

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЛІМОНОРМ

(KLIMONORM[®])

Склад:

діючі речовини: естрадіолу валерат, левоноргестрел;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою жовтого кольору, містить 2 мг естрадіолу валерату;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль картопляний; желатин; магнію стеарат; тальк; вода очищена;

плівкова оболонка, що містить Опадрай®II 57U220031 Жовтий: гіпромелоза;

полідекстроза; титану діоксид (Е 171); тальк; мальтодекстрин; тригліцериди середнього ланцюга; заліза оксид жовтий (Е 172); заліза оксид чорний (Е 172);

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою коричневого кольору, містить 2 мг естрадіолу валерату та 0,15 мг левоноргестрелу;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль картопляний; желатин; магнію стеарат; тальк; вода очищена;

плівкова оболонка, що містить Опадрай®II 57U265010 Коричневий: гіпромелоза;

полідекстроза; титану діоксид (Е 171); тальк; мальтодекстрин; тригліцериди середнього ланцюга; заліза оксид жовтий (Е 172); заліза оксид чорний (Е 172); заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору; таблетки круглої форми, вкриті плівковою оболонкою, коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз. Комбіновані препарати, що містять естрогени та гестагени. Код АТХ G03 F B09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина, синтетичний 17 β -естрадіолу валерат, розщеплюється в організмі до 17 β -естрадіолу. 17 β -естрадіол є ідентичним за своїми хімічними та біологічними властивостями ендogenous естрадіолу. Він заміщує гормони, які продукуються у недостатній кількості в організмі жінки у період менопаузи та мінімізує симптоми, характерні для вказаного періоду.

Завдяки циклічній комбінації естрадіолу валерату та левоноргестрелу інгібується мітогенна дія естрогену в ендометрії. Таким чином, знижується ризик розвитку гіперплазії та раку ендометрію, що спричиняється монотерапією естрогенами у жінок.

-

Дані клінічних досліджень

Зменшення симптомів дефіциту естрогенів і поліпшення профілю кровотеч. Зменшення вираженості клімактеричних розладів визначали протягом перших тижнів лікування. Кровотечі відміни виникали у 84,4 % циклів протягом першого року лікування. Середня тривалість кровотечі становила 5 днів.

Проривні кровотечі та/або кров'янисті виділення виникали у 12,9 % жінок протягом перших трьох місяців лікування та у 7,9 % жінок на 10 – 12-му місяцях лікування.

Аменорею (відсутність кровотечі або кров'янистих виділень) спостерігали у 6,4 % циклів протягом першого року лікування.

Фармакокінетика.

Естрадіолу валерат

Всмоктування. Після перорального прийому естрадіолу валерат повністю адсорбується зі шлунково-кишкового тракту.

Розподіл. Після перорального прийому 4 мг естрадіолу валерату, що відповідає 2 жовтим таблеткам першої фази застосування препарату Клімонорм, максимальний рівень естрадіолу досягається через 8-12 годин. Після перорального прийому 8 мг естрадіолу валерату максимальний рівень естрадіолу становить 40–52 пг/мл. Період напіввиведення з плазми крові в середньому становить близько 1 години. Естрадіол частково зв'язується з білками плазми крові.

Метаболізм. Перорально прийнятий естрадіол під час першого проходження через печінку метаболізується на 90 %, головним чином до естрону, естрону сульфату та естріолу, а також до вільних або метильованих катехолестрогенів. Процес метаболізму в основному відбувається в печінці, але також має місце і в інших тканинах.

Виведення. Виведення естрадіолу та його метаболітів (естрон та естріол) відбувається з сечею протягом 48 годин у вигляді кон'югатів із сірчаною та глюкуроною кислотою, а також у малій кількості – естрадіол у незмінному вигляді. Частина виводиться з калом.

Левоноргестрел

Всмоктування. Після перорального прийому левоноргестрел швидко та повністю адсорбується зі шлунково-кишкового тракту.

Розподіл. Після перорального прийому 0,3 мг левоноргестрелу, що відповідає 2 коричневим таблеткам другої фази застосування препарату Клімонорм, максимальний рівень левоноргестрелу у плазмі крові становить близько 6 нг/мл та досягається через 1–2 години після прийому. Період напіввиведення становить 2 години у фазі розподілу та 10–24 години у фазі елімінації. У плазмі крові 93–95 % левоноргестрелу зв'язується з альбуміном і більш специфічно – із глобуліном, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС).

Метаболізм. Ефект першого проходження не виявлено.

Виведення. Плазмовий кліренс становить 106 мл/год/кг. Левоноргестрел виводиться у вигляді відновлених та/або гідроксильованих метаболітів, головним чином кон'югованих із сірчаною та глюкуроною кислотами. Виведення з організму відбувається у рівних частинах із сечею та калом. Невелика кількість левоноргестрелу проникає у грудне молоко.

Клінічні характеристики.

Показання.

