у женщин с низкой плотностью костной ткани и / или подтвержденным остеопорозом, однако данные по этому поводу ограничены.

По результатам французского эпидемиологического когортного исследования, выявлено совокупный дозозависимый связь между применением ципротерона ацетата и менингиомой. Это исследование основывалось на данных медицинского страхования Франции (CNAM) и охватило популяцию 253777 женщин, которые применяли таблетки ципротерона в дозе 50-100 мг. Частота возникновения менингиомы, которая лечилась хирургическим путем или лучевой терапией, сравнивалась у женщин, подвергшихся воздействию высокой дозы ципротерона ацетата (совокупная доза ≥ 3 г), и женщин, у которых реакция на терапию ципротерона ацетата (совокупная доза < 3 г) была незначительная . В исследовании продемонстрировано соотношение кумулятивной дозы и ответы.

Совокупная доза ципротерона ацетата	Уровень заболеваемости (в пациенто-годах)	Относительный риск [95% доверительный интервал (ДИ)]
-------------------------------------	---	--

Подвергшихся воздействию (<3 г)	4,5/100.000	а
Подвергшихся воздействию ≥ 3 г	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
От 12 до 36 г	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
От 36 до 60 г	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
Больше 60 г	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

а Приведены в соответствие с уровнем эстрогена, обусловленного возрастом. Например, кумулятивная доза 12 г может соответствовать лечению в течение года дозой 50 мг / сут в течение 20 дней ежемесячно.

Фармакокинетика

После приема внутрь ципротерона ацетат и эстрадиола валерат быстро и полностью абсорбируются. Во время абсорбции и первого прохождения через печень с эстрадиола валерат образуется природный эстрадиол. Максимальные уровни в плазме крови обоих действующих веществ достигается через 1-3 часа. Уровень эстрогена заметно повышается в течение примерно 24 часов. Концентрация ципротерона ацетата снижается двухфазно с периодами полувыведения 3-4 часа и 2-4 дня. При ежедневном регулярном применении не ожидается повышение минимального уровня в плазме крови эстрадиола, тогда как минимальная плазменная концентрация ципротерона ацетата может расти в 2-4 раза.

Обе действующие вещества выводятся из организма преимущественно в Метаболизированный форме: 30% ципротерона ацетата выводится почками, а 70% - через печень с периодом полувыведения 2 суток; 90% эстрадиола выводится с мочой и 10% - с калом с периодом полувыведения в течение 1 суток.

Биодоступность

При пероральном применении ципротерона ацетат проявляет полную биодоступность. После полного образования с эстрадиола валерат биодоступность эстрадиола составляет примерно 3%.

Показания

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при симптомах перименопаузы и постменопаузального дефицита эстрогенов.

Профилактика постменопаузального остеопороза у женщин с высоким риском переломов, которые имеют непереносимость или которым противопоказаны другие лекарственные средства, разрешенные к применению для предупреждения остеопороза.

Опыт применения препарата Климен® женщинам в возрасте от 65 лет ограничен.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ;
- рак молочной железы в настоящее время или в анамнезе или подозрение на рак молочной железы;
- установлена или подозреваемая Эстрогензависимая злокачественная опухоль (в том числе рак эндометрия)
- кровотечения из половых органов невыясненной этиологии
- нелеченная гиперплазия эндометрия
- венозная тромбоэмболия в настоящее время или в прошлом (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии)
- установлены тромбофилические заболевания (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина, см. Раздел «Особенности применения»);
- артериальная тромбоэмболия в настоящее время или недавно перенесенная (в том числе стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт)
- острое заболевание печени или болезни печени в анамнезе, пока показатели функции печени не нормы;
- порфирия;
- период беременности и кормления грудью
- опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные)
- тяжелая гипертриглицеридемия;
- отосклероз с ухудшением состояния в течение предыдущих беременностей;
- высокий риск развития венозной или артериальной тромбоэмболии
- менингиома или менингиома в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Необходимо прекратить применение пероральных контрацептивов в случае назначения терапии лекарственным средством Климен®.

Вещества, повышающие клиренс половых гормонов (уменьшают действие путем индукции ферментов).

При одновременном применении веществ, которые индуцируют ферменты, метаболизируют лекарственное средство, особенно ферменты цитохрома P450, возможно усиление метаболизма эстрогенов (и прогестагенов). К таким веществам относятся противосудорожные препараты (например, фенobarбитал, фенитоин, примидон, карбамазепин) и антибактериальные средства (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз) и, вероятно, также фелбамат, гризеофульвин, окскарбазепин, топирамат и препараты, содержащие зверобой (*Hypericum perforatum*).

Клинически повышенный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может вызвать снижение действия этих гормонов и изменения характера вагинальных кровотечений.

Индукция ферментов может наблюдаться уже через несколько дней после начала лечения. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается через несколько недель, но потом она может поддерживаться на протяжении 4 недель после отмены препарата.

Во время лечения индуктором фермента и после его отмены рекомендуется клинический мониторинг и, если нужно, корректировки дозы ЗГТ.

