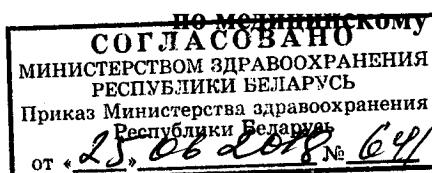


**ИНСТРУКЦИЯ**

(информация для пациенток)

**КЛИМЕН®****Торговое название лекарственного средства: Климен®****Международное непатентованное название лекарственного средства:**

Ципротерон + эстрадиол (Cyproterone and estradiol)

**Состав***Активные вещества:*

1 таблетка покрытая оболочкой белого цвета содержит 2,0 мг эстрадиола валерата

1 таблетка покрытая оболочкой розового цвета содержит 2,0 мг эстрадиола валерата и 1,0 мг ципротерона ацетата.

*Вспомогательные вещества:*

Таблетка покрытая оболочкой белого цвета: лактоза моногидрат, крахмал кукурузный, повидон K 25, тальк, магния стеарат. Оболочка таблетки: сахароза, повидон K 90, макрогол 6000, кальция карбонат, тальк, воск горный гликолиевый.

Таблетка покрытая оболочкой розового цвета: лактоза моногидрат, крахмал кукурузный, повидон K 25, тальк, магния стеарат. Оболочка таблетки: сахароза, повидон K 90, макрогол 6000, кальция карбонат, тальк, глицерин 85%, воск горный гликолиевый, титана диоксид, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный.

**Форма выпуска**

Круглые таблетки покрытые оболочкой белого цвета (11 таблеток) и розового цвета (10 таблеток).

**Фармакотерапевтическая группа**

Половые гормоны и модуляторы половой системы. Эстроген и антиандроген.

Код ATХ: G03HB01.

**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Лекарственное средство Климен содержит эстрадиола валерата и ципротерона ацетата для

использования при циклическом режиме дозирования.

#### *Эстрадиола валерат*

Активное вещество, 17 $\beta$ -эстрадиол, химически и биологически идентично эндогенному эстрадиолу человека. Он компенсирует прекращение выработки эстрогенов у женщин при наступлении менопаузы и снимает климактерические симптомы. Эстрогены предотвращают потерю костной массы, связанную с менопаузой или овариэктомией.

#### *Ципротерона ацетат*

Производное 17-ОН-прогестерона, является мощным прогестагеном длительного действия с высокой антигонотропной активностью. Он лишен андрогенной активности. Добавление ципротерона ацетата во второй части лечения обеспечивает защитный эффект от риска гиперплазии или рака эндометрия.

Эстрогены стимулируют увеличение эндометрия и повышают риск развития рака эндометрия и гиперплазии. Наличие комбинаций прогестагена у женщин, не подвергавшихся гистерэктомии, значительно снижает риск эстроген-индуцированной гиперплазии эндометрия.

#### *Информация о клинических исследованиях:*

- Ослабление симптомов, связанных с дефицитом эстрогена. Облегчение симптомов менопаузы достигается с первых недель лечения.
- Предотвращение остеопороза. Дефицит эстрогена в менопаузе ассоциирован с усиленным обновлением костной ткани и снижением костной массы. Влияние эстрогена на минеральную плотность кости зависит от дозы. Защита действует на протяжении всего лечения. При прекращении гормонозаместительной терапии (ГЗТ) потеря костной массы возобновляется с той же скоростью, что и у женщин, не подвергавшихся лечению.

Результаты исследования «Инициатива по охране здоровья женщин» (WHI) и мета-анализа нескольких исследований показывают, что использование монотерапии эстрогенами или в эстрогена сочетании с прогестагеном в качестве ГЗТ - главным образом у здоровых женщин - снижает риск переломов бедра, позвонков и других остеопоротических переломов. Ограничено число данных свидетельствуют о том, что ГЗТ также может предотвращать переломы у женщин с низкой минеральной плотностью костей и / или установленным остеопорозом.

#### *Фармакокинетика*

Комбинация 17- $\beta$ -эстрадиола валерата и ципротерона ацетата не изменяет биодоступность любого из активных ингредиентов, взятых отдельно.

Эстрадиола валерат и ципротерона ацетат полностью абсорбируются после приема внутрь. Во время абсорбции и первого печеночного прохождения эстрадиола валерат подвергается

ется полному гидролизу до 17-β эстрадиола и валериановой кислоты, что следует за классическим катаболизмом жирных кислот.