Клімонорм призначений для замісної гормональної терапії (ЗГТ) у жінок, які страждають від симптомів естрогенодефіциту внаслідок менопаузи.

Існує обмежений досвід лікування жінок віком від 65 років.

Протипоказання.

- Діагностований, підозрюваний або наявний в анамнезі рак молочної залози, який може бути гормоночутливим.
- Злоякісні пухлини, що є естрогенозалежними (наприклад, рак ендометрія), або підозра на них.
- Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.
- Невилікувана гіперплазія ендометрія.
- Венозна тромбоемболія нині або в анамнезі (наприклад, тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії).
- Наявні або нещодавно перенесені артеріальні тромбоемболічні порушення (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда).
- Тромбофілія (наприклад, дефіцит протейну C, S або антитромбіну, див. розділ «Особливості застосування»).
- Високий ризик розвитку венозного або артеріального тромбозу.
- Пухлини печінки (доброякісні або злоякісні) нині або в минулому.

- Гострі захворювання печінки нині або в анамнезі – до нормалізації лабораторних показників функціонального стану печінки.
- Тяжкі захворювання печінки.
- Гіперчутливість до будь-якого з компонентів лікарського засобу.
- Порфірія.
- Тяжка гіпертригліцеридемія.
- Вагітність чи підозрювана вагітність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метаболізм естрогенів та гестагенів може посилюватися при супутньому прийомі препаратів-індукторів метаболізуючих ферментів, зокрема ферментів цитохром-P450-залежної системи. До них належать протисудомні засоби (наприклад, фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін, топірамат, фелбамат, примідон) та препарати для лікування інфекційних захворювань (наприклад, рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренз), гризеофульвін, мепробамат, фенілбутазон та його солі.

Максимально індукція ферментів може не проявлятися протягом 2-3 тижнів, але потім може стати стійкою і тривати принаймні 4 тижні після припинення медикаментозної терапії.

Хоча ритонавір та нелфінавір відомі як сильні інгібітори, проте при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами вони виявляють ензиміндукуючі властивості.

Лікарські засоби рослинного походження, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), можуть індукувати метаболізм естрогенів та гестагенів.

Посилений метаболізм естрогенів та гестагенів може призводити до зниження клінічної ефективності вказаних гормонів та зміни характеру маткової кровотечі.

Рівні діючих речовин препарату Клімонорм у плазмі крові можуть підвищуватися внаслідок супутнього прийому препаратів (наприклад, кетоконазолу), що інгібують метаболізуючі ферменти. Естрогени можуть посилювати дію та побічні ефекти імipраміну.

При одночасному застосуванні циклоспорину можуть підвищуватися рівні циклоспорину, креатиніну і трансаміназ у крові внаслідок зниження печінкового кліренсу циклоспорину.

Естрогени можуть призводити до посилення ефективності лікарських засобів, що містять кортикоїди.

При супутній замісній терапії тиреоїдними гормонами може збільшитися потреба у левотироксині.

Внаслідок зміни кишкової флори через одночасний прийом активованого вугілля і/або антибіотиків, наприклад, ампіциліну або тетрациклінів, може спостерігатися зниження рівня діючих речовин, зважаючи на це, ефективність препарату Клімонорм може знижуватися та спостерігатися збільшення кількості міжменструальних кровотеч.

Внаслідок впливу естрогену на толерантність до глюкози (зниження) та реакцію на інсулін може змінитися дозування пероральних протидіабетичних засобів або інсуліну чи потреба у них.

Естрогени можуть впливати на результати деяких лабораторних аналізів, таких як, показники функції щитовидної залози (див. розділ «Особливості застосування») або толерантність до глюкози.

Застосування статевих стероїдів може впливати на результати лабораторних досліджень, включаючи біохімічні показники функції печінки, наднирників, нирок, рівень білків (транспортів), наприклад, гормон, що зв'язує глобуліни, ліпіди/фракції ліпопротеїнів, показники метаболізму карбогідратів, показники коагуляції та фібринолізу. Зміни загалом залишаються в межах нормальних лабораторних показників.

Особливості застосування.

ЗГТ слід розпочинати лише для лікування тих симптомів, характерних для періоду постменопаузи, які серйозно впливають на якість життя. У будь-якому разі слід щонайменше щорічно проводити ретельний аналіз співвідношення користь/ризик. ЗГТ слід продовжувати тільки у тому випадку, коли користь від застосування переважає існуючі ризики.

Існують лише обмежені дані щодо оцінки ризиків ЗГТ при передчасній менопаузі. Оскільки абсолютний ризик виникнення можливих побічних реакцій у жінок молодшого віку нижчий, співвідношення користь/ризик у жінок молодшого віку може бути сприятливішим, ніж у жінок старшого віку.