Вещества с непостоянным действием на клиренс половых гормонов

При одновременном применении лекарственного средства с ингибиторами протеаз ВИЧ / ВГС и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы возможно увеличение или уменьшение концентрации эстрогена или прогестагена в плазме крови. В некоторых случаях такие изменения могут иметь клиническую значимость.

Именно поэтому пациентка должна сообщить врачу о назначении сопутствующих лекарств от ВИЧ / ВГС, чтобы он учел потенциальную взаимодействие и предоставил соответствующие рекомендации.

Вещества, снижающие клиренс половых гормонов (ингибиторы ферментов)

Одновременное применение сильных ингибиторов CYP3A4, таких как противогрибковые препараты азольного ряда (например, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол), верапамил, макролиды (например,

кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок может повысить плазменные концентрации эстрогенов и прогестерона.

Другие вещества, активно конъюгируют во время кишечного прохождения (например, парацетамол), могут выступать конкурентами в процессе конъюгации эстрогенов, тем самым увеличивая доступность эстрадиола.

Может измениться потребность в пероральных противодиабетических средствах или инсулине вследствие влияния на толерантность к глюкозе.

Взаимодействие с алкоголем

Чрезмерное употребление алкоголя во время применения лекарственного средства Климен® может привести к повышению уровня эстрадиола.

Влияние на результаты лабораторных исследований

Применение половых стероидных гормонов может повлиять на результаты определенных лабораторных анализов, в том числе на биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, функции надпочечников и почек, показатели содержания в плазме белков (носителей), таких как глобулин, связывающий половые гормоны и фракции липидов / липопротеинов, показатели углеводного обмена, а также показатели коагуляции и фибринолиза. Однако такие изменения обычно не выходят за пределы нормативных значений (см. Раздел «Особенности применения»).

Особенности применения

ЗГТ необходимо начинать исключительно с целью лечения симптомов постменопаузы, которые негативно влияют на качество жизни женщины. Не менее 1 раз в год следует проводить тщательную оценку пользы и рисков применения такой терапии в каждой отдельной пациентки. ЗГТ следует продолжать, только если польза превышает риски.

Данные о рисках, связанных с применением ЗГТ женщинам с преждевременной менопаузой, ограничены. Однако, исходя из следующих показателей абсолютного риска у молодых женщин, соотношение «польза / риск» может быть более благоприятным у женщин молодого возраста по сравнению со старшими пациентками.

Медицинское обследование / консультация

Перед началом или возобновлением ЗГТ необходимо собрать подробный индивидуальный и семейный анамнез каждой пациентки. Руководствуясь

полученными данными, учитывая противопоказания и особенности применения, необходимо провести клиническое обследование (в том числе органов малого таза и молочных желез). Во время лечения рекомендуется проводить регулярные медицинские осмотры, частота и характер которых зависят от индивидуальных факторов риска. Женщины также должны быть проинформированы об изменениях в молочных железах, при обнаружении которых они должны обратиться к врачу (см. Ниже «Рак молочной железы»). Исследования, включая методы визуализации, такие как маммография, необходимо проводить в соответствии с действующими стандартами обследования и клинических потребностей каждой женщины.

Пациентки, страдающие пролактина, требуют тщательного медицинского наблюдения (включая регулярную проверку уровня пролактина).

Состояния, требующие наблюдения

Пациентки, имеющие любое из указанных ниже заболеваний на данный момент или в анамнезе, у которых наблюдалось его ухудшение во время беременности или предыдущей гормональной терапии, должны находиться под тщательным наблюдением. Это также касается случаев, когда любое состояние или заболевание из указанных ниже появляется впервые или обостряется во время ЗГТ препаратом Климен®:

- лейомиома матки или эндометриоз;
- наличие факторов риска развития тромбоза (см. ниже);
- наличие факторов риска развития эстрогензависимых опухолей, например случаи рака молочной железы у родственников первой степени;
- артериальная гипертензия;
- заболевания печени (в редких случаях после употребления гормональных веществ наблюдали доброкачественные опухоли печени, реже - злокачественные опухоли печени, в единичных случаях эти опухоли привели к опасным для жизни внутрибрюшным кровоизлияниям);
- сахарный диабет, с сосудистыми осложнениями или без;
- желчнокаменная болезнь;
- мигрень или (сильные) головные боли;
- системная красная волчанка (СКВ);
- эпилепсия;
- астма,
- гиперплазия эндометрия в анамнезе (см. ниже);
- мастопатия или другие доброкачественные заболевания молочных желез;
- рассеянный склероз;
- синдром Дубина - Джонсона или синдром Ротора (см. ниже);

- серповидноклеточная анемия;
- идиопатическая желтуха беременных или мучительный зуд во время беременности или гестационный герпес в анамнезе;
- хорея Сиденгама;
- тяжелое ожирение;
- малая хорея.

У женщин с наследственным ангионевротический отек экзогенное применение эстрогенов может вызывать появление или ухудшение симптомов ангионевротического отека.

