ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЛІМЕН®

(CLIMEN®)

Склад:

діючі речовини: estradiol valerate, cyproterone acetate;

1 таблетка, вкрита оболонкою, білого кольору містить 2 мг естрадіолу валерату, 1 таблетка, вкрита оболонкою, рожевого кольору містить 2 мг естрадіолу валерату та 1 мг ципротерону ацетату;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон 25, тальк, магнію стеарат, сахароза, повідон 90, макрогол 6000, кальцію карбонат, віск монтангліколевий, гліцерин 85 %, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою, білого кольору та таблетки, вкриті оболонкою, рожевого кольору.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз. Естроген-гестагенні комбінації.

Код АТХ G03C A53.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лікарський засіб Клімен® містить естрадіолу валерат, що є естрогеном і попередником 17β-естрадіолу. Діюча речовина – синтетичний 17β-естрадіол – за хімічними та біологічними властивостями ідентичний ендогенному естрадіолу людини; він компенсує зменшення продукування естрогену у жінок у менопаузі та полегшує пов’язані з цим симптоми.

Естрогени попереджають втрату кісткової маси в постклімактеричному періоді та після видалення яєчників.

Ципротерону ацетат, який додається під час другої фази лікування, є синтетичною похідною гідроксипрогестерону з прогестагенними, антигонадотропними та антиандрогенними властивостями.

Оскільки естрогени сприяють росту ендометрія, застосування тільки естрогену підвищує ризик розвитку гіперплазії ендометрія та раку. Додавання прогестагену дозволяє суттєво зменшити ризик виникнення гіперплазії ендометрія, зумовлений естрогенами у жінок зі збереженою маткою.

Профілактика остеопорозу

Дефіцит естрогенів у період менопаузи асоціюється з підвищеною швидкістю ремоделювання кісток та втратою кісткової маси.

Вплив естрогенів на щільність кісткової тканини є дозозалежним. Ефективний захист забезпечується протягом періоду терапії. Після завершення замісної гормональної терапії (ЗГТ) втрата кісткової маси відбувається з такою ж швидкістю, як і у жінок, які не проходили лікування.

Результати дослідження WHI («Women's Health Initiative» – Ініціатива на користь здоров'я жінки) та дані метааналізу інших досліджень вказують, що застосування ЗГТ переважно здоровим жінкам, окремо або в комбінації з прогестагеном, знижує ризик переломів шийки стегна, хребта та інших переломів, пов'язаних з остеопорозом. ЗГТ також може попереджати розвиток переломів у жінок з низькою щільністю кісткової тканини та/або підтвердженим остеопорозом, проте дані з цього приводу є обмеженими.

За результатами французького епідеміологічного когортного дослідження, виявлено сукупний дозозалежний зв'язок між застосуванням ципротерону ацетату та менінгіомою. Це дослідження ґрунтувалося на даних медичного страхування Франції (CNAM) і охопило популяцію 253 777 жінок, які застосовували таблетки ципротерону в дозуванні 50–100 мг. Частота виникнення менінгіоми, яка лікувалася хірургічним шляхом або променевою терапією, порівнювалася у жінок, які зазнали впливу високої дози ципротерону ацетату (сукупна доза ≥3 г), і жінок, у яких реакція на терапію ципротерону ацетатом (сукупна доза <3 г) була незначна. У дослідженні продемонстровано співвідношення кумулятивної дози та відповіді.

Сукупна доза ципротерону ацетату	Рівень захворюваності (у пацієнто-роках)	Відносний ризик [95 % довірчий інтервал (ДІ)]
Зазнали впливу (<3 г)	4,5/100.000	[a]
Зазнали впливу ≥3 г	23,8/100.000	6,6 [4,0–11,1]
Від 12 до 36 г	26/100.000	6,4 [3,6–11,5]
Від 36 до 60 г	54,4/100.000	11,3 [5,8–22,2]
Більше 60 г	129,1/100.000	21,7 [10,8–43,5]

[a] Приведено у відповідність до рівня естрогену, обумовленого віком. Наприклад, кумулятивна доза 12 г

може відповідати лікуванню протягом року дозою 50 мг/добу протягом 20 днів щомісяця.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування ципротерону ацетат і естрадіолу валерат швидко і повністю абсорбуються. Під час абсорбції та першого проходження через печінку з естрадіолу валерату утворюється природний естрадіол. Максимальні рівні у плазмі крові обох діючих речовин досягаються через 1–3 години. Рівень естрогену помітно підвищується впродовж приблизно 24 годин. Концентрація ципротерону ацетату знижується двофазно з періодами напіввиведення 3–4 години та 2–4 дні. При щоденному регулярному застосуванні не очікується підвищення мінімального рівня у плазмі крові естрадіолу, тоді як мінімальна плазмова концентрація ципротерону ацетату може зростати в 2–4 рази.

Обидві діючі речовини виводяться з організму переважно в метаболізованій формі: 30 % ципротерону ацетату виводиться нирками, а 70 % — через печінку з періодом напіввиведення 2 доби; 90 % естрадіолу виводиться з сечею і 10 % — з калом з періодом напіввиведення протягом 1 доби.

Біодоступність

При пероральному застосуванні ципротерону ацетат проявляє повну біодоступність. Після повного утворення з естрадіолу валерату біодоступність естрадіолу становить приблизно 3 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

Замісна гормональна терапія (ЗГТ) при симптомах пери- та постменопаузального дефіциту естрогенів.

Профілактика постменопаузального остеопорозу у жінок з високим ризиком переломів, які мають непереносимість або яким протипоказані інші лікарські засоби, дозволені до застосування для попередження остеопорозу.

