

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЛОСТИЛБЕГІТ®

(CLOSTILBEGYT®)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить 50 мг кломіфену цитрату;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, тальк, магнію стеарат, кислота стеаринова, желатин.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі пласкі таблетки з фаскою, з гравіруванням «CLO» з одного боку, білого, жовтувато-білого або сірувато-білого кольору; без або майже без запаху.

Фармакотерапевтична група. Стимулятори овуляції, синтетичні. Код АТХ G03G B02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кломіфен є антиестрогеном нестероїдної структури, який стимулює овуляцію. Механізм дії пояснюється здатністю специфічно зв'язуватися з рецепторами естрогенів у гіпоталамусі та яєчниках. У малих дозах препарат посилює секрецію гонадотропних гормонів (пролактину, фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого) і стимулює овуляцію. У великих дозах препарат гальмує секрецію гонадотропінів. Не проявляє гестагенної та андрогенної активності.

Фармакокінетика.

Після застосування повністю всмоктується з травного тракту. Метаболізується у печінці. Виводиться в основному з жовчю, підлягає ентерогепатичній рециркуляції і виділяється переважно з фекаліями. Період напіввиведення становить 5–7 днів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування порушень овуляції, у тому числі індукція овуляції у жінок з ановуляторним циклом для того, щоб завагітніти.

Вторинні аменореї різної етіології (у тому числі аменорея після застосування протизаплідних засобів). Синдром Штейна — Левенталя. Олігоменорея. Синдром Кіарі — Фроммеля (синдром пролонгованої післяпологової аменореї-галактореї). Олігоспермія.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу. Захворювання печінки або порушення функції печінки в анамнезі.

Кіста яєчника (за винятком синдрому полікістозу яєчників).

Зниження функції гіпофіза.

Функціональні розлади щитовидної або надниркових залоз.

Маткові кровотечі нез'ясованої етіології.

Гормонально-залежні пухлини.

Порушення зору (недавнє або хронічні порушення зору).

Вагітність.

Протипоказано застосовувати пацієнтам з дискінезією яєчників, під час менопаузи або з іншими станами, при яких не може застосовуватися препарат.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не встановлена.

Особливості застосування.

Перед початком лікування слід повідомити пацієнту про мету та ризики, пов'язані з терапією Клостилбегітом®. Потрібно наголосити, що метою терапії Клостилбегітом® є овуляція для наступної вагітності. Під час консультування пацієнта лікар повинен приділяти особливу увагу потенційним ризикам. Перед початком лікування рекомендовано перевіряти функцію печінки, гормональний стан і рівень гонадотропіну при нирковій екскреції, провести ретельне гінекологічне обстеження. Застосування препарату рекомендоване лише у випадках, коли рівень загального гонадотропіну сечі є нижчим за нижню межу норми або є нормальним, коли пальпуються нормальні за розміром яєчники і є нормальною функція щитовидної залози і надниркових залоз.

У разі відсутності овуляції потрібно виключити та коригувати інші можливі причини безпліддя до початку терапії кломіфеном. Якщо спостерігається збільшення яєчників або їх кістозна трансформація, лікування препаратом не дозволяється до тих пір поки яєчники не стануть

нормального розміру. У подальшому доза або курс лікування повинні бути зменшені.

Під час лікування слід регулярно обстежувати яєчники.

Під час лікування Клостилбегітом® дуже важко визначити час овуляції та як наслідок часто зустрічається недостатній вихід жовтого тіла, тому рекомендується після зачаття почати профілактичне лікування прогестероном.

Препарат повинен застосовуватися під постійним наглядом гінеколога!

Застереження.

Хороший рівень ендогенного естрогену (виходячи із оцінки вагінальних мазків, біопсії ендометрія, кількості естрогену в сечі або кровотеч ендометрія, викликаних прогестероном) дозволяє дати сприятливий прогноз для овуляції під час прийому Клостилбегіту®.

Низький рівень естрогену, хоча клінічно менш сприятливий, не виключає успішного результату терапії. Терапія Клостилбегітом® є неефективною у пацієнтів з первинною недостатністю функції гіпофіза або яєчників. Терапія Клостилбегітом® не може замінити специфічного лікування в інших випадках овуляторної дисфункції, таких як захворювання щитоподібної залози або надниркових залоз.