После однократного приема максимальная концентрация для двух активных ингредиентов достигается через 1-3 часа. Возврат концентрации эстрогена в плазме до исходного уровня достигается за 6-24 часа. Концентрация эстрадиола в плазме после приема, имеет тот же порядок величины, которая считается эффективной для профилактики остеопороза (от 50 до 100 пг/мл). Концентрация ципротерона ацетата в плазме крови снижается в 2 этапа с периодом полураспада от 3-4 часов до 2-4 дней. При повторном приеме плазменные концентрации ципротерона ацетата могут увеличиваться в 2-4 раза.

Эстрадиол выводится из организма на 90% с мочой и на 10% с калом с периодом полураспада в течение одного дня. Ципротерона ацетат удаляется в виде метаболитов на 30 % через почки и до 70 % через желчный проток с периодом полураспада 2 дня.

#### ***Доклинические исследования безопасности***

Исследования острой токсичности и исследования при введении повторной дозы не указывают на какой-либо особый риск для человека. Тем не менее, известно, что половые стероиды могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

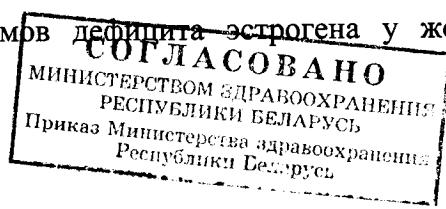
Стандартные тесты мутагенеза, проведенные в естественных и лабораторных условиях, не выявили никакого мутагенного или генотоксического потенциала. Однако более поздние исследования показали, что ципротерона ацетат, как и другие стероидные производные и другие активные ингредиенты различной химической природы, может индуцировать образование аддуктов ДНК (в сочетании с усилением процесса восстановления ДНК) на клетках печени крыс и обезьян, а также на клетках печени человека. Это образование аддуктов ДНК наблюдалось при дозах облучения, которые можно было обнаружить с помощью рекомендованными для ципротерона ацетата схем.

При введении животным *in vivo* ципротерона ацетат вызывает, как и другие прогестагены, увеличение частоты возникновения очаговых поражений печени, возможно, предраковых, с изменением клеточных ферментов.

Клиническая значимость этих экспериментальных данных остается неподтвержденной. Доступные на сегодняшний день клинические данные не указывают на увеличение частоты опухолей печени у людей.

#### **Показания к применению**

Гормонозаместительная терапия (ГЗТ) симптомов дефицита эстрогена у женщин в постменопаузе.



Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе с повышенным риском остеопоротических переломов при непереносимости или противопоказаниям к другим методам лечения, указанным для профилактики остеопороза (см. также раздел «Меры предосторожности»).

Опыт этого лечения у женщин старше 65 лет ограничен.

## **Способ применения и дозы**

### Способ применения

Перорально

### Дозы

Лекарственное средство Климен представляет собой комбинацию эстрогена и прогестагена, показанную при циклическом режиме дозирования.

Схема курса лечения выглядит следующим образом:

Принимать ежедневно без перерыва по 1 таблетке в течение 21 дня в следующей последовательности:

- по одной белой таблетке (эстрадиола валерат) с 1-го по 11-ый день;
- по одной розовой таблетке (эстрадиола валерат + ципротерона ацетат) с 12-го по 21-ый день.

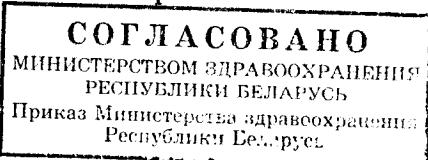
После 7-дневного перерыва в приеме лекарственного средства начинают следующий цикл приема с соблюдением тех же условий. В течение этого периода могут наблюдаться кровотечения.

К лечению можно приступить в любой день. Однако, в случае перехода от последовательной заместительной гормональной терапии к приему лекарственного средства Климен рекомендуется начинать лечение после окончания кровотечений, то есть в тот день, на который было запланировано начало нового цикла последовательной заместительной гормональной терапии.

Чтобы начать или продолжить лечение при наличии выраженных симптомов постменопаузы, должна быть использована минимальная эффективная доза в течение как можно более короткого срока (см. также раздел «Меры предосторожности»).

В случае, если таблетка не была принята в положенное время, ее следует принять в течение 12 часов. При следующем приеме дозу не следует удваивать с целью компенсировать не принятую раннее дозу.

Отсутствие приема таблетки может способствовать появлению кровянистых выделений из влагалища или открытию кровотечения.



**Особые группы пациентов****Дети**

Лекарственное средство Климен не показано к применению у детей или подростков.

**Пожилые люди**

Для женщин в возрасте 65 лет и старше, см. раздел «Меры предосторожности».