Основания для немедленной отмены терапии

Лечение следует немедленно прекратить в случае выявления любого из противопоказаний, а также при наличии указанных ниже состояний:

- желтуха или нарушение функции печени;
- значительное повышение артериального давления;
- беременность;
- симптомы тромбоза или подозрение на тромбоз;
- усиление интенсивности эпилептических приступов;
- внезапные проявления нарушений восприятия (например, зрительные расстройства, слуховые расстройства);
- гиперплазия эндометрия и рак эндометрия;
- рецидив холестатической желтухи или холестатического зуда, наблюдавшихся в первый раз во время беременности или при предыдущем применении половых стероидов;
- частые и необычно сильные головные боли, возникающие впервые, или другие симптомы, которые могут быть продроме признаками нарушений мозгового кровообращения.

Возможно синергетическое увеличение риска тромбоза у женщин, у которых имеют место несколько факторов риска одновременно или один из факторов риска проявляется чрезмерно. В таком случае риск может быть больше, чем при наличии нескольких факторов риска одновременно. ЗГТ не следует назначать в случае отрицательного соотношения «польза / риск».

Гиперплазия эндометрия и рак

У женщин с сохраненной маткой риск гиперплазии эндометрия и рака повышается в течение относительно длительного монотерапии эстрогенами. В зависимости от периода применения и дозы эстрогенов, сообщалось об увеличении риска развития рака эндометрия у женщин, использующих

монотерапии эстрогенами, в 2-12 раз по сравнению с женщинами, не применяющих ЗГТ (см. Раздел «Побочные реакции»). После завершения лечения повышенного риска может храниться в течение не менее 10 лет.

Сопутствующее циклическое применение прогестагена курсами по крайней мере по 12 дней в месяц или 28-дневный цикл применения, или непрерывная терапия с использованием эстрогена и прогестагена у женщин с сохраненной маткой нейтрализует чрезмерный риск, связанный с монотерапией эстрогенами.

Что касается последовательных назначений препаратов ЗГТ с дополнительным применением прогестагена только в течение 10 дней, нет достаточных данных, которые бы свидетельствовали, что получаемый защиту эндометрия с помощью прогестагена аналогично защиты, обеспечиваемая при 12-дневном применении прогестагена.

В течение нескольких первых месяцев лечения могут возникать межменструальные кровотечения и кровянистые выделения. В случае частых, постоянных или периодических нерегулярных кровотечений или если кровотечение возникла через некоторое время в течение терапии сохраняется после окончания приема препарата, необходимо провести обследование с целью выявления причин такого кровотечения и, в случае необходимости, выполнить биопсию эндометрия для исключения наличия злокачественных опухолей эндометрия.

Некомпенсированная стимуляция эстрогенами может привести к передзлоякисного или злокачественного перерождения остаточных очагов эндометриоза. В случаях, когда гистерэктомия проводилась с целью хирургического лечения эндометриоза, рекомендуется прием прогестагенов как дополнение к заместительной терапии эстрогенами, особенно если обнаружены остаточные явления эндометриоза.

Рак молочной железы

Современные данные свидетельствуют об общем увеличении риска развития рака молочной железы у женщин, получающих комбинации эстрогена и прогестагена, зависит от продолжительности терапии. Это также может касаться и ЗГТ с использованием препаратов, содержащих только эстроген.

Комбинированная терапия препаратами, содержащими эстрогены и прогестагены

В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования WHI и в эпидемиологических исследованиях отмечали стойкое повышение риска развития рака молочной железы у женщин, принимавших эстроген-прогестаген

комбинации в составе ЗГТ. Повышение риска наблюдалось примерно через 3 года (см. Раздел «Побочные реакции»).

Лечение препаратами, содержащими только эстроген

В ходе исследования WHI не отмечала повышение риска развития рака молочной железы у женщин после гистерэктомии, которые получали монотерапию эстрогенами. Как правило, в обсервационных исследованиях по изучению монотерапии эстрогенами риск возникновения рака молочной железы несколько повышался, однако гораздо меньше, чем у женщин, пользовались комбинациями эстрогенов и прогестагенов (см. Раздел «Побочные реакции»).

Повышенный риск проявляется через несколько лет применения, а возвращается к исходным возрастным показателям на протяжении нескольких лет (максимум пяти) после окончания лечения.

ЗГТ, особенно комбинированная терапия с применением эстрогенов и прогестагенов, повышает плотность снимков при маммографических исследованиях, что в некоторых случаях негативно влияет на радиологическое детектирование рака молочной железы.

Рак яичников

Рак яичников встречается гораздо реже, чем рак молочной железы. Длительное (не менее в течение 5-10 лет) применение монопрепаратов эстрогенов для ЗГТ ассоциируется с незначительным повышением риска развития рака яичников (см. Раздел «Побочные реакции»). Результаты некоторых исследований, в том числе WHI, указывают, что соответствующий риск, связанный с длительным применением комбинированной ЗГТ, аналогично или несколько ниже (см. Раздел «Побочные реакции»).

Венозная тромбоэмболия

ЗГТ ассоциируется с повышением риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), особенно тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. Вероятность развития ВТЭ выше в течение первого года ЗГТ, чем в течение следующих лет (см. Раздел «Побочные реакции»).