При гіперпролактинемії є інший ефективний засіб лікування. Клостилбегіт® не є першим засобом для лікування низької ваги, пов'язаної з аменореєю, безпліддям, і це не залежить від високого рівня ФСГ (фолікулостимулюючого гормону), який спостерігається під час ранньої менопаузи.

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ).

Про синдром гіперстимуляції яєчників повідомлялося у пацієнтів, які приймали кломіфен для підсилення овуляції.

Синдром гіперстимуляції яєчників спостерігався після циклічного прийому кломіфену або при застосуванні у комбінації з гонадотропіном.

Також повідомлялось про такі синдроми, які були асоційовані з даним синдромом під час терапії кломіфеном: ексудативний перикардит, анасарка, гідроторакс, гострий живіт, ниркова недостатність, набряк легенів, кровотеча яєчників, тромбоз глибоких вен, перекручення яєчника та гострий респіраторний дистрес-синдром.

У випадку запліднення може виникнути тяжка форма синдрому гіперстимуляції.

Лікар може зменшити дозу препарату або призначити його лише на короткий час.

Щоб мінімізувати ризик аномального збільшення яєчників, потрібно призначати мінімальні ефективні дози лікарського засобу. Не рекомендується проводити більше 6 курсів.

Пацієнтку слід попередити про необхідність проінформувати лікаря про появу болю внизу живота або в області тазу, збільшення маси тіла, дискомфорт після застосування препарату. У разі виникнення болю внизу живота під час прийому кломіфену необхідно провести ретельне обстеження пацієнтки і, якщо виявляється збільшення яєчників, лікування слід припинити до нормалізації розмірів яєчників. Максимальне збільшення яєчника може відбутися лише через кілька днів після припинення курсу лікування Клостилбегітом®. У таких випадках дозу і

тривалість застосування препарату під час наступного циклу слід зменшувати.

Деякі пацієнтки із синдромом полікістозу яєчників чутливі до гонадотропіну, тому можуть бути більш чутливими до звичайних доз Клостилбегіту®.

Пацієнтки, які також скаржаться на черевний біль або біль в ділянці таза, дискомфорт, здуття після прийому кломіфену, повинні бути обстежені у зв'язку з можливістю наявності кіст або інших захворювань. Через чутливість збільшених яєчників у тяжких випадках обстеження черевної порожнини та таза слід проводити дуже обережно. Якщо спостерігається аномальне збільшення, Клостилбегіт® не слід вводити, поки яєчники не повернуться до нормального розміру. Збільшення яєчників та утворення кісти, пов'язані із застосуванням таблеток кломіфену, як правило, спонтанно регресують протягом декількох днів або тижнів після припинення лікування.

Більшість пацієнток повинно лікуватися консервативно. Дозу та/або тривалість наступного курсу лікування слід зменшити.

Порушення зору.

Пацієнти повинні бути попереджені про виникнення проблем з зором такі як нечіткість зору або інші симптоми такі як плями або спалахи (миготлива скотома), які виникають під час або невдовзі після припинення лікування Клостилбегітом®.

Порушення зору як правило зворотні; однак випадки тривалого порушення зору були зареєстровані в тому числі і після припинення лікування.

Порушення зору можуть бути і незворотними, особливо при застосуванні високої дози або під час тривалого лікування.

Природа порушення зору не зрозуміла. Але якщо у пацієнта виникли будь-які симптоми, лікування потрібно припинити і провести ретельний огляд офтальмологом.

Пацієнтів треба попередити про дані симптоми, та що у такому випадку не слід керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами, особливо під час зміни освітлення.

У разі розвитку порушень зору повторно Клостилбегіт® не призначати.

Допоміжні речовини.

Клостилбегіт® містить лактозу, тому пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не можна застосовувати цей препарат.

Запобіжні заходи.

Гіпертригліцеридемія.

Про випадки гіпертригліцеридемії повідомлялося у постмаркетингових дослідженнях кломіфену (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик виникнення гіпертригліцеридемії може бути пов'язаний як з прийняттям доз вище, ніж рекомендовано, та/або з більш тривалим курсом лікування, так і з наявною гіперліпідемією або із сімейною історією хвороби.

Для таких хворих призначається моніторинг рівня тригліцеридів у плазмі крові.

Багатоплідна вагітність.