**Пациенты с нарушениями функции печени**

Применение лекарственного средства Климен у пациенток с нарушениями функции печени не было в достаточной степени исследовано. Применение лекарственного средства Климен противопоказано при тяжелых заболеваниях печени (см. раздел «Противопоказания»).

**Пациенты с нарушениями функции почек**

Применение лекарственного средства Климен у пациенток с нарушениями функции почек не было в достаточной степени исследовано.

**Побочное действие**

Наиболее серьезные нежелательные реакции, связанные с использованием ГЗТ в условиях менопаузы, также упоминается в разделе «Меры предосторожности».

У женщин, проходивших курс гормонозаместительной терапии (ГЗТ) наблюдались следующие нежелательные эффекты, связь которых с применением Климен не была ни подтверждена, ни опровергнута. Нежелательные реакции являются результатом спонтанных сообщений о них, и их частота не может быть определена (постмаркетинговые исследования).

- реакции гиперчувствительности;
- изменение массы тела (увеличение или уменьшение);
- подавленное настроение, беспокойство, изменения либидо (уменьшение или увеличение),
- головная боль, головокружение, мигрень;
- нарушение зрения, непереносимость контактных линз;
- учащенное сердцебиение;
- боли в животе, тошнота, расстройство пищеварения, вздутие живота, рвота;
- сыпь, зуд, узловатая эритема, крапивница, гирсутизм, угревая сыпь;
- мышечные спазмы;
- маточные/вагинальные кровотечения, включая и кровянистые выделения (нерегулярные кровотечения обычно исчезают при **стоптотолении**), боль в груди,

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

напряжение груди, дисменорея, бели, предменструальный синдром, гипертрофия молочной железы;

- отеки, усталость.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Риск рака молочной железы*

Увеличение риска диагностированного рака молочной железы в два раза регистрируется у женщин, которые использовали комбинированную терапию на основе эстрогена/прогестагена в течение более 5 лет.

Любое увеличение риска при использовании ГЗТ в виде монотерапии эстрогенами или комбинации ниже, чем при использовании комбинации эстрогенов/прогестагенов.

Уровень риска зависит от продолжительности использования (см. раздел «Меры предосторожности»).

Ниже представлены результаты крупнейшего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (исследование «Инициатива по охране здоровья женщин», WHI) и крупнейшего эпидемиологического исследования («Исследование миллиона женщин», MWS – (Million Women Study)):

#### **Исследование MWS – предполагаемый дополнительный риск рака молочной железы после 5 лет использования**

Возрастная группа (лет)	Дополнительные случаи на 1000 женщин, которые никогда не использовали ГЗТ после 5-летнего периода *2	Коэффициент риска 95% ДИ <sup>#</sup>	Дополнительные случаи для 1000 женщин, которые использовали ГЗТ в течение 5 лет (95% ДИ)
<b>ГЗТ в виде монотерапии эстрогенами</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>ГЗТ в виде комбинации эстрогена/прогестагена</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

\*2 Получено из базовых показателей заболеваемости в развитых странах.

# Общий коэффициент риска. Коэффициент риска не является постоянным, но увеличивается с продолжительностью использования.

Примечание. Поскольку базовая частота рака молочной железы различна для каждой страны ЕС, число дополнительных случаев рака молочной железы также варьируется пропорционально.

ДИ – доверительный интервал

#### **WHI исследование (США) - дополнительный риск рака молочной железы после 5 лет использования**

Возрастная группа (лет)	Заболеваемость на 1000 женщин в группе плацебо в течение 5 лет	Коэффициент риска 95% ДИ <sup>#</sup>	Дополнительные случаи для 1000 женщин, которые использовали ГЗТ в течение 5 лет (95% ДИ)
<b>Монотерапия эстрогенами (СЕЕ)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 - 0)*3
<b>Комбинация эстрогена / прогестагена (СЕЕ + МРА)<sup>§</sup></b>			

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0 - 9)
*3 Исследование WHI у женщин с гистерэктомией, у которых не было увеличения риска рака молочной железы.			
§ Когда анализ ограничивался женщинами, которые до проведения исследования не проходили курса лечения с использованием ГЗТ, не было видимого увеличения риска в течение первых 5 лет лечения: после 5 лет риск был выше, чем для тех, кто не пользовал ГЗТ.			