Медичні дослідження/контрольні дослідження

До початку або відновлення застосування ЗГТ слід ретельно зібрати повний персональний та сімейний анамнез пацієнтки. Об'єктивне обстеження (включаючи гінекологічний огляд та обстеження молочних залоз) повинно проводитися з урахуванням вищевказаних даних, а також протипоказань та застережень щодо застосування цього лікарського засобу. Під час лікування рекомендується проводити регулярні контрольні дослідження, частота та характер яких мають залежати від індивідуальних особливостей кожної жінки.

Жінкам слід пояснити, про які зміни у ділянці молочних залоз вони повинні повідомляти лікаря (див. «Рак молочних залоз» нижче). Дослідження, включаючи такі методи візуалізації, як мамографія, слід проводити відповідно до нормативів сучасної медичної практики з профілактичних заходів та згідно з клінічними потребами кожної жінки.

У деяких пацієнток на фоні 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.

Стани, які вимагають нагляду

Пацієнтка потребує регулярного контролю, якщо в анамнезі або нині в неї спостерігаються один із зазначених нижче станів або захворювань. Також жінка потребує регулярного контролю, якщо протягом вагітності або попереднього гормонального лікування/ЗГТ із застосуванням препарату Клімонорм вона визначала виникнення/погіршення наведених нижче станів або захворювань:

- лейоміома (міома матки) або ендометріоз;
- фактори ризику виникнення тромбоемболічних порушень (див. нижче);
- фактори ризику розвитку естрогенозалежних пухлин, наприклад, раку молочної залози, у родичів першого ступеня;
- артеріальна гіпертензія;
- цукровий діабет із судинними ускладненнями або без них;
- жовчнокам'яна хвороба;
- мігрень або (сильний) головний біль;
- системний червоний вовчак;
- гіперплазія ендометрія в анамнезі (див. нижче);
- епілепсія;
- астма;
- отосклероз;
- фіброзно-кістозна мастопатія;
- синдром Дабіна–Джонсона або Ротора;
- рецидив холестатичної жовтяниці або холестатичного свербіжу, що вперше виникли під час вагітності або при попередньому застосуванні стероїдних статевих гормонів;
- важке ожиріння;
- мала хорея;
- спадковий ангіоневротичний набряк;
- серповидноклітинна анемія.

Ситуації, що вимагають негайного припинення лікування

Лікування **необхідно негайно** припинити у разі виникнення будь-якого протипоказання або зазначених нижче станів:

- жовтяниця або порушення функції печінки;
- значне підвищення артеріального тиску;
- поява мігреноподібного головного болю;
- вагітність;
- рецидив холестатичної жовтяниці або холестатичного свербіжу, що вперше виникли під час вагітності або при попередньому застосуванні стероїдних статевих гормонів;

- мігрень або часті та незвично сильні головні болі, що виникають вперше або інші симптоми, що можуть бути продромальними ознаками порушень мозкового кровообігу;
- симптоми тромбозу або підозра на них;
- порушення чіткості зору та інші подібні розлади.

Гіперплазія та рак ендометрія

У жінок з невидаленою маткою ризик виникнення гіперплазії та раку ендометрія підвищується при тривалій монотерапії естрогенами. Залежно від тривалості лікування та дози естрогену (див. розділ «Побічні реакції») спостерігається зростання у 2–12 разів ризику розвитку раку ендометрія у жінок при монотерапії естрогенами порівняно з жінками, які не застосовують ЗГТ. Після завершення лікування цей ризик може залишатися високим протягом щонайменше 10 років. Додатковий циклічний прийом гестагену протягом щонайменше 12 днів на місяць або протягом 28-денного циклу, або безперервне комбіноване лікування естрогеном та гестагеном у жінок з невидаленою маткою компенсує додатковий ризик, який виникає внаслідок проведення монотерапії естрогеном.

Протягом перших місяців лікування можуть спостерігатися проривні кровотечі або кровомазання. У разі, якщо проривні кровотечі або кровомазання з'являються після певного часу проведення терапії або продовжуються після припинення лікування, слід визначити причину їх виникнення, що може включати біопсію ендометрію для виключення наявності злоякісних пухлин ендометрію.

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

Якщо протягом лікування спостерігається розвиток ендометріозу, рекомендується припинити терапію.

Рак молочної залози

Існуючі дані вказують на підвищений ризик виникнення раку молочної залози, який залежить від тривалості застосування у жінок, які застосовують комбінації естрогенів та гестагенів.

Можливо, це також стосується і ЗГТ із застосуванням монопрепаратів естрогенів.

Левоноргестрел/етинілестрадіол протипоказано застосовувати жінкам, які хворіють або хворіли в минулому на рак молочної залози, оскільки рак молочної залози може бути гормонально чутливим (див. розділ «Протипоказання»).

Епідеміологічні дослідження не виявили послідовного зв'язку між застосуванням комбінованих пероральних контрацептивів (КПК) і ризиком раку молочної залози. Дослідження не показують зв'язку між поточним або минулим застосуванням КПК і ризиком раку молочної залози. Проте в деяких дослідженнях виявлено невелике збільшення ризику раку молочної залози серед тих, хто приймає або нещодавно приймав (менше 6 місяців з моменту останнього застосування) КПК (див. розділ «Побічні реакції»).

Комбінована терапія із застосуванням естрогену та гестагену

Результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження «Ініціатива здоров'я жінок» (WHI) та епідеміологічного дослідження вказують на зростання ризику розвитку раку молочної залози у жінок, які в рамках ЗГТ застосовували комбінації естрогенів та гестагенів.

Підвищений ризик стає очевидним приблизно через 3 роки (див. розділ «Побічні реакції»).

Монотерапія із застосуванням естрогенів

Результати дослідження WHI не засвідчили підвищення ризику розвитку раку молочної залози у жінок з видаленою маткою при проведенні монотерапії із застосуванням естрогенів.

Результати спостережень вказують у більшості випадків на незначно підвищений ризик розвитку раку молочної залози при проведенні монотерапії із застосуванням естрогенів, який був значно нижчим, ніж ризик у жінок, які застосовували комбінацію естрогенів та гестагенів (див. розділ «Побічні реакції»).

Підвищений ризик проявляється через кілька років застосування, проте через кілька (не пізніше, ніж через 5) років після завершення лікування повертається до початкового рівня, що відповідає віку.

ЗГТ, особливо комбіноване лікування естрогеном/гестагеном, підвищує щільність тканин молочної залози, що може негативно впливати на радіологічне діагностування раку молочної залози під час проведення мамографічного дослідження.

Рак яєчників

Рак яєчників виникає набагато рідше, ніж рак молочної залози. При тривалій (не менше 5–10 років) монотерапії естрогенами у жінок в рамках ЗГТ дещо підвищувався ризик розвитку раку яєчників (див. розділ «Побічні реакції»). Результати деяких досліджень, включаючи дослідження WHI, вказують на те, що відповідний ризик у разі довготривалого застосування комбінованої ЗГТ є аналогічним або дещо нижчим (див. розділ «Побічні реакції»).

Венозна тромбоемболія (ВТЕ)

ЗГТ пов'язується з незначним підвищенням ризику виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ) [тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА)]. Протягом першого року ЗГТ виникнення ВТЕ є імовірнішим, ніж пізніше (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтки з відомою тромбофілією мають підвищений ризик виникнення ВТЕ. ЗГТ підвищує цей ризик, а тому є протипоказаною для таких пацієнток (див. розділ «Протипоказання»).

У контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні та в епідеміологічних дослідженнях було визначено зростання ризику в 2–3 рази у жінок, які проходили курс ЗГТ, порівняно з жінками, які його не проходили. За оцінками, на 1000 жінок, які не отримують терапію вказаними гормональними препаратами, за 5-річний період виникає близько 3 випадків ВТЕ у віковій категорії від 50 до 59 років і 8 випадків у віковій категорії від 60 до 69 років. Відповідно у 1000 здорових жінок, які користуватимуться лікарським засобом для ЗГТ протягом 5 років, виникатиме від 2 до 6 додаткових випадків (оптимальний показник = 4) ВТЕ у віковій категорії від 50 до 59 років та від 5 до 15 випадків (оптимальний показник = 9) у віковій категорії від 60 до 69 років.

До загальновизнаних факторів ризику розвитку ВТЕ належать: застосування естрогенів, літній вік, великі оперативні втручання, довготривала іммобілізація, значний надлишок маси тіла ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$), вагітність/ післяпологовий період, системний червоний вовчак та рак. Питання про можливу роль варикозного розширення вен у розвитку ВТЕ залишається невизначеним.

Можливе синергетичне збільшення ризику тромбозу слід розглядати, якщо у жінок мають місце декілька факторів ризику одночасно або один із факторів ризику більш виражений. У такому випадку цей підвищений ризик може бути більшим, ніж при наявності декількох

факторів ризику одночасно. ЗГТ не слід призначати у разі негативної оцінки співвідношення користь/ризик.

Ризик розвитку ВТЕ може тимчасово підвищуватися внаслідок тривалої іммобілізації, важкої травми або великого хірургічного втручання. Для пацієнтів, які застосовують ЗГТ, як і для всіх пацієнтів після оперативних втручань, необхідно проводити профілактичні заходи щодо запобігання розвитку ВТЕ. Залежно від причини та тривалості іммобілізації слід розглянути тимчасове припинення застосування ЗГТ.

ЗГТ може бути продовжена лише після повного відновлення рухової активності жінки.

У жінок без ВТЕ в анамнезі, але родичі першого ступеня яких у молодому віці хворіли на ВТЕ, слід розглянути питання про проведення скринінгового дослідження тромбофілії. Перед цим необхідно повідомити жінці, що вказане дослідження має обмежену інформативність (ідентифікується лише частина порушень, що можуть призвести до підвищеної схильності до тромбофілії). Якщо встановлено підвищену схильність до утворення тромбів, відомо про випадки тромбозу у родичів або встановлене порушення є серйозним (наприклад, дефіцит антитромбіну, протеїну S та/або C, або має місце комбінація вказаних станів), проведення ЗГТ є протипоказаним.

Жінки, які отримують лікування антикоагулянтами, потребують ретельного аналізу співвідношення користі та ризику застосування ЗГТ.

Якщо ВТЕ розвивається після початку ЗГТ, застосування препарату слід відмінити. Пацієнткам необхідно вказати на те, що вони повинні негайно звернутися до лікаря, якщо помітили можливі симптоми розвитку тромбоемболії (особливо болісний набряк нижніх кінцівок, раптовий біль у ділянці грудної клітини, задишку).

Ішемічна хвороба серця (ІХС)

Результати рандомізованих контрольованих досліджень не продемонстрували, що комбінована ЗГТ із застосуванням естрогенів/гестагенів або монотерапія естрогенами захищають жінок від інфаркту міокарда незалежно від наявності або відсутності у них ІХС.

Результати двох великих клінічних досліджень [дослідження WHI та HERS (Дослідження серця та естроген/прогестинової замісної терапії)] вказують на зростання ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи протягом першого року їх застосування, при цьому не було виявлено переваг для загального стану здоров'я жінок. Даних контрольованих рандомізованих досліджень інших лікарських засобів, що використовують для ЗГТ, в яких вивчали вплив на захворювання серцево-судинної системи або летальність, недостатньо.

Комбінована терапія із застосуванням естрогенів/гестагенів

Відносний ризик розвитку ІХС при проведенні комбінованої терапії із застосуванням естрогенів/гестагенів є дещо підвищеним. Оскільки вихідний ризик розвитку ІХС значною мірою залежить від віку, кількість випадків що додатково виникають, пов'язаних із ЗГТ із застосуванням естрогенів/гестагенів, у здорових жінок до менопаузного періоду дуже незначна. Проте їх кількість зростає із підвищенням віку.

Монотерапія із застосуванням естрогенів

Результати рандомізованих контрольованих досліджень не вказують на підвищення ризику розвитку ІХС у жінок із видаленою маткою при проведенні монотерапії естрогенами.

Інсульт

Комбіноване лікування із застосуванням естрогенів/гестагенів та монотерапія естрогенами пов'язані з підвищенням ризику виникнення інсульту у 1,5 раза. Відносний ризик не залежить від віку та проміжку часу, який пройшов від початку менопаузи. Оскільки основний ризик виникнення інсульту значною мірою залежить від віку, загальний ризик виникнення інсульту у жінок у разі проведення ЗГТ зростає з віком (див. розділ «Побічні реакції»).

У масштабному рандомізованому клінічному дослідженні (дослідження WHI) було виявлено зростання ризику гострих порушень мозкового кровообігу (як вторинної кінцевої точки) у здорових жінок при ЗГТ із застосуванням комбінації кон'югованих еквінних естрогенів та медроксипрогестерону ацетату (МПА) у безперервному режимі.

За оцінками у 1000 жінок, яким не призначають ЗГТ, за період у 5 років виникає близько 3 випадків гострих порушень мозкового кровообігу у віковій категорії від 50 до 59 років та 11 випадків у віковій категорії від 60 до 69 років. Серед 1000 жінок, які протягом 5 років будуть приймати комбінацію кон'югованих еквінних естрогенів та МПА, кількість додаткових порушень мозкового кровообігу буде такою: у віковій категорії від 50 до 59 років виникатиме від 0 до 3 випадків (оптимальний показник = 1), а у віковій категорії від 60 до 69 років – від 1 до 9 випадків (оптимальний показник = 4).

Інші стани

Лікування препаратом не має контрацептивного ефекту та не захищає від ВІЛ.

Застосування естрогенів може призводити до затримки рідини. Зважаючи на це, пацієнтки з функціональним порушенням серцевої або ниркової діяльності повинні перебувати під ретельним наглядом. Необхідно пильно стежити за станом пацієнток із термінальною нирковою недостатністю, оскільки очікується, що в цих випадках підвищуються рівні циркулюючих діючих речовин препарату Клімонорм.

У рідкісних випадках можуть виникати хлоазми, особливо у жінок із хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінкам зі схильністю до хлоазми, або з хлоазмою в анамнезі слід звести до мінімуму перебування на відкритому сонці або вплив ультрафіолетового опромінювання.

Відомо, що естрогени сприяють утворенню конкрементів у жовчовидільній системі. У деяких жінок виявляється схильність до розвитку захворювань жовчного міхура протягом періоду прийому естрогенів.

У рідкісних випадках після застосування гормональних речовин, таких як ті, що входять до складу препаратів для ЗГТ, спостерігалися доброякісні та, ще рідше, злоякісні пухлини печінки. В окремих випадках ці пухлини призводили до загрозової для життя кровотечі у черевній порожнині.

Не було встановлено зв'язку між ЗГТ та розвитком артеріальної гіпертензії. Повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у жінок, які проходили ЗГТ, але клінічно значимі 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 Дабіна-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.

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

Жінки із гіпертригліцеридемією в анамнезі потребують особливого спостереження під час монотерапії естрогенами або ЗГТ із застосуванням комбінації естроген/прогестоген, оскільки при монотерапії естрогенами при наявності цього стану були зареєстровані окремі випадки значного зростання рівня тригліцеридів у плазмі крові, що призводить до розвитку панкреатиту.

Естрогени підвищують рівень глобуліну, що зв'язує тироксин, що призводить до зростання циркулюючого загального тиреоїдного гормону, який визначається за допомогою йоду, зв'язаного з білками, рівнем Т4 (хроматографічне розділення або радіоімунологічне дослідження) або рівнем Т3 (радіоімунологічне дослідження). Поглинання Т3 смолою знижується, що відображає підвищення тироксин-зв'язуючого глобуліну (ТЗГ). Концентрації вільних Т4 і Т3 залишаються без змін. Можуть підвищуватися рівні інших протеїнів у сироватці крові, наприклад, глобуліну, що зв'язує кортикоїди (ГЗК), глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), внаслідок чого зростають концентрації циркулюючих кортикостероїдів та статевих стероїдів відповідно. Концентрації вільних або біологічно активних гормонів залишають без змін. Можуть зростати рівні інших протеїнів у плазмі крові (ангіотензіноген/субстрату реніну, альфа-1-антитрипсину, церулоплазміну).

Відсутні дані щодо покращення когнітивної функції. Проте деякі дані вказують на підвищення ризику можливого розвитку деменції у жінок, які розпочинають безперервну комбіновану ЗГТ або монотерапію естрогенами у віці від 65 років.

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

Інші допоміжні речовини

Пацієнткам з рідкою спадковою непереносимістю фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактази або недостатністю сахарози-ізомальтази протипоказаний прийом препарату Клімонорм.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клімонорм не слід призначати у період вагітності або годування груддю. Якщо вагітність настала під час лікування препаратом Клімонорм, лікування необхідно негайно припинити.

Клінічні дані, що базуються на обмеженій кількості випадків вагітності, не вказують на негативну дію левоноргестрелу на плід.

Результати більшості епідеміологічних досліджень на даний момент не вказують на тератогенну або фетотоксичну дію комбінацій естрогену/гестагену при їх випадковому прийомі у період вагітності.

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

Вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами не виявлений.

Спосіб застосування та дози.

Клімонорм – препарат для ЗГТ, який слід приймати циклічно.

Протягом перших 9 днів щоденно приймати по 1 таблетці жовтого кольору, після того протягом 12 днів щоденно приймати по 1 таблетці коричневого кольору.

Після того, як протягом 3 тижнів будуть прийняті всі таблетки, настає семиденна перерва без прийому таблеток. У цей період слід очікувати появи чергової менструальноподібної кровотечі.

Після семиденної перерви розпочинати прийом таблеток з наступної упаковки незалежно від того, скінчилася або ще продовжується менструальноподібна кровотеча.

Як розпочинати застосування препарату Клімонорм

Якщо препарати для ЗГТ не застосовували у попередній період

Прийом препарату можна розпочинати у будь-який день.

Перехід з іншого препарату для ЗГТ

При переході з комбінованого препарату для безперервної замісної гормональної терапії жінки можуть починати лікування після завершення циклу попередньої терапії. Якщо жінки переходять з циклічної замісної гормональної терапії, починати приймати препарат Клімонорм слід після перерви в прийомі таблеток.

Як на початку, так і для продовження лікування симптомів постменопаузального періоду слід застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом якомога коротшого періоду часу (див. розділ «Особливості застосування»).

Пропуск у прийомі таблетки

У разі пропуску прийому таблетки її слід прийняти протягом наступних 12 годин.

В іншому випадку слід продовжити прийом таблеток у визначений час наступного дня, не приймаючи забуту таблетку. При пропусках у застосуванні таблеток зростає імовірність настання раптових кровотеч або кровомазання.

Спосіб та тривалість застосування

Рекомендується приймати препарат Клімонорм в один і той самий час кожного дня, не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю рідини. Для уникнення розладів шлунково-кишкового тракту рекомендується приймати таблетки ввечері.

Тривалість курсу лікування визначає лікар.

Діти.

Не застосовувати цій категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми передозування. Нудота, блювання, відчуття напруженості молочних залоз та вагінальні кровотечі можуть бути ознаками передозування.

Терапевтичні заходи при передозуванні. При необхідності лікування має бути симптоматичним.

Побічні реакції.

Частота побічних реакцій визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (частота не може бути оцінена на підставі наявних даних).

Під час клінічних досліджень за участю 588 жінок і даних постмаркетингового спостереження, що включало 10115 жінок, повідомляли про такі побічні ефекти, які, можливо, є пов'язаними з застосуванням препарату.

Системи та органи	Часто	Нечасто	Поодинокі
Обстеження		Підвищення рівня глюкози крові, анемія, зміна маси тіла, гіпербілірубінемія	
Розлади з боку нервової системи	Головний біль/мігрень	Зниження пам'яті*, затьмарення свідомості/запаморочення	Розлади сну
Розлади з боку органів зору		Порушення зору	
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту		Нудота/блювання, здуття живота, абдомінальний біль, запор*, диспептичні симптоми	
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини		Акне/себорея, свербіж	Втрата волосся
Інфекції та інвазії		Інфекції органів дихання/бронхіт	
Судинні розлади	Артеріальна гіпертензія	Тахікардія/серцебиття, варикозне розширення вен, гемороїдальні вузли, порушення з боку серцево-судинної системи	Тромбоз**, поверхневий тромбофлебіт, артеріальна гіпотензія
Загальні розлади		Припливи, втома, набряк/відчуття тяжкості в ногах, біль у тазовій ділянці	

Розлади з боку імунної системи		Реакції гіперчутливості/алергія	
Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів		Холангіт, холецистит, порушення функції печінки	
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Неоплазія молочної залози (доброякісні захворювання молочних залоз), відчуття напруженості/біль у молочних залозах	Міжменструальні кровотечі/ порушення менструального циклу, мастит*, вагініт*, цервікальна гіперплазія*/ дисплазія*, гіпертрофія ендометрію, гіперплазія ендометрію*, вульвовагініти, рак молочної залози	
Психічні розлади		Лабільність настрою, що включає стривоженість та депресію	Зміни лібідо

* Єдине зареєстроване небажане явище, для якого причинний зв'язок із застосуванням лікарського засобу, можливо, потрапляє в категорію «нечасто» принаймні на підставі малого розміру вибірки клінічних досліджень (n = 588).

** Венозна тромбоемболія (наприклад, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, малого таза та тромбоемболія легеневої артерії) частіше розвивається у жінок, які отримують ЗГТ, ніж у тих, які її не отримують. Більш детальна інформація викладена у розділах «Протипоказання» та «Особливості застосування».

Рак молочної залози

У жінок, які отримують комбіновану терапію із застосуванням естрогену та гестагену більше 5 років, ризик виникнення раку молочної залози був підвищений у 2 рази.

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

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

Результати найбільшого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження WHI та найбільшого епідеміологічного дослідження «Дослідження мільйона жінок» (MWS) представлені нижче.

MWS: оцінено додатковий ризик розвитку раку молочної залози після 5-річної ЗГТ

Вікова група (роки)	Додаткові випадки на 1000 жінок, які не застосовували ЗГТ, протягом 5 років*	Відносний ризик [#]	Додаткові випадки на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ, протягом 5 років (95 % ДІ)
Монотерапія естрогенами			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Комбінована терапія із застосуванням естрогену та гестагену			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

* Відносно вихідних даних щодо частоти виникнення у промислових країнах

Відносний ризик загалом. Відносний ризик не є постійним значенням, він зростає зі збільшенням тривалості застосування.

Примітка. Оскільки вихідні 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 у США – додатковий ризик розвитку раку молочної залози після 5-річної ЗГТ

Вікова група (роки)	Частота виникнення на 1000 жінок з групи плацебо протягом 5 років	Відносний ризик (95 % ДІ)	Додаткові випадки на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ протягом 5 років (95 % ДІ)
Монотерапія естрогенами (КЕЕ)			
50–79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	–4 (–6–0)*
Естроген та гестаген (КЕЕ МПА) #			
50–79	14	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.

При обмеженні аналізу жінками, 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.

Рак ендометрія

Жінки у період постменопаузи з невидаленою маткою

Ризик раку ендометрія становить близько 5 випадків на кожну 1000 жінок з невидаленою маткою, які не отримують ЗГТ. Жінкам з невидаленою маткою не рекомендується проведення монотерапії із застосуванням естрогенів, оскільки це підвищує ризик виникнення раку ендометрія (див. розділ «Особливості застосування»). Залежно від тривалості монотерапії естрогенами та дозами, що були призначені, підвищення ризику виникнення раку ендометрію в ході епідеміологічних досліджень коливалось від 5 до 55 додаткових випадків, діагнованих у кожної 1000 жінок віком від 50 до 65 років.

Додавання гестагену 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)].

Рак яєчників

Тривале застосування монопрепаратів естрогену та комбінованих препаратів естрогену та гестагену для ЗГТ асоціювалося з дещо підвищеним ризиком виникнення раку яєчників. За результатами дослідження MWS 5-річна ЗГТ зумовлювала 1 додатковий випадок на 2500 жінок, які отримували терапію.

Рак печінки

Після застосування стероїдних гормонів у поодиноких випадках спостерігали доброякісні

новоутворення в печінці, рідше – злоякісні, які іноді спричиняли внутрішньочеревні кровотечі, що становили загрозу життю. Слід розглядати можливість наявності новоутворень печінки при проведенні диференційної діагностики у разі наявності сильного болю в епігастральній ділянці, гепатомегалії або ознак внутрішньочеревної кровотечі.

Венозна тромбоемболія

Ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), тобто тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії, підвищується при ЗГТ у 1,3–3 рази. Розвиток ВТЕ є найбільш імовірним протягом 1-го року ЗГТ, ніж у наступні роки (див. розділ «Особливості застосування»). Нижче представлено відповідні результати досліджень WHI.

Дослідження WHI: додатковий ризик розвитку ВТЕ після 5-річної ЗГТ

Вікова група (роки)	Частота виникнення на 1000 жінок з групи плацебо протягом 5 років	Відносний ризик (95 % ДІ)	Додаткові випадки на 1000 жінок, які отримували ЗГТ протягом 5 років (95 % ДІ)
Пероральна монотерапія естрогенами*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Комбінована пероральна терапія із застосуванням естрогену та гестагену			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Дослідження за участі жінок з видаленою маткою

Ішемічна хвороба серця

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

Інсульт

Монотерапія естрогенами та комбіноване лікування із застосуванням естрогенів/гестагенів пов'язані із підвищенням ризику виникнення ішемічного інсульту в 1,5 рази. Ризик виникнення геморагічного інсульту не зростає на тлі застосування ЗГТ. Відносний ризик не залежить від віку або тривалості застосування, але оскільки базовий ризик значною мірою залежить від віку, загальний ризик інсульту у жінок, які отримують ЗГТ, зростатиме з віком (див. розділ «Особливості застосування»).

Об'єднані дані досліджень WHI: додатковий ризик виникнення ішемічного інсульту* після 5-річної ЗГТ

Вікова група (роки)	Частота виникнення на 1000 жінок з групи плацебо протягом 5 років	Відносний ризик (95 % ДІ)	Додаткові випадки на 1000 жінок, які отримували ЗГТ протягом 5 років (95 % ДІ)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Різниця між ішемічним та геморагічним інсультом виявлено не було.

Нижчезазначені небажані реакції були також зареєстровані у зв'язку з терапією комбінаціями естрогену/прогестагену:

- захворювання жовчного міхура;
- розлади з боку шкіри або підшкірної клітковини: хлоазма, вузликова еритема, мультиформна еритема, судинна пурпура;
- можливий розвиток деменції у жінок віком від 65 років (див. розділ «Особливості застосування»)
- у жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

Також спостерігали такі побічні реакції як: непереносимість контактних лінз, висипання, кропив'янка, дисменорея, збільшення молочних залоз, м'язові судороги, гірсутизм, виділення з молочних залоз, екзема, зміна характеру вагінальних виділень, біль у нижніх кінцівках, зміни толерантності до глюкози, збільшення розмірів лейоміом матки, естрогензалежна доброякісна/злаякісна неоплазія, інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу, хорея, жовчнокам'яна хвороба, збільшення розміру міоми матки, порфірія, затримка води чи солей, вагінальні виділення, діарея, підвищення апетиту, вагінальний кандидоз, ерозії шийки матки, ектропіон, носові кровотечі, цистит-подібні симптоми, біль у спині, інфекції верхніх відділів статевих шляхів.

Постмаркетинговий досвід

У 5 дослідженнях, у яких порівнювали ризик виникнення раку молочної залози у тих, хто коли-небудь застосовував КПК (приймає зараз чи приймав у минулому), і тих, хто ніколи не застосовував КПК, не було виявлено зв'язку між використанням КПК і ризиком виникнення раку молочної залози (з оцінками ефекту від 0,90 до 1,12).

У трьох дослідженнях порівнювали ризик виникнення раку молочної залози у тих, хто приймає КПК або нещодавно приймав (< 6 місяців з моменту останнього застосування), і тих, хто ніколи КПК не застосовував. В одному з цих досліджень повідомлялося про відсутність зв'язку між ризиком виникнення раку молочної залози і вживанням КПК. Два інших дослідження виявили підвищений відносний ризик 1,19-1,33 при поточному або нещодавньому застосуванні. Обидва ці дослідження виявили підвищений ризик виникнення раку молочної залози при тривалому застосуванні, причому відносний ризик коливається від 1,03 при використанні КПК менше 1 року до приблизно 1,4 при використанні КПК більше 8-10 років.

Термін придатності. 5 років.

Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 21 (21 × 1) таблетці, вкритих оболонкою у блістері; по 1 блістеру в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ДЕЛЬФАРМ ЛІЛЛЬ САС.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Парк де Актівітес Раубаікс-Ест, 22 Руе де Тауффлерс ЦС 50070,

ЛУС ЛЕЗ ЛАННОЙ, 59452, Франція.

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