Досвід застосування препарату Клімен® жінкам віком від 65 років обмежений.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин;

- рак молочної залози у даний час чи в анамнезі або підозра на рак молочної залози;

- встановлена або підозрювана естрогензалежна злоякісна пухлина (в тому числі рак ендометрія);

- кровотечі зі статевих органів нез'ясованої етіології;

- нелікована гіперплазія ендометрія;

- венозна тромбоемболія у даний час або в минулому (в тому числі тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії);

- встановлені тромбофілічні захворювання (наприклад, дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну; див. розділ «Особливості застосування»);

- артеріальна тромбоемболія у даний час або нещодавно перенесена (в тому числі стенокардія, інфаркт міокарда, інсульт);

- гостре захворювання печінки або хвороби печінки в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до норми;

- порфірія;

- період вагітності та годування груддю;

- пухлини печінки у даний час або в анамнезі (доброякісні або злоякісні);

- тяжка гіпертригліцеридемія;

- отосклероз з погіршенням стану протягом попередніх вагітностей;

- високий ризик розвитку венозної або артеріальної тромбоемболії;

- менінгіома або менінгіома в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Необхідно припинити застосування пероральних контрацептивів у разі призначення терапії лікарським засобом Клімен®.

Речовини, що підвищують кліренс статевих гормонів (зменшують дію шляхом індукції ферментів).

При одночасному застосуванні речовин, які індукують ферменти, що метаболізують лікарський засіб, особливо ферменти цитохрому Р450, можливе посилення метаболізму естрогенів (та прогестагенів). До таких речовин належать протисудомні препарати (наприклад, фенобарбітал, фенітоїн, примідон, карбамазепін) та антибактеріальні засоби (наприклад, рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренц) та, вірогідно, також фелбамат, гризеофульвін, окскарбазепін, топірамат та препарати, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

Клінічно підвищений метаболізм естрогенів і прогестагенів може спричинити зниження дії цих гормонів та зміни характеру вагінальних кровотеч.

Індукція ферментів може спостерігатися вже через декілька днів після початку лікування. Максимальна індукція ферментів зазвичай спостерігається через декілька тижнів, але потім вона може підтримуватися ще принаймні протягом 4 тижнів після припинення застосування препарату.

Під час лікування індуктором ферменту та після його відміни рекомендується клінічний моніторинг і, якщо потрібно, коригування дози ЗГТ.

Речовини з непостійною дією на кліренс статевих гормонів

При одночасному застосуванні лікарського засобу з інгібіторами протеаз ВІЛ/ВГС та ненуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази можливе збільшення або зменшення концентрації естрогену чи прогестагену у плазмі крові. У деяких випадках такі зміни можуть мати клінічну значущість.

Саме тому пацієнтка повинна повідомити лікаря про призначення супутніх ліків від ВІЛ/ВГС, щоб він урахував потенційну взаємодію та надав відповідні рекомендації.

Речовини, що знижують кліренс статевих гормонів (інгібітори ферментів)

Одночасне застосування сильних інгібіторів CYP3A4, таких як протигрибкові препарати азольного ряду (наприклад, флуконазол, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол), верапаміл, макроліди (наприклад, кларитроміцин, еритроміцин), дилтіазем та грейпфрутовий сік, може підвищити плазмові концентрації естрогенів і прогестеронів.

Інші речовини, що активно кон’югують під час кишкового проходження (наприклад, парацетамол), можуть виступати конкурентами в процесі кон’югації естрогенів, тим самим збільшуючи доступність естрадіолу.

Може змінитися потреба у пероральних протидіабетичних засобах або інсуліні внаслідок впливу на толерантність до глюкози.

Взаємодія з алкоголем

Надмірне вживання алкоголю під час застосування лікарського засобу Клімен® може призвести до підвищення рівня естрадіолу.

Вплив на результати лабораторних досліджень

Застосування статевих стероїдних гормонів може вплинути на результати певних лабораторних аналізів, у тому числі на біохімічні параметри функції печінки, щитовидної залози, функції надниркових залоз та нирок, показники вмісту у плазмі білків (носіїв), таких як глобулін, що зв’язує статеві гормони і фракції ліпідів/ліпопротеїнів, показники вуглеводного обміну, а також показники коагуляції і фібринолізу. Однак такі зміни зазвичай не виходять за межі нормативних значень (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакодинамічні взаємодії

Під час клінічних досліджень комбінації препаратів для лікування гепатиту С (HCV), що включають омбітасвір/парітапревір/ритонавір і дазабувір з або без рибавірину, підвищення рівня АЛТ більш ніж у 5 разів вище верхньої межі норми (ULN) значно частіше спостерігалося у жінок, які приймали лікарські засоби, що містять

етинілестрадіол, такі як комбіновані гормональні контрацептиви (КГК).

Крім того, підвищення рівня АЛТ спостерігалося також у жінок, які застосовували етинілестрадіолвмісні препарати, такі як КГК, під час лікування комбінаціями глекапревір/пібрентасвір або софосбувір/велпатасвір/воксилапревір.

Жінки, які застосовували лікарські засоби, що містять естрогени, відмінні від етинілестрадіолу, такі як естрадіол, разом із омбітасвіром/парітапревіром/ритонавіром і дазабувіром з або без рибавірину, мали частоту підвищення рівня АЛТ, подібну до тих, хто не отримував естрогени. Однак через обмежену кількість жінок, які приймали інші естрогени, слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні з такими комбінаціями лікарських засобів:

- омбітасвір/парітапревір/ритонавір і дазабувір з або без рибавірину,
- глекапревір/пібрентасвір,
- софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

ЗГТ необхідно розпочинати винятково з метою лікування симптомів постменопаузи, що негативно впливають на якість життя жінки. Щонайменше 1 раз на рік слід проводити ретельну оцінку користі та ризиків застосування такої терапії у кожної окремої пацієнтки. ЗГТ слід продовжувати, тільки якщо користь переважає ризики.

Дані щодо ризиків, пов’язаних із застосуванням ЗГТ жінкам з передчасною менопаузою, є обмеженими. Однак, виходячи з нижченаведених показників абсолютного ризику у молодих жінок, співвідношення «користь/ризик» може бути більш сприятливим у жінок молодшого віку порівняно зі старшими пацієнтками.