СЕЕ – конъюгированные лошадиные эстрогены

МРА – медроксипрогестерона ацетат

ДИ – доверительный интервал

### *Риск рака эндометрия*

#### *Женщины в менопаузе, не подвергшиеся гистерэктомии:*

Риск рака эндометрия составляет приблизительно 5 случаев на 1000 женщин, не подвергавшихся гистерэктомии, которые не используют ГЗТ. Для женщин, не подвергавшихся гистерэктомии, использование монотерапии эстрогенами в качестве ГЗТ не рекомендуется, так как увеличивается риск развития рака эндометрия (см. раздел «Меры предосторожности»).

В зависимости от продолжительности монотерапии эстрогенами и дозы эстрогена повышенный риск развития рака эндометрия в эпидемиологических исследованиях варьировался от 5 до 55 дополнительных диагностированных случаев на 1000 женщин в возрасте от 50 до 65 лет.

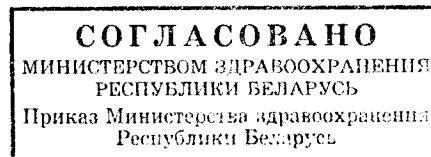
Добавление прогестагена в монотерапию эстрогенами в течение по меньшей мере 10 дней в течение цикла может предотвратить повышение этого риска.

В исследовании MWS использование комбинированной ГЗТ (последовательной или непрерывной) в течение пяти лет не увеличивало риск развития рака эндометрия (отношение рисков 1,0 [0,8-1,2]).

### *Риск рака яичников*

Использование монотерапии эстрогенами или комбинации эстрогенов и прогестагенов в качестве ГЗТ было связано с небольшим увеличением риска диагностирования рака яичников (см. раздел «Меры предосторожности»).

Мета-анализ 52 эпидемиологических исследований показал повышенный риск рака яичников у женщин, которые в настоящее проходят курс ГЗТ, по сравнению с женщинами, которые никогда его не проходили (отношение рисков 1,43, 95% ДИ 1,31-1,56). У женщин в возрасте от 50 до 54 лет прохождение курса ГЗТ в течение пяти лет приводит к одному дополнительному случаю на 2000 пациенток. У женщин в возрасте от 50 до 54 лет, которые не принимали ГЗТ, рак яичников диагностируется примерно у 2 женщин из 2000 в течение пятилетнего периода.



### Риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ)

ГЗТ ассоциируется с 1,3 - 3-кратным повышенным риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), такой как тромбоз глубоких вен или эмболия легочной артерии. Возникновение такого осложнения более вероятно в течение первого года использования ГЗТ (см. раздел «Меры предосторожности»). Результаты исследований WHI представлены ниже:

### **Исследование WHI - дополнительный риск тромбоэмбологических нарушений за 5 лет лечения.**

Возраст (лет)	Заболеваемость на 1000 человек в группе плацебо в течение 5 лет	Относительный риск (95% ДИ)	Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, использующих ГЗТ в течение 5 лет (95% ДИ)
<b>Монотерапия эстрогенами, перорально*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 -10)
<b>Комбинация эстрогена и прогестагена, перорально</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1 - 13)

\* Исследование у женщин с гистерэктомией

ДИ – доверительный интервал

### Риск коронарной недостаточности

Риск коронарной недостаточности незначительно повышен у женщин в возрасте после 60 лет, использующих ЗГТ в виде комбинации эстрогена/прогестагена (см. раздел «Меры предосторожности»)

### Риск ишемического инсульта

Использование монотерапии эстрогенами или комбинированной терапии на основе эстрогена/прогестагена связано с увеличением в 1,5 раза относительного риска ишемического инсульта. Риск геморрагического инсульта не увеличивается во время использования ГЗТ. Этот относительный риск не зависит от возраста или продолжительности использования. Основной риск инсульта в значительной степени зависит от возраста, поэтому общий риск инсульта у женщин, использующих ГЗТ, возрастает с возрастом (см. раздел «Меры предосторожности»).

### **Комбинированные исследования WHI - дополнительный риск ишемического инсульта \*<sup>5</sup> за 5 лет использования**

Возрастная группа (лет)	Заболеваемость на 1000 женщин в группе плацебо в течение 5 лет	Коэффициент риска и 95% ДИ *	Дополнительные случаи для 1000 женщин-пользовательниц ГЗТ в течение 5 лет
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\*5 Отсутствие различий между ишемическим инсультом и геморрагическим инсультом.

ДИ – доверительный интервал



### *Классовые эффекты*

Сообщалось о следующих побочных реакциях, которые рассматриваются как классовые эффекты при лечении комбинацией эстрогена и прогестагена:

- нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей;
- нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: хлоазма, многоформная эритема, узловатая эритема, сосудистая пурпуря;
- возможна деменция в возрасте старше 65 лет (см. раздел «Меры предосторожности»).
- У женщин с наследственной ангиоэдемой экзогенные эстрогены могут вызывать или усугублять симптомы ангиоэдемой (см. раздел «Меры предосторожности»)

### *Сообщение о нежелательных реакциях*

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных средств.