Пациенты с тромбофилией в анамнезе имеют повышенный риск возникновения ВТЭ. Применение ЗГТ может еще больше усилить этот риск и поэтому противопоказано таким пациентам (см. Раздел «Противопоказания»).

К факторам риска, общеизвестно связанные с ВТЭ, относятся: применение эстрогенов, пожилой возраст, большие оперативные вмешательства, длительные

периоды иммобилизации, избыточная масса тела (ИМТ ≥ 30 кг / м²), беременность / послеродовой период, системная красная волчанка (СКВ) и рак. Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ остается спорным.

После хирургических вмешательств, как и для всех пациентов, перенесших операцию, следует рассмотреть возможность применения профилактических мероприятий с целью предупреждения ВТЭ. Если после плановой операции рекомендуется длительная иммобилизация, применение ЗГТ следует прекратить за 4-6 недель до вмешательства. Лечение можно начинать снова только после полного восстановления двигательного режима у женщины.

Женщин, не имеющих в анамнезе ВТЭ, целесообразно проверить на наличие тромбофилии, если их родственники первой степени имели ВТЭ в молодом возрасте. Перед началом скрининга пациентки должны быть проинформированы об ограниченной прогностической ценности этой процедуры (могут быть обнаружены только некоторые нарушения, приводящие к тромбофилии). Применение ЗГТ противопоказано, если установлено тромбофилическое расстройство и в семейном анамнезе пациентки имеются случаи тромбоза или при обнаружении серьезных тромбофилических состояний (например, дефицит антитромбина, протеина S и / или протеина C или их комбинацию).

Перед началом применения ЗГТ у женщин, которые проходят непрерывную терапию антикоагулянтами, необходимо провести тщательную оценку соотношения «польза / риск».

В случае возникновения ВТЭ после начала применения ЗГТ прием лекарственного средства нужно отменить. Пациентки должны быть проинформированы о необходимости немедленно сообщать врачу при появлении у них симптомов, которые могут указывать на тромбоэмболию (в том числе болезненный отек нижней конечности, внезапная боль в грудной клетке, одышка).

Ишемическая болезнь сердца

В ходе рандомизированных контролируемых исследований не выявлено свидетельств, комбинированная ЗГТ с эстрогеном и прогестагеном или терапия только эстрогенами имеет протективного свойства по развитию инфаркта миокарда, независимо от наличия у женщин ишемической болезни сердца.

Комбинированная эстроген-прогестагенов терапия

Относительный риск развития ишемической болезни сердца несколько повышается на фоне комбинированной ЗГТ с применением эстрогена и

прогестагена. Поскольку начальный риск развития ишемической болезни сердца в значительной степени зависит от возраста, количество дополнительных случаев этого заболевания, обусловленные применением ЗГТ с эстрогеном и прогестагена, очень незначительной у здоровых женщин в пременопаузе. Однако это количество растет с увеличением возраста.

Монотерапия эстрогенами

В ходе рандомизированных контролируемых исследований не выявлено свидетельств о повышении риска развития ишемической болезни сердца у женщин, которым проведено гистерэктомию, и которые получают монотерапии эстрогенами.

Инсульт

Применение комбинированной эстроген-прогестагенов терапии и монотерапии эстрогенами ассоциируется с повышением риска развития инсульта почти в 1,5 раза. Относительный риск зависит от возраста и времени, прошедшего после наступления менопаузы. Однако, поскольку начальный риск инсульта в значительной степени зависит от возраста пациенток, у женщин, получающих ЗГТ, с увеличением возраста общий риск развития инсульта возрастает (см. Раздел «Побочные реакции»).

Опухоли печени

После применения гормональных веществ, содержащихся в препаратах для ЗГТ, в редких случаях наблюдалось развитие доброкачественных, а еще реже - злокачественных опухолей печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили внутрибрюшных кровотечений, угрожающих жизни. При болях в верхней части живота, увеличении печени или признаках внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учесть вероятность наличия опухоли печени.

Возможное влияние на новорожденных мужского пола

Несмотря на невозможность экстраполяции на человека результатов исследований по изучению репродуктивной токсичности, проводившихся на животных, следует учитывать тот факт, что применение лекарственного средства Климен® на гормончутливому этапе дифференциации половых органов (примерно с 45-го дня беременности или через 59 дней после начала последней менструальноподобное кровотечение) может вызвать явление феминизации у плодов мужского пола.

Во время наблюдения за новорожденными, матери которых в период беременности применяли ципротерона ацетат, не было обнаружено никаких признаков феминизации. Несмотря на это, беременность является противопоказанием к применению препарата Климен®.

Другие патологические состояния

Эстрогены могут вызывать задержку жидкости в организме соответственно пациентки с нарушением функции сердца или почек нуждаются в тщательном наблюдении. Из-за возможности повышения уровня циркулирующих действующих веществ лекарственного средства Климен® в плазме крови следует обеспечить тщательный мониторинг состояния пациенток с терминальной стадией почечной недостаточности.

Женщины с гипертриглицеридемией должны находиться под тщательным наблюдением во время проведения ЗГТ эстрогенами или комбинацией эстрогенов и прогестагенов; в редких случаях сообщалось о значительном повышении уровня триглицеридов плазмы крови с последующим развитием панкреатита при аналогичных обстоятельствах на фоне применения терапии эстрогенами.

Эстрогены вызывают повышение концентрации тироксин-связывающего глобулина (ТСГ), что приводит к увеличению общего уровня циркулирующих тиреоидных гормонов, которые определяются показателями белково-связанного йода (БЗЙ), уровнем Т4 (измеряется путем анализа с использованием колонок или радиоиммунного анализа) или Т3 (измеряется с помощью радиоиммунного анализа). Захват Т3 уменьшается, что указывает на повышенный уровень ТСГ. Концентрации свободных Т3 и Т4 не изменяются. Уровни других связывающих белков в сыворотке крови, таких как ГКС-связывающего глобулина (КЗГ) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) могут расти, что приводит к повышению концентрации циркулирующих кортикостероидов и половых гормонов. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Могут расти уровне других белков плазмы крови (ангиотензиногена / субстрата ренина, альфа 1-антитрипсина, церулоплазмина).

Применение ЗГТ не улучшает когнитивные функции. Нет свидетельств, что применение длительной комбинированной ЗГТ или монотерапии эстрогенами повышает риск развития деменции у женщин, которые на момент начала лечения были в возрасте от 65 лет.

Миомы матки (миомы) могут увеличиваться в размере под влиянием эстрогенов. Если это наблюдается, то лечение следует прекратить.

В ходе двух клинических исследований непрерывно с комбинированными конъюгированными эстрогенами и медроксипрогестерона ацетата (МПА) было обнаружено возможно повышение риска ишемической болезни сердца (ИБС) в течение первого года применения и отсутствие преимуществ вам. В ходе одного клинического исследования только с конъюгированными эстрогенами обнаружено потенциальное снижение частоты ИБС у женщин в возрасте 50-59 лет и отсутствие преимуществ в общей численности популяции исследования. Как второе следствие, в ходе двух клинических исследований только с конъюгированными эстрогенами или в комбинации с МПА наблюдалось повышение риска инсульта на 30-40%.

Не известно полученные данные можно использовать для других препаратов ЗГТ или непероральных путей введения.

Не было установлено связи между ЗГТ и развитием артериальной гипертензии. Сообщалось о незначительных повышении артериального давления у женщин, проходивших ЗГТ, но клинически значимые повышения встречаются редко. Однако, если в отдельных случаях в течение ЗГТ регистрируются стабильные высокие цифры артериального давления, следует рассмотреть возможность прекращения ЗГТ.

Тщательное наблюдение необходимо за пациентками с нетяжелыми нарушениями функции печени, включая гипербилирубинемия, такую как синдром Дубина - Джонсона или синдром Ротора, а также необходимо проводить периодический контроль показателей функции печени. В случае ухудшения показателей функции печени следует прекратить ЗГТ.

Хотя ЗГТ может повлиять на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, в общем изменение терапии пациенткам с сахарным диабетом, которые проходят ЗГТ, не нужна. Но в течение ЗГТ необходимо проводить тщательный мониторинг состояния здоровья женщин, больных сахарным диабетом.

У некоторых пациенток на фоне ЗГТ могут появиться нежелательные проявления эстрогенной стимуляции, например аномальное маточное кровотечение. Частые или постоянные маточные кровотечения во время лечения является показанием для проведения комплексной оценки состояния эндометрия.

Фиброзные опухоли матки (миомы) могут увеличиваться в размере под влиянием эстрогенов. Если это наблюдается, лечение следует прекратить.

Пациенткам с пролактиномой необходим тщательный медицинский контроль (включая периодическое определение уровня пролактина).

Рекомендуется прекратить лечение, если во время терапии наблюдался рецидив эндометриоза.

Известно, что эстрогены увеличивают литогенность желчи. Некоторые женщины склонны к развитию желчнокаменной болезни при лечении эстрогенами.

В некоторых случаях может наблюдаться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. При прохождении курса ЗГТ женщинам, склонным к возникновению хлоазмы, следует избегать пребывания на солнце или ультрафиолетового облучения.

Сообщалось о возникновении менингиомы (одиночной и множественной) в связи с применением ципротерона ацетата, особенно в высоких дозах от 25 мг и в течение длительного времени. Если у пациента установлен диагноз менингиома, любое лечение, содержащий ципротерон, включая Климен®, необходимо остановить, как мера пресечения.

Климен® не следует применять как контрацептивное средство, также он не защищает от ВИЧ. При необходимости следует использовать негормональные методы контрацепции (кроме календарного метода Огино - Кнауса и температурного метода).

Климен® содержит лактозу и сахарозу, глицерин.

Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, фруктозы, нарушением всасывания глюкозы-галактозы, дефицитом лактазы или сахараз-изомальтазы не должны применять препарат Климен®.

Глицерин может усилить боль в животе у пациенток, страдающих синдромом раздраженного кишечника. Таким пациенткам рекомендуется применять препарат с осторожностью.

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

Климен® не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем или работать с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Препарат Климен® не следует назначать в период беременности. Перед началом применения препарата Климен® необходимо исключить наличие беременности. В случае наступления беременности во время лечения Климен® следует немедленно прекратить.

Существуют достаточно ограниченные клинические данные по применению ципротерона ацетата беременным, указывающие на отсутствие каких-либо побочных эффектов. Применение ципротерона ацетата в высоких дозах при гормончутливого этапа дифференциации половых органов (примерно с 45-го дня беременности) может вызвать феминизации у плодов мужского пола. В исследованиях на животных было выявлено репродуктивной токсичности (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Согласно большинству данных соответствующих эпидемиологических исследований по непреднамеренного применения комбинаций эстрогенов и прогестагенов в период беременности, тератогенным или фетотоксического действие не была обнаружена.

Кормления грудью. Препарат Климен® не следует назначать в период кормления грудью. Небольшое количество половых гормонов может проникать в грудное молоко.

Способ применения и дозы

В начале лечения и при восстановлении терапии по поводу постклимактерических симптомов следует применять самую низкую эффективную дозу в течение как можно меньшего времени (см. Также раздел «Особенности применения»).

Начало приема препарата Климен®

Если раньше лечение препаратами ЗГТ не проводилось

Принимать по 1 таблетке, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, в период с 5-го по 25-й день цикла (первый день менструации соответствует первому дню цикла).

Пациенткам с аменореей или очень нерегулярным менструальным циклом (в первую очередь необходимо исключить наличие беременности; см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»), женщины в постменопаузе могут начинать прием препарата в любой день.

Переход с другого лекарственного средства на ЗГТ

Женщины, которые переходят с непрерывной комбинированной ЗГТ, должны начинать применение лекарственного средства на следующий день после окончания курса лечения предыдущим препаратом. Женщинам, которые переходят из циклической ЗГТ, следует начинать применение лекарственного средства Климен® следующий день после окончания перерыва в приеме

предыдущего препарата.

Дозировка

Принимать по 1 таблетке в день в течение 21-го дня. Таблетки принимать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Первые 11 дней принимать по 1 таблетке белого цвета в сутки, в течение следующих 10 дней применять по 1 розовой таблетке в сутки.

Способ применения

Следует стараться принимать таблетки в одно и то же время.

После окончания первой упаковки пациентка делает семидневный перерыв в приеме препарата, в течение которого происходит менструальноподобное кровотечение. Таблетки из другой упаковки препарата Климен® начинать принимать через 4 недели после начала применения препарата, то есть в тот же день недели, и в дальнейшем придерживаются этого режима.

Если пропущено прием таблетки

Если опоздание в приеме очередной таблетки менее 24 часов, следует принять ее как можно быстрее. Но если очередная таблетка не была принята в течение более 24 часов, не нужно принимать дополнительную таблетку.

Если было пропущено несколько таблеток подряд, может начаться межменструальное кровотечение.

Если кровотечение отсутствует

С увеличением длительности применения препарата возрастает частота случаев отсутствия кровотечений во время перерыва в приеме таблеток. В случае подозрения на беременность использование препарата следует прекратить до исключения наличия беременности.

Особые группы пациентов

Пациентки пожилого возраста

Нет данных, которые бы указывали на необходимость коррекции доз у пациенток пожилого возраста. По применению женщинам старше 65 лет, см. «Особенности применения».

Пациентки с печеночной недостаточностью

Применение препарата Климен® не изучались у пациенток с печеночной недостаточностью. Пациенткам с тяжелыми заболеваниями печени применения препарата Климен® противопоказано (см. «Противопоказания»).

Пациентки с почечной недостаточностью

Применение препарата Климен® не изучались у пациенток с почечной недостаточностью. Коррекция дозы препарата (согласно имеющимся данным) не нужна.

Дети

Препарат Климен® не показан для применения у детей.

Передозировка

Исследования по изучению острой токсичности показали отсутствие какого-либо риска развития острых побочных эффектов при случайном приеме доз в несколько раз превышают терапевтическую дозу.

Тошнота, рвота, вагинальные кровотечения могут быть признаками передозировки.

Побочные реакции

Ниже приведены побочные реакции, которые были зарегистрированы у женщин, получавших ЗГТ (постмаркетинговые данные), но связь с применением препарата Климен® не был ни опровергнут, ни подтвержден.

По частоте побочные реакции распределены на следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - <1/10$); редкие ($\geq 1/1000 - <1/100$); единичные ($\geq 1/10000 - <1/1000$); редкие ($<1/10000$); частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным)

Системы органов	Частые	Редкие	Одиночные
Со стороны иммунной системы		реакции гиперчувствительности	

Метаболические и алиментарные нарушения	изменения массы тела		
психические расстройства		подавленное настроение	ощущение беспокойства, изменения либидо
Со стороны нервной системы	головная боль	головокружение	мигрень
Со стороны органов зрения		нарушение зрения	непереносимость контактных линз
Со стороны сердечно-сосудистой системы		сердцебиение	
Со стороны желудочно-кишечного тракта	абдоминальная боль, тошнота	диспепсия	вздутие, рвота
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	сыпь, зуд	узелковая эритема, крапивница	гирсутизм, акне
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани			мышечные судороги

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	изменения характера менструальных кровотечений; увеличение или уменьшение интенсивности кровотечений отмены; межменструальные кровотечения, проявляются кровянистые выделения или даже прорывными кровотечениями (эти нарушения обычно исчезают на фоне продолжения лечения)	боль в молочных железах, ощущение напряженности молочных желез	дисменорея, изменения влагалищной секреции, синдром, подобный предменструального, увеличение молочных желез
Общие нарушения и реакции в месте применения		отек	повышенная утомляемость

Для описания определенной побочной реакции применяли наиболее приемлемый срок MedDRA (версия 8.0).

Синонимы и сопутствующие состояния не указаны, однако должны также учитываться.

Риск рака молочной железы

У женщин, получавших комбинированную эстроген-прогестагенов терапию в течение периода более 5 лет, риск рака молочной железы был повышен в 2 раза.

У пациенток, получающих монотерапию с применением эстрогенов, степень повышения риска несколько ниже, чем у пациенток, принимающих комбинированные препараты эстрогена и прогестагенов.

Степень риска зависит от длительности применения (см. Раздел «Особенности применения»).

Ниже приведены результаты крупнейшего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (WHI) и крупнейшего эпидемиологического исследования (MWS).

Исследование MWS: оценка дополнительного риска развития рака молочной железы через 5 лет применения ЗГТ

Возрастная группа (годы)	Дополнительные случаи на 1000 женщин, которые не применяли ЗГТ, за пятилетний период *	Относительный риск #	дополнительные случаи на 1000 женщин, принимавших ЗГТ, за пятилетний период (95% ДИ)
Монотерапия эстрогенами			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Комбинированная эстроген-прогестагенов терапия			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Относительно исходных данных по частоте возникновения в промышленных странах.

Относительный риск в целом. Относительный риск не является постоянным значением: он растет с увеличением длительности применения.

Примечание: поскольку исходные данные о частоте возникновения рака молочной железы в странах ЕС могут различаться, соответствующим образом варьируется и количество дополнительных случаев возникновения рака молочной железы.

Исследование WHI в США: увеличение риска развития рака молочной железы через 5 лет ЗГТ

Возрастная группа (годы)	Количество случаев на 1000 женщин с плацебо-группы за пятилетний период	Относительный риск # (95% ДИ)	Дополнительные случаи на 1000 женщин, принимавших ЗГТ, за пятилетний период (95% ДИ)
Монотерапия эстрогенами (КЭЭ)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	4 (6 - 0) *
Комбинированная эстроген-прогестагенов терапия (КЭЭ + МПА) #			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

КЭЭ - конъюгированный эквинных эстроген.

Мпа - медроксипрогестерона ацетат.

* Исследование WHI у женщин с удаленной маткой, не показали увеличения риска развития рака молочной железы.

У женщин, не применяли ЗГТ до начала исследования, явного риска в течение первых 5 лет лечения не наблюдали; после 5 лет риск был выше, чем у тех, кто не принимал ЗГТ.

Риск рака эндометрия

Женщины в постменопаузе с сохраненной маткой

Рак эндометрия развивается в около 5 из 1000 женщин с сохраненной маткой, которые не проходят ЗГТ. У женщин с сохраненной маткой не рекомендуется применять монотерапию эстрогенами из-за повышения риска развития рака эндометрия (см. Раздел «Особенности применения»).

В зависимости от продолжительности монотерапии эстрогенами и дозами, которые были предназначены, повышение риска возникновения рака эндометрия в ходе эпидемиологических исследований колебалось от 5 до 55 дополнительных случаев, диагностированных в каждой 1000 женщин в возрасте от 50 до 65 лет. Добавление прогестагенов компонента к монотерапии с применением эстрогена в течение по крайней мере 12 дней на цикл может предотвратить такое повышение риска.

В ходе исследования MWS применения в течение 5 лет комбинированной (последовательной или постоянной) ЗГТ не повышала риск возникновения рака эндометрия [относительный риск 1,0 (95% ДИ 0,8-1,2)].

Риск рака яичников

Длительное применение монопрепаратов эстрогена и комбинированных эстроген-прогестагенов лекарственных средств в составе ЗГТ ассоциируется с незначительным повышением риска развития рака яичников. В исследовании MWS после 5 лет применения ЗГТ было выявлено 1 дополнительный случай заболевания на 2500 женщин, которые получали указанную терапию.

Риск венозной тромбоэмболии

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), в том числе тромбоза глубоких вен нижних конечностей, тромбоза вен таза или тромбоэмболии легочной артерии, при ЗГТ возрастает в 1,3-3 раза. Появление тромбоза более вероятно в течение первого года лечения (см. Раздел «Особенности применения»). Ниже представлены результаты исследований WHI.

Исследование WHI: повышение риска ВТЭ через 5 лет ЗГТ

Возрастная группа (годы)	Частота на 1000 женщин с плацебо-группы за пятилетний период	Относительный риск (95% ДИ)	Дополнительные случаи на 1000 женщин, принимавших ЗГТ, через 5 лет
Пероральная монотерапия эстрогенами *			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)

Комбинированная пероральная эстроген-прогестагенов терапия			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Исследование у женщин с удаленной маткой.

Риск развития ишемической болезни сердца

Риск развития ишемической болезни сердца несколько повышен у женщин, получающих комбинированную эстроген-прогестагенов ЗГТ, в возрасте 60 лет (см. Раздел «Особенности применения»).

Риск развития ишемического инсульта

Монотерапия эстрогенами или комбинированная эстроген-прогестагенов терапия ассоциируется с повышением риска возникновения ишемического инсульта почти в 1,5 раза. Риск геморрагического инсульта не повышается на фоне ЗГТ. Упомянутый относительный риск не зависит от возраста или длительности применения. Однако, поскольку показатели риска на начальном уровне значительно зависят от возраста, общий риск у женщин, применяющих ЗГТ, повышается с увеличением возраста (см. Раздел «Особенности применения»).

Комбинированные исследования WHI: повышение риска ишемического инсульта * через 5 лет применения ЗГТ

Возрастная группа (годы)	Количество случаев на 1000 женщин с плацебо-группы за пятилетний период	Относительный риск (95% ДИ)	Дополнительные случаи на 1000 женщин, принимавших ЗГТ, через 5 лет
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Дифференциация между ишемическим и геморрагическим инсультом не проводилась.

Что делать при появлении межменструального кровотечения

У женщин, получающих заместительную терапию, при появлении рецидивирующих межменструальных кровотечений необходимо проводить диагностическое обследование (см. Раздел «Особенности применения»). Во время межменструального кровотечения следует продолжать применение лекарственного средства Климен® с целью предупреждения развития более интенсивной кровотечения отмены. Для остановки межменструального кровотечения может дополнительно применяться эстроген в течение 4-5 дней. Однако, если межменструальное кровотечение не удается остановить с помощью упомянутой дополнительной терапии, или если несколько последовательных циклов происходят с нерегулярными интервалами случаются впервые после длительного применения препарата Климен®, необходимо провести тщательный гинекологический осмотр с возможным кюретажем. В таких случаях маловероятно, что упомянутые нерегулярные кровотечения обусловлены лекарственным средством, поскольку указанные явления в большинстве вызываются органическими причинами (в том числе подслизистой миомы, полипами) (см. Раздел «Особенности применения»).

Опухоли печени

В редких случаях после применения активных гормональных веществ, содержащихся в препарате Климен®, наблюдались доброкачественные, а еще реже - злокачественные опухоли печени, иногда приводили к опасным для жизни внутрибрюшного кровотечения. При сильных болях в верхней части живота, увеличении печени или признаках внутрибрюшного кровотечения, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность наличия опухолей печени (см. Раздел «Особенности применения»).

Углеводный обмен

В зависимости от типа и количества действующих веществ, содержащихся в этом комбинированном эстроген / прогестагенов лекарственном средстве, он может приводить к повышению уровня глюкозы плазмы крови и изменения секреции инсулина (снижение толерантности к глюкозе). Поскольку влияние на углеводный обмен в данном случае невозможно предсказать, женщины, больные сахарным диабетом, нуждаются в тщательном мониторинге. Потребность в инсулине или пероральных противодиабетических средствах может или снижаться, или повышаться (см. Разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Кроме этого, отмечались другие побочные реакции, связанные с применением терапии эстрогенами и прогестагенами:

заболевания желчного пузыря;
нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: хлоазма, полиморфная эритема, сосудистая пурпура, экзема, выпадение волос;
возможность развития деменции у женщин в возрасте от 65 лет (см. раздел «Особенности применения»);
повышение аппетита.

У женщин с наследственным ангионевротический отек экзогенные эстрогены могут индуцировать или усиливать симптомы ангионевротического отека (см. Раздел «Особенности применения»).

Побочные реакции, которые наблюдались у женщин, получавших заместительную гормональную терапию: изменения настроения, артериальная гипертензия, появление или обострение флебитов, нарушение функции печени, избыточная секреция цервикальной слизи, увеличение размеров лейомиом матки, выделения из молочных желез, порфирия, снижение толерантности к глюкозе, тревожные / депрессивные симптомы, хорея, желчекаменная болезнь, мышечные судороги, боль в нижних конечностях, увеличение размера миомы матки, нерегулярные кровотечения, задержка соли и воды в организме, диарея, эктропион, носовые кровотечения, цистит подобные симптомы, вагинальный кандидоз, эрозии шейки матки.

Сообщалось о других побочных реакциях в рамках лечения эстрогенами:

Эстрогензависимые доброкачественная, а также злокачественная неоплазия, например рак эндометрия
инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства важны. Они позволяют проводить мониторинг соотношения «польза / риск» при применении лекарственного средства. Медицинские работники должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакции.

Срок годности

5 лет.

Не применять лекарственное средство после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Упаковка

Комби-упаковка № 21 таблетке (белого цвета № 11 и розового цвета № 10), в блистере с календарной шкале; по 1 блистера в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ДЕЛЬФАРМ ЛІЛЛЬ САС

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Парк де Активитес Раубаикс-Эст, 22 Руэ где Тауффлерс ЦС 50070, Лус ЛЭЗ ЛАННОЙ, 59452, Франция.

Источник инструкции

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