Медичне обстеження/консультація

Перед початком або відновленням ЗГТ необхідно зібрати докладний індивідуальний та сімейний анамнез кожної пацієнтки. Керуючись отриманими даними, враховуючи протипоказання та особливості застосування, необхідно провести клінічне обстеження (в тому числі органів малого таза і молочних залоз). Під час лікування рекомендується проводити регулярні медичні огляди, частота і характер яких залежать від індивідуальних факторів ризику. Жінки також мають бути поінформовані щодо змін у молочних залозах, при виявленні яких вони повинні звернутися до свого лікаря (див. нижче «Рак молочної залози»). Дослідження, включаючи методи візуалізації, такі як мамографія, необхідно проводити відповідно до чинних стандартів обстеження та клінічних потреб кожної жінки.

Пацієнтки, які страждають на пролактиному, потребують ретельного медичного нагляду (включаючи регулярну перевірку рівня пролактину).

Стани, що потребують спостереження

Пацієнтки, які мають будь-яке із зазначених нижче захворювань на даний момент або в

анамнезі, у яких спостерігалося його погіршення протягом вагітності або попередньої гормональної терапії, повинні перебувати під ретельним наглядом. Це також стосується випадків, коли будь-який стан або захворювання із вказаних нижче з'являється вперше або загострюється під час ЗГТ препаратом Клімен®:

- лейоміома матки або ендометріоз;
- наявність факторів ризику розвитку тромбоемболії (див. нижче);
- наявність факторів ризику розвитку естрогензалежних пухлин, наприклад випадки раку молочної залози у родичів першого ступеня;
- артеріальна гіпертензія;

· захворювання печінки (у рідкісних випадках після вживання гормональних речовин спостерігали доброякісні пухлини печінки, рідше — злоякісні пухлини печінки; у поодиноких випадках ці пухлини призвели до небезпечних для життя внутрішньочеревних крововиливів);

- цукровий діабет, із судинними ускладненнями або без;
- жовчнокам'яна хвороба;
- мігрень або (сильні) головні болі;
- системний червоний вовчак (СЧВ);
- епілепсія;

- астма;
- гіперплазія ендометрія в анамнезі (див. нижче);
- мастопатія або інші доброякісні захворювання молочних залоз;
- розсіяний склероз;
- синдром Дубіна — Джонсона або синдром Ротора (див. нижче);
- серповидноклітинна анемія;
- ідіопатична жовтяниця вагітних або тяжкий свербіж протягом вагітності чи гестаційний герпес в анамнезі;
- хорея Сиденгама;
- важке ожиріння;
- мала хорея.

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенне застосування естрогенів може спричиняти появу або погіршення симптомів ангіоневротичного набряку.

Підстави для негайної відміни терапії

Лікування слід негайно припинити у разі виявлення будь-якого з протипоказань, а також у разі наявності зазначених нижче станів:

- жовтяниця або погіршення функції печінки;

- значне підвищення артеріального тиску;

- вагітність;

- симптоми тромбозу або підозра на тромбоз;

- посилення інтенсивності епілептичних нападів;

- раптові прояви порушень сприйняття (наприклад, зорові розлади, слухові розлади);

- гіперплазія ендометрія та рак ендометрія;

- рецидив холестатичної жовтяниці або холестатичного свербежу, що спостерігалися вперше протягом вагітності або при попередньому застосуванні статевих стероїдів;

- часті та незвично сильні головні болі, що виникають вперше, або інші симптоми, що можуть бути продромальними ознаками порушень мозкового кровообігу.

Можливе синергетичне збільшення ризику тромбозу у жінок, у яких мають місце декілька факторів ризику одночасно або один із факторів ризику проявляється надмірно. У такому випадку ризик може бути більшим, ніж при наявності декількох факторів ризику одночасно. ЗГТ не слід призначати у разі негативного співвідношення «користь/ризик».

Гіперплазія ендометрія та рак

У жінок зі збереженою маткою ризик гіперплазії ендометрія та раку підвищується впродовж відносно тривалої монотерапії естрогенами. Залежно від періоду застосування та дози естрогенів, повідомлялося про збільшення ризику розвитку раку ендометрія у жінок, які використовують монотерапію естрогенами, у 2–12 разів порівняно з жінками, які не застосовують ЗГТ (див. розділ «Побічні реакції»). Після завершення лікування підвищений ризик може зберігатися протягом щонайменше 10 років.

Супутнє циклічне застосування прогестагену курсами принаймні по 12 днів на місяць або 28-денний цикл застосування, або безперервна терапія з використанням естрогену і прогестагену у жінок зі збереженою маткою нейтралізує надмірний ризик, пов’язаний з монотерапією естрогенами.

Що стосується послідовних призначень препаратів ЗГТ із додатковим застосуванням прогестагену тільки впродовж 10 днів, немає достатніх даних, які б свідчили, що отримуваний захист ендометрія за допомогою прогестагену є аналогічним захисту, що забезпечується при 12-денному застосуванні прогестагену.

Протягом декількох перших місяців лікування можуть виникати міжменструальні кровотечі та кровомазання. У випадку частих, постійних або періодичних нерегулярних кровотеч або якщо кровотеча виникла через деякий час упродовж терапії чи зберігається після закінчення прийому препарату, необхідно провести обстеження з метою виявлення причин такої кровотечі та, у разі потреби, виконати біопсію ендометрія для виключення наявності злоякісних пухлин ендометрія.

Некомпенсована стимуляція естрогенами може призвести до передзлоякісного або злоякісного переродження залишкових осередків ендометріозу. У випадках, коли гістеректомія проводилася з метою хірургічного лікування ендометріозу, рекомендується прийом прогестагенів як доповнення до замісної терапії естрогенами, особливо якщо виявлено залишкові явища ендометріозу.

Рак молочної залози

Сучасні дані свідчать про загальне збільшення ризику розвитку раку молочної залози у жінок, які отримують комбінації естрогену і прогестагену, що залежить від тривалості терапії. Це також може стосуватися і ЗГТ з використанням препаратів, що містять тільки естроген.

Комбінована терапія препаратами, що містять естроген і прогестаген

У ході рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження WHI та в епідеміологічних дослідженнях відзначали стійке підвищення ризику розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовували естроген-прогестагенові комбінації у складі ЗГТ. Підвищення ризику спостерігалося приблизно через 3 роки (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікування препаратами, що містять тільки естроген

У ході дослідження WHI не відзначали підвищення ризику розвитку раку молочної залози у жінок після гістеректомії, які отримували монотерапію естрогенами. Як правило, в обсерваційних дослідженнях із вивчення монотерапії естрогенами ризик виникнення раку молочної залози дещо підвищувався, проте набагато менше, ніж у жінок, які користувалися комбінаціями естрогенів і прогестагенів (див. розділ «Побічні реакції»).