### **Противопоказания**

Гормонозаместительная терапия (ГЗТ) не должна применяться при одном из следующих состояний. В случае возникновения любого из следующих состояний при проведении ГЗТ, прием лекарственного средства следует немедленно прекратить:

- Подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы;
- Подтвержденный или предполагаемый диагноз эстроген-зависимой опухоли (например, рак эндометрия);
- Влагалищное кровотечение неясного происхождения;
- Неизлеченная гиперплазия эндометрия;
- Риск венозных и артериальных тромбозов в настоящее время и в анамнезе (тромбоз глубоких вен, артериальный тромбоз);
- Диагностированные тромбофилические нарушения (например, дефицит протеина C, протеина S или антитромбина) (см. раздел «Меры предосторожности»);
- Острая начальная или прогрессирующая артериальная тромбоэмболия (например, стенокардия инфаркт миокарда, инсульт);
- Повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомога-

тельных компонентов лекарственного средства;

- Порфирия;
- Тяжелые поражения печени в настоящее время или в анамнезе до момента возвращения показателей печеночных проб в пределы норм.

### **Передозировка**

**Симптомы:** передозировка может вызвать у некоторых женщин тошноту, рвоту и кровотечение.

**Лечение:** специального антидота не существует, лечение должно быть симптоматичным.

### **Меры предосторожности**

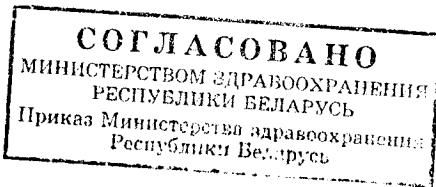
При использовании по показанию для лечения симптомов менопаузы, должна быть назначена подходящая ГЗТ в случае, если имеющиеся симптомы влияют на качество жизни. Во всех случаях, должна проводиться оценка соотношения «польза-риск» как минимум один раз в год. Применение ГЗТ может быть продолжено только если польза превышает возможный риск.

Доказательства существования рисков, связанных с ГЗТ в лечении женщин в преждевременной менопаузе, ограничены. По причине более низкого уровня абсолютного риска у более молодых женщин, соотношение «польза-риск» может быть более благоприятным у таких пациенток, нежели у женщин постарше.

### **Клинический осмотр и наблюдения**

До начала применения гормонозаместительной терапии (ГЗТ) важно провести полное клиническое и гинекологическое обследования (включая обзор медицинской истории у пациентки и ее родственников), обращая внимание на противопоказания и меры предосторожности. В ходе лечения должны постоянно проводится обследования, их характер и частоту адаптируют под каждую отдельную пациентку. Пациентки должны быть проинформированы о видах осложнений со стороны молочных желез, которые могут возникать при лечении; информация о таких осложнениях должна быть доведена до сведения лечащего врача (см. подраздел ниже «Рак молочной железы»). Соответствующие обследования с использованием методов визуализации, такие как маммография, должны проводится согласно действующим рекомендациям, и должны быть подобраны для каждой отдельной пациентки.

### **Осложнения, требующие врачебного наблюдения**



Если любое из указанных осложнений проявляется, либо проявлялось ранее и/или обострилось в ходе беременности или более раннего лечения гормональными средствами, пациентка должна находиться под тщательным наблюдением. Следующие осложнения могут появиться повторно либо обостриться в ходе лечения лекарственным средством Климен:

- лейомиома (фиброма матки) или эндометриоз;
- факторы риска тромбоэмбологических осложнений (указаны ниже);
- факторы риска эстрогензависимых опухолей, например, врожденный рак молочной железы первой степени;
- артериальная гипертензия;
- заболевания печени (например, аденома печени);

В редких случаях после применения гормональных веществ, используемых в качестве ГЗТ, наблюдались доброкачественные и реже злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к опасным для жизни внутрибрюшным кровоизлияниям.

- диабет с или без сосудистых осложнений;
- желчнокаменная болезнь;
- мигрени или сильные головные боли;
- системная красная волчанка;
- осложнения, предшествующие гиперплазии эндометрия (см. ниже);
- эпилепсия;
- астма;
- отоспонгиоз;

#### Немедленное прекращение лечения

Лечение должно быть прекращено немедленно при наступлении явлений, указанных в противопоказаниях, или в следующих случаях:

- желтуха или изменение функции печени;
- значительное повышение артериального давления;
- необычная головная боль по типу мигрени;
- беременность.