Частота виникнення багатоплідної вагітності під час терапії Клостилбегітом® підвищується. Потенційні ускладнення та ризики багатоплідної вагітності слід обговорити з пацієнткою. Під час клінічних досліджень частота багатоплідної вагітності становила 7,9 % (186 із 2369 вагітностей, пов'язаних з Клостилбегітом®, про які було повідомлено). Серед цих 2369 вагітностей спостерігалось 165 (6,9 %) вагітностей двійнятами, 11 (0,5 %) — трійнятами, 7 (0,3 %) вагітностей чотирма близнюками та 3 (0,13 %) — п'ятьма близнюками. З 165 вагітностей двійнятами, про які було достатньо інформації, співвідношення монозиготних близнюків становило 1:5.

Позаматкова вагітність.

При лікуванні препаратом збільшується ризик появи позаматкової вагітності (включаючи ділянки маткових труб та яєчників).

Повідомлялося про багатоплідну вагітність включаючи одночасну внутрішньоматкову і позаматкову.

Міома матки.

Необхідно з обережністю застосовувати Клостилбегіт® пацієнткам з міомою матки у зв'язку з можливим подальшим збільшенням міоми.

Викидень та вроджені аномалії.

Загальна частота зареєстрованих під час досліджень вроджених аномалій, пов'язаних з прийомом препарату під час вагітності (до або після зачаття), була в межах показників у населення в цілому.

Повідомлялося про окремі випадки вроджених аномалій, таких як частковий дефект нервової трубки, який був пов'язаний з овуляцією, як результат прийому Клостилбегіту®, але це не було підтверджено даними досліджень на людях.

Лікар повинен попередити пацієнтів про ризики вагітності, незалежно від того, як вона настала: за допомогою лікарського засобу або природно.

Пацієнт, для якого розглядається можливість застосування кломіфену, повинен також бути проінформований про великі ризики для вагітності, такі як немолодий вік партнерів, аборти в анамнезі, резус-фактор, проблеми менструального циклу, безпліддя в анамнезі (незалежно від причин), захворювання серця, цукровий діабет, вплив інфекційних хвороб, таких як краснуха, вроджені аномалії в сімейному анамнезі тощо. Доцільність призначення лікарського засобу може визначатися після оцінки стану пацієнта та після консультації з генетиком.

Опубліковані популяційні звіти про можливе підвищення ризику синдрому Дауна у випадках стимуляції овуляції та збільшення ризику трисомії на тлі спонтанних абортів у субфертильних жінок, які отримували препарати, що стимулюють овуляцію (жодна з цих жінок не приймала окремо кломіфен без додаткового стимулювального препарату). Проте поки що даних спостережень занадто мало, щоб підтвердити або спростувати наявність підвищеного ризику, який виправдовував би амніоцентез, крім звичайних показань через вік та сімейний анамнез.

Під час клінічного дослідження Клостилбегіту® серед пацієнток з усіма діагнозами було зафіксовано переривання вагітності (одноплідної та багатоплідної) або втрату плода у 21,4 %

(коефіцієнт абортів 19,0 %), позаматкову вагітність у 1,18 %, хоріонаденому у 0,17 %, муміфікований плід у 0,04 % та вагітності з одним або кількома мертвонародженими у 1,01 %.

Згідно з даними про терапію Клостилбегітом® після зачаття, а також про вагітність у клінічних дослідженнях, із 158 випадків вагітності у 8 немовлят (народжених внаслідок 7 вагітностей) були вроджені вади розвитку. Не було різниці у частоті вроджених вад, незалежно від того, чи застосовували Клостилбегіт® до 19-го дня після зачаття або між 20-м та 35-м днем після зачаття. Ця частота знаходиться в межах очікуваного діапазону у загальній популяції.

Рак яєчників.

Були рідкісні повідомлення стосовно виникнення раку яєчників під час прийому препаратів для лікування безпліддя, але безпліддя є основним фактором ризику виникнення даного захворювання.

Епідеміологічні дані свідчать про те, що тривале застосування Клостилбегіту® збільшує ризик захворювання на рак яєчників. Тому не слід перевищувати тривалість лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Після успішного завершення курсу лікування Клостилбегітом® лікар може призначити профілактичне лікування прогестероном.

Лікарський засіб слід застосовувати під постійним наглядом гінеколога.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Призначення Клостилбегіту® протипоказане у період вагітності. Немає жодних доказів того, що кломіфен має негативний вплив на плід людини, але є дані, що кломіфен має негативний вплив на плід у щурів та кроликів, якщо його вводили вагітній тварині у великих дозах.