Підвищений ризик проявляється через декілька років застосування, а повертається до початкових вікових показників упродовж декількох років (максимум п’яти) після закінчення лікування.

ЗГТ, особливо комбінована терапія із застосуванням естрогенів та прогестагенів, підвищує щільність знімків при мамографічних дослідженнях, що може у деяких випадках негативно впливати на радіологічне детектування раку молочної залози.

Рак яєчників

Рак яєчників зустрічається набагато рідше, ніж рак молочної залози. Довготривале (щонайменше впродовж 5–10 років) застосування монопрепаратів естрогенів для ЗГТ асоціюється з незначним підвищенням ризику розвитку раку яєчників (див. розділ «Побічні реакції»). Результати деяких досліджень, у тому числі WHI, вказують, що відповідний ризик, пов’язаний із тривалим застосуванням комбінованої ЗГТ, є аналогічним або дещо нижчим (див. розділ «Побічні реакції»).

Венозна тромбоемболія

ЗГТ асоціюється з підвищенням ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ), особливо тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії. Вірогідність розвитку ВТЕ є вищою протягом першого року ЗГТ, ніж упродовж наступних років (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти з тромбофілією в анамнезі мають підвищений ризик виникнення ВТЕ. Застосування ЗГТ може ще більше посилити цей ризик і тому протипоказане таким пацієнтам (див. розділ «Протипоказання»).

До факторів ризику, що загальновідомо пов’язані з ВТЕ, належать: застосування естрогенів, літній вік, великі оперативні втручання, тривалі періоди іммобілізації, надмірна маса тіла (ІМТ ˃ 30 кг/м^2), вагітність/післяпологовий період, системний червоний вовчак (СЧВ) та рак. Питання про можливу роль варикозного розширення вен у розвитку ВТЕ залишається суперечливим.

Після хірургічних втручань, як і для всіх пацієнтів, які перенесли операцію, слід розглянути можливість застосування профілактичних заходів з метою попередження ВТЕ. Якщо після планової операції рекомендується тривала іммобілізація, застосування ЗГТ слід припинити за 4–6 тижнів до втручання. Лікування можна починати знову тільки після повного відновлення рухового режиму у жінки.

Жінок, які не мають в анамнезі ВТЕ, доцільно перевірити на наявність тромбофілії, якщо їх родичі першого ступеня мали ВТЕ у молодому віці. Перед початком скринінгу пацієнтки повинні бути поінформовані про обмежену прогностичну цінність цієї процедури (можуть бути виявлені тільки деякі порушення, що призводять до тромбофілії). Застосування ЗГТ протипоказане, якщо встановлено тромбофілічний розлад та у сімейному анамнезі пацієнтки наявні випадки тромбозу або якщо виявлено серйозний тромбофілічний стан (наприклад, дефіцит антитромбіну, протеїну S та/або протеїну С чи їх комбінацію).

Перед початком застосування ЗГТ у жінок, які проходять безперервну терапію антикоагулянтами, необхідно провести ретельну оцінку співвідношення «користь/ризик».

У разі виникнення ВТЕ після початку застосування ЗГТ прийом лікарського засобу потрібно відмінити. Пацієнтки мають бути поінформовані про необхідність негайно повідомляти лікаря при появі у них симптомів, що можуть вказувати на тромбоемболію (в тому числі болісний набряк нижньої кінцівки, раптовий біль у грудній клітині, задишка).

Ішемічна хвороба серця

У ході рандомізованих контрольованих досліджень не виявлено свідчень, що комбінована ЗГТ з естрогеном та прогестагеном або терапія тільки естрогенами має протективні властивості щодо розвитку інфаркту міокарда, незалежно від наявності у жінок ішемічної хвороби серця.

Комбінована естроген-прогестагенова терапія

Відносний ризик розвитку ішемічної хвороби серця дещо підвищується на тлі комбінованої ЗГТ із застосуванням естрогену та прогестагену. Оскільки початковий ризик розвитку ішемічної хвороби серця значною мірою залежить від віку, кількість додаткових випадків цього захворювання, що зумовлені застосуванням ЗГТ з естрогеном та прогестагеном, є дуже незначною у здорових жінок у пременопаузі. Однак ця кількість зростає зі збільшенням віку.

Монотерапія естрогенами

У ході рандомізованих контрольованих досліджень не виявлено свідчень про підвищення ризику розвитку ішемічної хвороби серця у жінок, яким проведено гістеректомію, та які отримують монотерапію естрогенами.

Інсульт

Застосування комбінованої естроген-прогестагенової терапії та монотерапії естрогенами асоціюється з підвищенням ризику розвитку інсульту у майже 1,5 раза. Відносний ризик не залежить від віку та часу, що пройшов після настання менопаузи. Однак, оскільки початковий ризик інсульту значною мірою залежить від віку пацієнток, у жінок, які отримують ЗГТ, зі збільшенням віку загальний ризик розвитку інсульту зростає (див. розділ «Побічні реакції»).

Пухлини печінки

Після застосування гормональних речовин, які містяться у препаратах для ЗГТ, у поодиноких випадках спостерігався розвиток доброякісних, а ще рідше – злоякісних пухлин печінки. В окремих випадках ці пухлини спричиняли внутрішньочеревні кровотечі, що загрожували життю. При болях у верхній частині живота, збільшенні печінки або ознаках внутрішньочеревної кровотечі при диференційній діагностиці варто врахувати імовірність наявності пухлини печінки.

Можливий вплив на новонароджених чоловічої статі

Незважаючи на неможливість екстраполяції на людину результатів досліджень з вивчення репродуктивної токсичності, що проводилися на тваринах, слід враховувати той факт, що застосування лікарського засобу Клімен® на гормончутливому етапі диференціації статевих органів (приблизно з 45-ї доби вагітності або через 59 днів після початку останньої менструальноподібної кровотечі) може спричиняти явище фемінізації у плодів чоловічої статі.

Під час спостереження за новонародженими, матері яких у період вагітності застосовували ципротерону ацетат, не було виявлено жодних ознак фемінізації. Незважаючи на це, вагітність є протипоказанням до застосування препарату Клімен®.

Інші патологічні стани

Естрогени можуть спричинити затримку рідини в організмі; відповідно пацієнтки з порушенням функції серця або нирок потребують ретельного нагляду. Через можливість підвищення рівня циркулюючих діючих речовин лікарського засобу Клімен® у плазмі крові слід забезпечити ретельний моніторинг стану пацієнток з термінальною стадією ниркової недостатності.

Жінки з гіпертригліцеридемією повинні перебувати під ретельним наглядом під час проведення ЗГТ естрогенами або комбінацією естрогенів та прогестагенів; у поодиноких випадках повідомлялося про значне підвищення рівня тригліцеридів плазми крові з наступним розвитком панкреатиту за аналогічних обставин на тлі застосування терапії естрогенами.

Естрогени спричиняють підвищення концентрації тироксин-зв’язуючого глобуліну (ТЗГ), що призводить до збільшення загального рівня циркулюючих тиреоїдних гормонів, які визначаються показниками білково-зв’язаного йоду (БЗЙ), рівнем Т4 (вимірюється шляхом аналізу із використанням колонок або радіоімунного аналізу) або Т3 (вимірюється за допомогою радіоімунного аналізу). Захват Т3 зменшується, що вказує на підвищений рівень ТЗГ. Концентрації вільних Т3 і Т4 не змінюються. Рівні інших зв’язуючих білків у сироватці крові, таких як кортикостероїд-зв’язуючого глобуліну (КЗГ) та глобуліну, що зв’язує статеві гормони (ГЗСГ) можуть зростати, що призводить до підвищення концентрації циркулюючих кортикостероїдів і статевих гормонів. Концентрації вільних або біологічно активних гормонів не змінюються. Можуть зростати рівні інших білків плазми крові (ангіотензиногену/субстрату реніну, альфа 1-антитрипсину, церулоплазміну).

Застосування ЗГТ не поліпшує когнітивні функції. Немає свідчень, що застосування тривалої комбінованої ЗГТ або монотерапії естрогенами підвищує ризик розвитку деменції у жінок, які на момент початку лікування були віком від 65 років.

Підвищення рівня АЛТ

Під час клінічних досліджень у пацієнтів, які отримували лікування від вірусного гепатиту С (HCV) комбінацією омбітасвір/парітопревір/ритонавір і дасабувір, з рибавірином або без нього, підвищення рівня АЛТ більше ніж у 5 разів від верхньої межі норми (ВМН) значно частіше спостерігалося у жінок, які використовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як комбіновані гормональні контрацептиви (КГК).

Крім того, підвищення рівня АЛТ також спостерігалося у жінок, які приймали лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як КГК, під час лікування глекапревіром/пібрентасвіром або софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром.

Жінки, які використовували лікарські засоби, що містять естрогени, відмінні від етинілестрадіолу наприклад, естрадіол, у комбінації з омбітасвіром/парітопревіром/ритонавіром і дасабувіром, з рибавірином або без нього, мали частоту підвищення рівня АЛТ, подібну до тієї, що спостерігалася у пацієнток, які не приймали жодних естрогенів. Однак, через обмежену кількість жінок, які приймали ці інші естрогени, слід бути обережними при одночасному застосуванні з такими комбінаціями лікарських засобів омбітасвір/парітопревір/ритонавір і дасабувір, з рибавірином або без нього, глекапревір/пібрентасвір, софосбувір/велпатасвір/воксилапревір

Лейоміоми матки (міоми) можуть збільшуватися у розмірі під впливом естрогенів. Якщо це спостерігається, то лікування слід припинити.

У ході двох клінічних досліджень безперервно з комбінованими кон’югованими естрогенами та медроксипрогестерону ацетатом (МПА) було виявлено можливе підвищення ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) протягом першого року застосування та відсутність переваг після того. У ході одного клінічного дослідження лише з кон’югованими естрогенами виявлено потенційне зниження частоти ІХС у жінок віком

50-59 років та відсутність переваг у загальної кількості популяції дослідження. Як другий наслідок, у ході двох клінічних досліджень лише з кон’югованими естрогенами або у комбінації з МПА спостерігалося підвищення ризику інсульту на 30–40 %.

Не відомо чи отримані дані можна також застосовувати для інших препаратів ЗГТ або непероральних шляхів введення.

Не було встановлено зв’язку між ЗГТ та розвитком артеріальної гіпертензії. Повідомлялося про незначні підвищення артеріального тиску у жінок, які проходили ЗГТ, але клінічно значущі підвищення зустрічаються рідко. Однак, якщо в окремих випадках протягом ЗГТ реєструються стабільні високі цифри артеріального тиску, слід розглянути можливість припинення ЗГТ.

Ретельне спостереження необхідне за пацієнтками з нетяжкими порушеннями функції печінки, включаючи гіпербілірубінемію, таку як синдром Дубіна — Джонсона або синдром Ротора, а також необхідно проводити періодичний контроль показників функції печінки. У разі погіршення показників функції печінки слід припинити ЗГТ.

Хоча ЗГТ може вплинути на периферичну резистентність до інсуліну та толерантність до глюкози, загалом зміна терапії пацієнткам із цукровим діабетом, які проходять ЗГТ, не потрібна. Але протягом ЗГТ необхідно проводити ретельний моніторинг стану здоров’я жінок, хворих на цукровий діабет.

У деяких пацієнток на тлі ЗГТ можуть з’явитися небажані прояви естрогенної стимуляції, наприклад аномальна маточна кровотеча. Часті або постійні маточні кровотечі протягом лікування є показанням для проведення комплексної оцінки стану ендометрія.

Фіброзні пухлини матки (міоми) можуть збільшуватися у розмірі під впливом естрогенів. Якщо це спостерігається, лікування слід припинити.

Пацієнткам із пролактиномою необхідний ретельний медичний нагляд (включаючи періодичне визначення рівня пролактину).

Рекомендується припинити лікування, якщо під час терапії спостерігався рецидив ендометріозу.

Відомо, що естрогени збільшують літогенність жовчі. Деякі жінки схильні до розвитку жовчнокам’яної хвороби під час лікування естрогенами.

У деяких випадках може спостерігатися хлоазма, особливо у жінок із хлоазмою вагітних в анамнезі. При проходженні курсу ЗГТ жінкам, схильним до виникнення хлоазми, варто уникати перебування на сонці чи ультрафіолетового опромінення.

Повідомлялося про виникнення менінгіоми (одиночної та множинної) у зв’язку із застосуванням ципротерону ацетату, особливо у високих дозах від 25 мг та протягом тривалого часу. Якщо у пацієнта встановлено діагноз менінгіома, будь-яке лікування, що містить ципротерон, включаючи Климен®, необхідно зупинити, як запобіжний захід.

Клімен® не слід застосовувати як контрацептивний засіб, також він не захищає від ВІЛ. За потреби слід використовувати негормональні методи контрацепції (окрім календарного методу Огіно — Кнауса та температурного методу).

Клімен® містить лактозу та сахарозу, гліцерин.

Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, фруктози, порушенням всмоктування глюкози-галактози, дефіцитом лактази або сахарази-ізомальтази не повинні застосовувати лікарський засіб Клімен®.

Гліцерин може посилити абдомінальний біль у пацієнток, які страждають на синдром подразненого кишечнику. Таким пацієнткам рекомендується застосовувати препарат з обережністю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Препарат Клімен® не слід призначати у період вагітності. Перед початком застосування препарату Клімен® необхідно виключити наявність вагітності. У разі настання вагітності під час лікування препаратом Клімен® слід негайно припинити його застосування.

Існують досить обмежені клінічні дані щодо застосування ципротерону ацетату вагітним, які вказують на відсутність жодних небажаних ефектів. Застосування ципротерону ацетату у високих дозах під час гормончутливого етапу диференціації статевих органів (приблизно з 45-ї доби вагітності) може спричиняти фемінізацію у плодів чоловічої статі. У дослідженнях на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Згідно з більшістю даних відповідних епідеміологічних досліджень щодо ненавмисного застосування комбінацій естрогенів і прогестагенів у період вагітності, тератогенна або фетотоксична дія не була виявлена.

Годування груддю. Препарат Клімен® не слід призначати у період годування груддю. Невелика кількість статевих гормонів може проникати у грудне молоко.

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

Клімен® не виявляє або виявляє незначний вплив на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

На початку лікування та при відновленні терапії з приводу постклімактеричних

симптомів слід застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом якомога меншого часу (див. також розділ «Особливості застосування»).

Початок прийому препарату Клімен®

Якщо раніше лікування препаратами ЗГТ не проводилося

Приймати по 1 таблетці, не розжовуючи і запиваючи достатньою кількістю рідини, у період з 5-го по 25-й день циклу (перший день менструації відповідає першому дню циклу).

Пацієнткам з аменореєю або дуже нерегулярним менструальним циклом (передусім необхідно виключити наявність вагітності; див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»), жінки у постменопаузі можуть розпочинати прийом препарату у будь-який день.

Перехід з іншого лікарського засобу на ЗГТ

Жінки, які переходять з безперервної комбінованої ЗГТ, повинні розпочинати застосування лікарського засобу наступного дня після закінчення курсу лікування попереднім препаратом. Жінкам, які переходять з циклічної ЗГТ, слід розпочинати застосування лікарського засобу Клімен® наступного дня після закінчення перерви у прийомі попереднього препарату.

Дозування

Приймати по 1 таблетці на день упродовж 21-го дня. Таблетки приймати цілими, не розжовуючи і запиваючи достатньою кількістю рідини. Перші 11 днів приймати по 1 таблетці білого кольору на добу, впродовж наступних 10 днів застосовувати по 1 рожевій таблетці на добу.

Спосіб застосування

Слід намагатися приймати таблетки в один і той же час.

Після закінчення першої упаковки пацієнтка робить семиденну перерву у прийомі препарату, протягом якої відбувається менструальноподібна кровотеча. Таблетки з іншої упаковки препарату Клімен® починати приймати через 4 тижні після початку застосування препарату, тобто в той самий день тижня, і надалі дотримуються цього режиму.

Якщо пропущено прийом таблетки

Якщо запізнення в прийомі чергової таблетки менше 24 годин, слід прийняти її якомога швидше. Але якщо чергова таблетка не була прийнята протягом більше ніж 24 годин, не потрібно приймати додаткову таблетку.

Якщо було пропущено декілька таблеток поспіль, може розпочатися міжменструальна кровотеча.

Якщо кровотеча відсутня

Зі збільшенням тривалості застосування препарату зростає частота випадків відсутності кровотеч під час перерви у прийомі таблеток. У разі підозри на вагітність використання препарату слід припинити до виключення наявності вагітності.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнтки літнього віку

Немає даних, які б вказували на необхідність корекції доз у пацієнток літнього віку. Стосовно застосування жінкам віком від 65 років, див. розділ «Особливості застосування».

Пацієнтки з печінковою недостатністю

Застосування препарату Клімен® не вивчали у пацієнток з печінковою недостатністю. Пацієнткам з тяжкими захворюваннями печінки застосування препарату Клімен® протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнтки з нирковою недостатністю

Застосування препарату Клімен® не вивчали у пацієнток з нирковою недостатністю. Корекція дози препарату (згідно з наявними даними) не потрібна.

Діти.

Препарат Клімен® не показаний для застосування дітям.

Передозування.

Дослідження з вивчення гострої токсичності показали відсутність будь-якого ризику розвитку гострих побічних ефектів при випадковому прийомі доз, що у декілька разів перевищують терапевтичну добову дозу.

Нудота, блювання, вагінальні кровотечі можуть бути ознаками передозування.

Побічні реакції.

Нижче наведені побічні реакції, що були зареєстровані у жінок, які отримували ЗГТ (постмаркетингові дані), але зв’язок із застосуванням препарату Клімен® не був ні спростований, ні підтверджений.

За частотою побічні реакції розподілені на такі категорії: дуже часті (≥ 1/10); часті (≥ 1/100 — < 1/10); нечасті (≥ 1/1000 — < 1/100); поодинокі (≥ 1/10000 — < 1/1000); рідкісні (< 1/10000); частота невідома (не може бути встановлена з наявних даних).

Системи органів	Часті	Нечасті	Поодинокі
З боку імунної системи		реакції гіперчутливості	
Метаболічні та аліментарні порушення	зміни маси тіла		
Психічні розлади		пригнічений настрій	відчуття стурбованості, зміни лібідо
З боку нервової системи	головний біль	запаморочення	мігрень
З боку органів зору		порушення зору	непереносимість контактних лінз
З боку серцево-судинної системи		відчуття серцебиття	
З боку шлунково-кишкового тракту	абдомінальний біль, нудота	диспепсія	здуття, блювання
З боку шкіри та підшкірної клітковини	висипання, свербіж	вузликова еритема, кропив’янка	гірсутизм, акне
З боку кістково-м’язової системи та сполучної тканини			м’язові судоми
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	зміни характеру менструальних кровотеч; збільшення або зменшення інтенсивності кровотеч відміни; міжменструальні кровотечі, що проявляються кровомазанням або навіть проривними кровотечами (ці порушення зазвичай зникають на тлі продовження лікування)	біль у молочних залозах, відчуття напруженості молочних залоз	дисменорея, зміни піхвової секреції, синдром, подібний до перед-менструального, збільшення молочних залоз
Загальні розлади та реакції у місці застосування		набряк	підвищена втомлюваність

Для опису певної побічної реакції застосовували найбільш прийнятний термін MedDRA (версія 8.0).

Синоніми та супутні стани не зазначені, однак повинні також враховуватися.

Ризик раку молочної залози

У жінок, які отримували комбіновану естроген-прогестагенову терапію протягом періоду понад 5 років, ризик раку молочної залози був підвищений у 2 рази.

У пацієнток, які отримують монотерапію із застосуванням естрогену, ступінь підвищення ризику є дещо нижчим, ніж у пацієнток, які приймають комбіновані препарати естрогену та прогестагенів.

Ступінь ризику залежить від тривалості застосування (див. розділ «Особливості застосування»).

Нижче наведено результати найбільшого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (WHI) та найбільшого епідеміологічного дослідження (MWS).

Дослідження MWS: оцінка додаткового ризику розвитку раку молочної залози через 5 років застосування ЗГТ

Вікова група (роки)	Додаткові випадки на 1000 жінок, які не застосовували ЗГТ, за п’ятирічний період *	Відносний ризик#	Додаткові випадки на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ, за п’ятирічний період (95 % ДІ)
Монотерапія естрогенами			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Комбінована естроген-прогестагенова терапія			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

* Відносно початкових даних щодо частоти виникнення у промислових країнах.
# Відносний ризик загалом. Відносний ризик не є постійним значенням: він зростає зі збільшенням тривалості застосування.
Примітка: оскільки початкові дані щодо частоти виникнення раку молочної залози в країнах ЄС можуть різнитися, відповідним чином варіюється й кількість додаткових випадків виникнення раку молочної залози.

Дослідження WHI в США: збільшення ризику розвитку раку молочної залози через 5 років ЗГТ

Вікова група (роки)	Кількість випадків на 1000 жінок з плацебо-групи за п’ятирічний період	Відносний ризик# (95 % ДІ)	Додаткові випадки на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ, за п’ятирічний період (95 % ДІ)
Монотерапія естрогенами (КЕЕ)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	4 (–6 — 0)*
Комбінована естроген-прогестагенова терапія (КЕЕ МПА) #			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	4 (0–9)

КЕЕ — кон’югований еквінний естроген.
МПА — медроксипрогестерону ацетат.
* Дослідження WHI у жінок з видаленою маткою, які не показали збільшення ризику розвитку раку молочної залози.
# У жінок, які не застосовували ЗГТ до початку дослідження, явного ризику протягом перших 5 років лікування не спостерігали; після 5 років ризик був вищим, ніж у тих, хто не приймав ЗГТ.

Ризик раку ендометрія

Жінки у період постменопаузи зі збереженою маткою

Рак ендометрія розвивається у близько 5 з 1000 жінок зі збереженою маткою, які не проходять ЗГТ. У жінок зі збереженою маткою не рекомендується застосовувати монотерапію естрогенами через підвищення ризику розвитку раку ендометрія (див. розділ «Особливості

застосування»).

Залежно від тривалості монотерапії естрогенами та дозами, що були призначені, підвищення ризику виникнення раку ендометрія в ході епідеміологічних досліджень коливалось від 5 до 55 додаткових випадків, діагностованих у кожної 1000 жінок віком від 50 до 65 років. Додавання прогестагенового компоненту до монотерапії із застосуванням естрогену протягом принаймні 12 днів на цикл може запобігти такому підвищенню ризику.

У ході дослідження MWS застосування протягом 5 років комбінованої (послідовної чи постійної) ЗГТ не підвищувало ризик виникнення раку ендометрія [відносний ризик 1,0 (95 % ДІ 0,8–1,2)].

Ризик раку яєчників

Тривале застосування монопрепаратів естрогену та комбінованих естроген-прогестагенових лікарських засобів у складі ЗГТ асоціюється з незначним підвищенням ризику розвитку раку яєчників. У дослідженні MWS після 5 років застосування ЗГТ було виявлено 1 додатковий випадок захворювання на 2500 жінок, які отримували вказану терапію.

Ризик венозної тромбоемболії

Ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), в тому числі тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок, тромбозу вен таза або тромбоемболії легеневої артерії, під час ЗГТ зростає в 1,3–3 рази. Поява тромбозу більш імовірна протягом першого року лікування (див. розділ «Особливості застосування»). Нижче представлено результати досліджень WHI.

Дослідження WHI: підвищення ризику ВТЕ через 5 років ЗГТ

Вікова група (роки)	Частота на 1000 жінок з плацебо-групи за п’ятирічний період	Відносний ризик (95 % ДІ)	Додаткові випадки на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ, через 5 років
Пероральна монотерапія естрогенами*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3 — 10)
Комбінована пероральна естроген-прогестагенова терапія			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

*Дослідження у жінок з видаленою маткою.

Ризик розвитку ішемічної хвороби серця

Ризик розвитку ішемічної хвороби серця дещо підвищений у жінок, які отримують комбіновану естроген-прогестагенову ЗГТ, у віці понад 60 років (див. розділ «Особливості застосування»).

Ризик розвитку ішемічного інсульта

Монотерапія естрогенами або комбінована естроген-прогестагенова терапія асоціюється з підвищенням ризику виникнення ішемічного інсульту майже у 1,5 раза. Ризик виникнення геморагічного інсульту не підвищується на тлі ЗГТ. Згаданий відносний ризик не залежить від віку або тривалості застосування. Однак, оскільки показники ризику на початковому рівні значно залежать від віку, загальний ризик у жінок, які застосовують ЗГТ, підвищується зі

збільшенням віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбіновані дослідження WHI: підвищення ризику ішемічного інсульту* через 5 років застосування ЗГТ

Вікова група (роки)	Кількість випадків на 1000 жінок з плацебо-групи за п’ятирічний період	Відносний ризик (95 % ДІ)	Додаткові випадки на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ, через 5 років
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

*Диференціація між ішемічним та геморагічним інсультом не проводилася.

Що робити при появі міжменструальної кровотечі

У жінок, які отримують замісну терапію, при появі рецидивуючих міжменструальних кровотеч необхідно проводити діагностичне обстеження (див. розділ «Особливості застосування»). Під час міжменструальної кровотечі слід продовжувати застосування лікарського засобу Клімен® з метою попередження розвитку більш інтенсивної кровотечі відміни. Для зупинки міжменструальної кровотечі може додатково застосовуватися естроген протягом 4–5 днів. Однак, якщо міжменструальну кровотечу не вдається спинити за допомогою згаданої додаткової терапії, або якщо декілька послідовних циклів відбуваються з нерегулярними інтервалами чи трапляються вперше після тривалого застосування препарату Клімен®, необхідно провести ретельний гінекологічний огляд з можливим кюретажем. У таких випадках малоймовірно, що згадані нерегулярні кровотечі зумовлені лікарським засобом, оскільки зазначені явища у переважній більшості викликаються органічними причинами (в тому числі підслизовими міомами, поліпами) (див. розділ «Особливості застосування»).

Пухлини печінки

У поодиноких випадках після застосування активних гормональних речовин, які містяться у препараті Клімен®, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки, що іноді призводили до небезпечних для життя внутрішньочеревних кровотеч. При сильних болях у верхній ділянці живота, збільшенні печінки або ознаках внутрішньочеревної кровотечі, під час проведення диференціальної діагностики необхідно враховувати можливість наявності пухлин печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Вуглеводний обмін

Залежно від типу та кількості діючих речовин, що містяться в цьому комбінованому естроген/прогестагеновому лікарському засобі, він може призводити до підвищення рівня глюкози плазми крові та зміни секреції інсуліну (зниження толерантності до глюкози). Оскільки вплив на вуглеводний обмін в даному випадку неможливо передбачити, жінки, хворі на цукровий діабет, потребують ретельного моніторингу. Потреба в інсуліні або пероральних протидіабетичних засобах може або знижуватися, або підвищуватися (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Крім цього, відзначалися інші побічні реакції, пов’язані із застосуванням терапії естрогенами і прогестагенами:

- захворювання жовчного міхура;
- розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: хлоазма, поліморфна еритема, судинна пурпура, екзема, випадіння волосся;
- можливість розвитку деменції у жінок віком від 65 років (див. розділ «Особливості застосування»);
- підвищення апетиту.

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції, що спостерігалися у жінок, які застосовували замісну гормональну терапію: зміни настрою, артеріальна гіпертензія, поява або загострення флебітів, порушення функції печінки, надмірна секреція цервікального слизу, збільшення розмірів лейоміом матки, виділення з молочних залоз, порфірія, зниження толерантності до глюкози, тривожні/депресивні симптоми, хорея, жовчокам'яна хвороба, м'язові судоми, біль у нижніх кінцівках, збільшення розміру міоми матки, нерегулярні кровотечі, затримка солі та води в організмі, діарея, ектропіон, носові кровотечі, цистит подібні симптоми, вагінальний кандидоз, ерозії шийки матки.

Повідомлялося про інші побічні реакції у рамках лікування естрогенами:

- естрогензалежна доброякісна, а також злоякісна неоплазія, наприклад рак ендометрія;
- інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Вони дозволяють проводити моніторинг співвідношення «користь/ризик» при застосуванні лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 5 років.

Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Комбі-упаковка № 21: по 21 (21×1) таблетці, вкритій оболонкою (білого кольору № 11 та рожевого кольору № 10), у блістері з календарною шкалою; по 1 блістеру у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ДЕЛЬФАРМ ЛІЛЛЬ САС

DELPHARM LILLE SAS

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Парк де Актівітес Раубаікс-Ест, 22 Руе де Тауффлерс ЦС 50070, ЛУС ЛЕЗ ЛАННОЙ, 59452, Франція.

Parc d'Activities Roubaix-Est, 22 rue de Toufflers CS 50070, LYS LEZ LANNOY, 59452, France.

Заявник:

Зентіва, к.с.

Zentiva, k.s.

Місцезнаходження заявника.

Прага-10 Долні Мєхолупи, У кабеловни 130, поштовий індекс 102 37, Чеська Республіка.

Prague-10 Dolni Mecholupy, U kabelovny 130, PC 102 37, Czech Republic.

У разі виникнення небажаних проявів, побічних реакцій або у разі відсутності терапевтичної дії необхідно повідомити на адресу: ТОВ «Зентіва Україна», 02660, м. Київ, Броварський проспект, 5 «И», тел./факс 38 044 517-75-00, електронна адреса: PV-Ukraine@zentiva.com.