#### Гиперплазия эндометрия и эндометриоидная карцинома яичника

У женщин с интактной маткой риск гиперплазии эндометрия и рака эндометрия возрастает при длительной монотерапии эстрогенами. Повышение риска рака эндометрия было зарегистрировано у пациенток, принимающих эстрогены только, по сравнению с пациентками, которые никогда не принимали эстрогены, в 2-12 раз, в зависимости от длительности лечения и дозы эстрогена (см. раздел «Побочное действие»). После прекращения ле-

тогласовано  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

чения риск может оставаться повышенным на протяжении как минимум 10 лет.

У женщин, которые не подвергались удалению матки, совместный прием прогестагена в течение как минимум 12 дней в месяц в течение 28-дневного цикла или применение комбинированной терапии на основе эстрогена и прогестагена позволяет избежать увеличения риска, связанного с монотерапией эстрогенами.

Могут наблюдаться маточные кровотечения и небольшие кровяные выделения в течение первых месяцев лечения. Нерегулярный менструальный цикл в течение многих месяцев после начала лечения или продолжение кровотечения после прекращения лечения могут стать причиной для установления основного заболевания. Может потребоваться проведение биопсии эндометрия для исключения злокачественных патологий.

#### Рак молочной железы

Имеющиеся данные свидетельствуют о повышении риска наступления рака молочной железы у женщин, использующих комбинацию эстроген-прогестерон, а также о потенциальному риске у пациенток, использующих монотерапию эстрогенами в качестве ГЗТ; данный риск повышается с увеличением длительности лечения.

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, «Инициатива по охране здоровья женщин» (WHI) и эпидемиологические исследования последовательно заключают, что риск рака молочной железы увеличивается у женщин, которые применяют ГЗТ в виде комбинации эстроген/прогестаген. Такое увеличение риска становится значительным примерно через 3 года (см. раздел «Побочное действие»).

Увеличение риска становится существенным после нескольких лет использования. Риск уменьшается, как только лечение прекращается и постепенно исчезает через несколько лет (не более 5 лет).

ГЗТ, особенно комбинированная терапия эстрогеном/прогестагеном, увеличивает плотность груди, что при проведении маммографии может помешать радиологическому выявлению рака молочной железы.

#### Рак яичников

Заболеваемость раком яичников намного ниже заболеваемости раком молочной железы.

Эпидемиологические данные, полученные в ходе масштабного мета-анализа, показали незначительное повышение риска у женщин, использовавших монотерапию эстрогенами или комбинацию эстроген-прогестаген в качестве ГЗТ; данное увеличение наблюдается через пять лет после начала приема, после окончания приема риск постепенно снижается.

Другие исследования, включая WHI, полагают, что имеется такой же или незначительно более низкий риск, который связан с использованием комбинированных средств ГЗТ (см. раздел «Побочное действие»).

**Венозная тромбоэмболия**

Применение ГЗТ связано с 1,3-3-кратным увеличением риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) (например, тромбоз глубоких вен или легочная эмболия). Вероятность проявления данного осложнения наиболее высокая в течение первого года использования ГЗТ (см. раздел «Побочное действие»).

Пациентки с известными тромбоэмболическими нарушениями подвергаются повышенному риску венозной тромбоэмболии и прием ГЗТ повышает данный риск. Поэтому средства ГЗТ противопоказаны у таких пациенток (см. раздел «Противопоказания»).

Факторами риска известных тромбоэмболических нарушений являются: использование эстрогенов, пожилой возраст, сложное хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация, ожирение (ИМТ более  $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ ), роды, послеродовой период, системная красная волчанка (LED) и рак. С другой стороны, не существует единого мнения о возможной роли варикоза в развитии венозной тромбоэмболии.

Как и у других пациенток в постоперационном периоде должны соблюдаться обычные профилактические меры для предотвращения венозной тромбоэмболии после операционного вмешательства. В случае продолжительной иммобилизации вызванной плановой операцией рекомендуют предварительное прерывание лечения за 4-6 недель до вмешательства. Терапию необходимо продолжить только после того как будет восстановлена нормальная подвижность.

Женщинам, у которых не наблюдалось венозной тромбоэмболии, но у которых родственники первой степени родства страдали венозной тромбоэмболией в молодом возрасте, могут быть предложены исследования, которые помогут определить пределы нарушений (только некоторые тромбофилические нарушения могут быть обнаружены с использованием таких исследований). Если тромбофилические состояния, проявляющиеся в виде тромбоза, обнаружены в семейном анамнезе или если нарушения являются «тяжелым» (например, дефицит антитромбина, протеина S, протеина C или сочетание факторов), использование ГЗТ противопоказано.