Після індукції овуляції кломіфеном спостерігалися певні вроджені вади розвитку, але їх частота не перевищувала таку у звичайній популяції (< 1 %): вроджені серцеві аномалії, синдром Дауна, деформація стопи, аномалії розвитку кишечника, гіпоспадія.

Щоб уникнути випадкового прийому препарату на ранній стадії вагітності, потрібно використовувати тести на визначення овуляції перед кожним курсом лікування, а також робити тест на вагітність також перед кожним наступним курсом лікування.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає кломіфен у грудне молоко, але препарат може знижувати лактацію.

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

На початку лікування може спостерігатися тимчасове погіршення зору — у такому випадку не слід керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

У випадку безпліддя доза і тривалість лікування залежать від чутливості (здатності реагувати) яєчників. У разі регулярних циклічних кровотеч рекомендується розпочинати лікування на 5-й день циклу (або на 3-й день циклу у випадку ранньої овуляції якщо фолікулярна фаза коротше 12 днів). У пацієнтів з аменореєю лікування можна розпочинати у будь-який період циклу.

I схема лікування: дозу 50 мг на добу призначати протягом 5 днів під контролем реакції яєчників шляхом проведення клінічних і лабораторних досліджень. Овуляція здебільшого відбувається у період між 11-м і 15-м днями циклу. У разі відсутності овуляції у відповідь на наведене лікування необхідно перейти до схеми лікування II.

II схема лікування: з 5-го дня наступного циклу призначати 100 мг щодня протягом 5 днів. Якщо у цей час також не настає овуляція, те ж саме лікування (100 мг на добу) слід повторити ще раз.

У разі відсутності овуляції слід зробити тримісячну перерву і рекомендувати провести ще один трицикловий курс лікування. Якщо після цього не відбулася овуляція, повторювати лікування не рекомендується. Загальна доза препарату протягом будь-якого одного циклу не має перевищувати 750 мг.

При аменореї після застосування протизаплідних засобів доза становить 50 мг на добу протягом 5 днів.

Діти. Призначення Клостилбегіту® дітям протипоказане.

Передозування.

Симптоми передозування: нудота, блювання, вазомоторні феномени, розлади зору (нечіткість зору, спалахи, скотоми), збільшення яєчників, біль у животі.

Крім усунення активної субстанції, при передозуванні можна використовувати лише підтримуючу терапію.

Немає даних щодо ефективності діалізу для виведення кломіфену.

Побічні реакції.

Небажані явища, що спостерігаються при застосуванні кломіфену, класифікуються за системами органів та за частотою:

дуже часті (> 1/10)

часті (від 1/100 до < 1/10)

нечасті (від > 1/1000 до < 1/100)

рідкі (від > 1/10 000 до < 1/1000)

дуже рідкі (< 1/10 000)

частота невідома (наявні дані недостатні, щоб оцінити частоту).

	Дуже часті	Часті	Нечасті	Рідкі	Дуже рідкі	Частота невідома
Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (в тому числі кісти та поліпи) З боку імунної системи Метаболічні порушення та розлади харчування Психічні розлади			Депресія			Ендокринні або залежні пухлини/ новоутворення чи їх загострення, рак яєчників (див. розділ «Особливості застосування») Алергічна реакція Гіпертригліцеридемія Параноїдальний психоз, тривожність, порушення настрою (включаючи зміну настрою, перепади настрою та дратівливість) Синкопе/ непритомність, порушення мозкового кровообігу, церебральні тромбози, неврологічні порушення, дезорієнтація та розлади мовлення, мінуща парестезія
З боку нервової системи		Головний біль	Запаморочення/вертиго, Судоми нервового напруження / безсоння, втома			Скотом, фосфени (спалахи), зниження гостроти зору
З боку органів зору		Розлади зору: нечіткість зору, плями, спалахи (миготлива скотома), залишок на сітківці ока сліду від яскравого зображення		Катаракта, неврит зорового нерва		
З боку серцевої системи З боку судинної системи З боку травного тракту	Припливи		Блювання, нудота, здуття живота, метеоризм			Тахікардія, серцебиття Панкреатит

З боку гепатобіліарної системи			Порушення печінковоклітинної функції: відхилення від норми показників функції печінки (див. нижче), жовтяниця, підвищення рівня трансаміназ
З боку шкіри та підшкірних тканин			АлопеціяКропив'янка, дерматит/висипання, мультиформна еритема, екхімоз, ангіоневротичний набряк
Вагітність, післяпологовий період та перинатальні стани			Багатоплідна вагітність, одночасна внутрішньоматкова та позаматкова вагітність, позаматкова вагітність Ендометріоз, ускладнення ендометріозу, зменшення товщини ендометрія, аномальне збільшення яєчників, синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ)
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Збільшення яєчників молочних залозах, міжменструальні кров'янисті виділення або менорагія	Дискомфорт у	

Побічні ефекти є дозозалежними і часто з'являються при застосуванні великих доз та при подовженому курсі лікування, як було зазначено в дослідженнях.

При застосуванні рекомендованих доз побічні реакції помітно не впливають на лікування.

Повідомлялося про судоми; пацієнти з судомами в анамнезі мають більший ризик виникнення цих побічних реакцій.

Збільшення яєчників

При застосуванні препарату у рекомендованих дозах збільшення яєчників спостерігається нечасто, хоча при зміні циклу розмір яєчників може збільшуватися. Аналогічним чином може посилюватися біль у яєчниках при зміні циклу (овуляторний синдром).

Також при збільшенні дози та тривалому курсі лікування результатом збільшення яєчників може бути виникнення кіст та подовження лютеїнової фази циклу.

Спостерігалися випадки аномального збільшення яєчників. Відомо про такий випадок у пацієнтки із синдромом полікістозних яєчників, яка проходила терапію Клостилбегітом® у дозі 100 мг/добу протягом 14 днів.

Аномальне збільшення яєчників зазвичай спонтанно регресує; в такому випадку більшості пацієнтів рекомендується консервативне лікування.

Порушення зору

Симптоми, які зазвичай описуються як нечіткість зору, плями або спалахи (миготлива скотома), зростають із збільшенням загальної дози. Ці симптоми зумовлені утворенням на сітківці ока сліду від яскравого зображення.

Симптоми часто з'являються або посилюються при впливі яскравого світла. Повідомляється про скотоми, фосфени та зниження гостроти зору. Відомо про рідкі випадки катаракти та неврити зорового нерва. Ці порушення зору, як правило, оборотні. Однак зареєстровані випадки тривалих порушень зору, в тому числі після припинення прийому кломіфену. Порушення зору можуть бути і необоротними, особливо при застосуванні високої дози або під час тривалого лікування.

Порушення з боку гепатобіліарної системи

Бромсульфалеїновий тест (БСТ) – це функціональний тест печінки, який ґрунтується на видаленні відомої кількості бромсульфалеїну з крові за вимірний проміжок часу. Нормальні показники становлять менше 5 % утримання через 45 хвилин після введення внутрішньовенної дози 5 мг/кг маси тіла. Це корисний тест для виявлення гепатоцелюлярного ураження та антитоксичної дії, але не застосовується при наявності позапечінкової або внутрішньопечінкової обструктивної жовтяниці.

У 32 із 141 пацієнта, які пройшли цей тест, було зареєстровано затримку бромсульфалеїну понад 5 %, у тому числі у 5 з 43 пацієнтів, які приймали приблизно ту саму дозу кломіфену, що рекомендована зараз. Затримка, як правило, була мінімальною, якщо вона не пов'язана з тривалим безперервним введенням кломіфену або не пов'язана із захворюваннями печінки. Інші функціональні тести печінки, як правило, були нормальними. У подальшому дослідженні, в якому пацієнти отримували 6 послідовних щомісячних курсів кломіфену (50 або 100 мг/добу протягом 3 днів) або плацебо, 94 пацієнти пройшли БСТ. Значення, що перевищують 5 % утримання, були зафіксовані у 11 пацієнтів, 6 з яких приймали препарат, а 5 – плацебо.

В окремому звіті у одного пацієнта, який щоденно приймав 50 мг кломіфену, на 19-й день лікування з'явилася жовтяниця; біопсія печінки виявила застій жовчі без ознак гепатиту.

Порушення харчування та обміну речовин

Гіпертригліцеридемія, у деяких випадках із панкреатитом, спостерігалась у пацієнтів з гіпертригліцеридемією або гіпертригліцеридемією в сімейному анамнезі та/або при дозі та тривалості лікування, що перевищували рекомендовані.

Повідомлення про підозрювану побічну реакцію

Велике значення має повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє безперервно контролювати співвідношення «ризик — користь» для цього лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які побічні реакції за допомогою національної системи фармаконагляду.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка. 10 таблеток у коричневому флаконі; по 1 флакону у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

9900, м. Керменд, вул. Матяш кірай, 65, Угорщина.