У женщин, принимавших длительное время антикоагулянты, соотношение «польза-риск» должно быть установлено с осторожностью.

У женщин, имеющих сочетание факторов риска или хотя бы один индивидуальный фактор риска с большей степенью тяжести, возможно синергическое увеличение риска тромбоза. Этот фактор риска с большей степенью тяжести может представлять собой нечто большее, чем простое сочетание факторов риска. ГЗТ не следует назначать в случае отрицательной оценки соотношения польза/риск.

Появление тромбоэмболических нарушений требует прекращения ~~использования ГЗТ~~. В

случае проявления симптомов тромбоза, таких как болезненный отек нога, резкие боли в области груди или затруднённое дыхание, необходимо незамедлительно обратиться к врачу.

#### Коронарная болезнь сердца

Отсутствуют данные контролируемых рандомизированных исследований, которые показали бы защитные свойства совместного приема эстрогенов и прогестагенов или монотерапии эстрогенами от инфаркта миокарда у женщин с или без ранее развившейся коронарной болезни сердца.

Комбинированная терапия с использованием эстрогена и прогестагена: относительный риск коронарной болезни сердца незначительно увеличивается при использовании комбинированной терапии с использованием эстрогена и прогестагена. В виду того, что абсолютный базовый риск коронарной болезни сердца сильно зависит от возраста, количество дополнительных случаев коронарной болезни сердца, вызванной комбинацией эстрогена и прогестагена, очень низкое у здоровых женщин, приближающихся к менопаузе, но увеличивается с возрастом.

#### Ишемические инсульты

Использование комбинированной терапии с эстрогеном и прогестагеном или монотерапии эстрогенами связано с увеличением риска развития ишемического инсульта до 1,5 раз. Относительный риск не меняется с возрастом или со времени наступления менопаузы. Однако, так как абсолютный базисный риск инсульта сильно зависит от возраста, общий риск возникновения инсульта у женщин, использующих ГЗТ будет увеличиваться с возрастом (см раздел «Побочное действие»).

#### Другие меры предосторожности

- Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, и, следовательно, следует тщательно контролировать пациенток с сердечной или почечной дисфункцией. Пациентки с терминальной стадией почечной недостаточности должны находиться под тщательным наблюдением. Концентрация триглицеридов в крови может возрастать при приеме ГЗТ, подвергая при этом женщин риску возникновения острого панкреатита.
- В ходе лечения эстрогенами наблюдается увеличение уровня ТСГ (тиroxсинсвязывающего глобулина) в плазме крови. Это приводит к увеличению общего содержания гормонов щитовидной железы в плазме крови, измеряемых по РВI (йоду, связанныму с белками) и общего содержания Т4 (измеряемого колоночным или радиоиммунологическим методом) и общего содержания Т3 (измеряемого радиоиммuno-логическим методом). Фиксация Т3 на носителе снижается, что отражается в увеличении показателя ТСГ. Концентрации фракций

свободного Т4 и Т3 остаются неизменными.

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

менными. Содержание в плазме других связывающих белков, таки как КСГ (кортикостероид-связывающий глобулин) и ГСПГ (глобулин, связывающий половые гормоны) может увеличиваться, что в свою очередь, приводит к увеличению уровня кортикостероидов и половых гормонов. Концентрации фракций свободных или активных гормонов не изменяются. Содержание других белков плазмы могут быть увеличены (ангиотензиногена / субстрата ренина, альфа-1-антитрипсина, церулоплазмина).

- Использование ГЗТ не улучшает когнитивные функции. Данные свидетельствуют о том, что риск возможного развития деменции увеличивается у женщин, которые используют комбинированную терапию на основе эстрогена и прогестагена или моно-терапию эстрогенами в качестве ГЗТ, лишь после 65 лет.
- У женщин с наследственной ангиодистрофией экзогенные эстрогены могут вызывать или усугублять симптомы ангиодистрофии.
- Это лекарственное средство содержит лактозу и сахарозу. Оно не рекомендуется для использования пациенткам с непереносимостью галактозы и фруктозы, дефицитом лактазы Лаппа, мальабсорбией глюкозы и галактозы или недостаточностью сахара-изомальтазы (редкие наследственные заболевания).

*Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами*

Данные о влиянии отсутствуют. Однако перед управлением автотранспортом и другими механизмами необходимо принять во внимание возможность возникновения побочных реакций со стороны нервной системы, таких как судороги, головокружение, вертиго, галлюцинации, спутанность сознания, дезориентация и др.

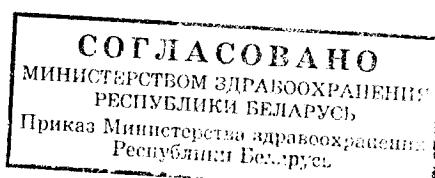
*Беременность и лактация*

*Беременность*

Лекарственное средство Климен противопоказано к применению во время беременности. Выявление беременности во время лечения с применением Климен требует немедленного прекращения лечения. Согласно клиническим данным, касающимся ограниченного числа беременных пациенток, не было выявлено признаков воздействия ципротерона ацетата на плод. На сегодняшний день большинство эпидемиологических исследований не показали тератогенного или фетотоксического эффекта у беременных женщин, непреднамеренно подвергшихся воздействию терапевтических доз эстрогенов и прогестагенов.

*Лактация*

Лекарственное средство Климен противопоказано к применению во время лактации.



## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Примечание: для определения потенциальных взаимодействий следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства для установления возможных взаимодействий.

### *Воздействие других лекарственных средств на лекарственное средство Климен*

*Вещества, повышающие клиренс половых гормонов (снижение эффективности путем индукции фермента)*

Например: метаболизм эстрогенов может быть увеличен при приеме сопутствующих лекарственных средств, содержащих индукторы ферментов, в частности изо-ферментов цитохрома Р450, таких как противосудорожные средства (например, барбитураты, фенитоин, примидон, карбамазепин) и противовирусные средства (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренц); метаболизм потенциально может быть увеличен при приеме таких лекарственных средств, как фелбамат, гризофульвин, окссарбазепин, топирамат и растительные препараты, содержащие зверобой (*Hypericum Perforatum*).

Повышенный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может привести к снижению терапевтического эффекта и изменениям профиля маточного кровотечения.

Индукцию ферментов можно наблюдать с первых дней лечения. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается через несколько недель. Индукция ферментов может сохраняться еще примерно 4 недели после прекращения лечения.

Клинический мониторинг и возможная корректировка режима ГЗТ рекомендуется во время и после лечения индукторами ферментов.

### *Вещества с различным воздействием на клиренс половых гормонов*

Одновременное применение половых гормонов с различными комбинациями ингибиторов ВИЧ-протеазы и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, включая комбинации с ингибиторами ВГС, может привести к увеличению или уменьшению концентраций эстрогенов в плазме крови. В некоторых случаях сам по себе эффект этих изменений может иметь значительные последствия.

Поэтому следует проанализировать инструкцию по медицинскому применению (краткую характеристику продукта) для любого совместно назначенного лекарственного средства для лечения ВИЧ/ВГС для выявления потенциальных взаимодействий и возможных рекомендаций.

### *Вещества, снижающие клиренс половых гормонов (ингибиторы ферментов)*

Мощные и умеренные ингибиторы СУР3А4, такие как противогрибковые средства – азолы (например, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем от **Грейпфрутовый сок** – могут



вызвать повышение уровня эстрогена в плазме крови.

#### Другие взаимодействия

#### *Биологические исследования*

Прием половых стероидов может изменить результаты некоторых лабораторных тестов, таких как функциональные показатели работы печени, щитовидной железы, надпочечников и почек; уровень белков в плазме крови (белки-переносчики), таких как белок-переносчик кортикостероидов; липидные фракции/липопротеинов, показатели сахарного обмена, показатели коагуляции и фибринолиза. Значения обычно остаются в пределах нормальных лабораторных значений. Для получения дополнительной информации см. раздел «Меры предосторожности».

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить недоступном для детей месте!

#### **Срок годности**

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке!

#### **Условия отпуска**

Отпускается по рецепту врача.

#### **Упаковка**

Таблетки покрытые оболочкой белого цвета и таблетки покрытые оболочкой розового цвета. По 11 белых и 10 розовых таблеток в блистер из поливинилхлоридной пленки и цветной алюминиевой фольги. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению и самоклеящимся календарем помещают в картонную пачку.

#### **Информация о производителе:**

Заявитель:

Алвоген ИПКо С.а.р.л,

Ул. Хайнхафф 5, 1736, Зенningerberg, Люксембург.

Производитель:

Дельфарм Лилль САС,

Промышленная зона Рубэ Эст,

ул. Дэ Туфле 22, CS 50070, Лис-Ле-Ланнуа, Франция.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь