П N013533/01 от 25.12.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
КЛИМЕН®

Регистрационный номер: П N013533/01

Торговое наименование: Климен®

Международное непатентованное или группировочное наименование: Эстрадиол + Ципротенон

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая оболочкой, белого цвета (фаза I), содержит:

действующее вещество: эстрадиола валерат (микронизированный) – 2,000 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 46,180 мг, крахмал кукурузный – 26,200 мг, повидон К25 – 3,000 мг, тальк – 2,400 мг, магния стеарат – 0,220 мг; *оболочка:* сахароза – 33,980 мг, кальция карбонат – 14,711 мг, тальк – 7,171 мг, макрогол 6000 – 3,767 мг, повидон К90 – 0,296 мг, воск горный гликолевый – 0,075 мг;

1 таблетка, покрытая оболочкой, розового цвета (фаза II), содержит:

действующие вещества: ципротерона ацетат (микронизированный) – 1,000 мг, эстрадиола валерат (микронизированный) – 2,000 мг.

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 45,180 мг, крахмал кукурузный – 26,200 мг, повидон К25 – 3,000 мг, тальк – 2,400 мг, магния стеарат – 0,220 мг; *оболочка:* сахароза – 33,551 мг, кальция карбонат – 14,576 мг, тальк – 7,106 мг, макрогол 6000 – 3,720 мг, титана диоксид (Е171) – 0,411 мг, повидон К90 – 0,323 мг, глицерин 85% – 0,206 мг, воск горный гликолевый – 0,075 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0,020 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) – 0,012 мг.

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой, белого цвета (фаза I)

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, белого цвета. На поперечном разрезе: ядро таблетки белого или почти белого цвета, оболочка – белого цвета.

Таблетки, покрытые оболочкой, розового цвета (фаза II)

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, розового цвета. На поперечном разрезе: ядро таблетки белого или почти белого цвета, оболочка – розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоклимактерическое средство комбинированное (ципротерон и эстрогены).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

Код АТХ: G03HB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лекарственный препарат Климен® содержит комбинацию микронизированного эстрадиола валерата и микронизированного ципротерона ацетата для циклического применения.

Эстрадиола валерат

Действующее вещество препарата, 17β-эстрадиол, химически и биологически идентично эндогенному эстрадиолу человека. Он восполняет дефицит эстрогенов после прекращения их выработки у женщин в постменопаузе и облегчает клинические симптомы менопаузы. Эстрогены предотвращают потерю костной массы, связанную с менопаузой или овариэктомией.

Ципротерона ацетат

Ципротерона ацетат, производное 17-ОН-прогестерона, является мощным гестагеном с большой продолжительностью действия и выраженной антигонадотропной активностью. Он не обладает андрогенной активностью. Добавление ципротерона ацетата во вторую часть цикла предотвращает повышение риска развития гиперплазии или рака эндометрия. Эстрогены стимулируют рост эндометрия и увеличивают риск гиперплазии и рака эндометрия. Добавление гестагена у женщин без гистерэктомии приводит к значительному снижению риска эстроген-индуцированной гиперплазии эндометрия.

Данные, полученные из клинических исследований

Облегчение симптомов, связанных с дефицитом эстрогена

Облегчение симптомов менопаузы достигалось в течение первых недель лечения.

Профилактика остеопороза

Дефицит эстрогенов в период менопаузы связан с повышенным обменом костной ткани и снижением костной массы. Влияние эстрогенов на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) зависит от дозы. Защитный эффект наблюдается на всем протяжении лечения. После прекращения МГТ потеря костной массы происходит с той же скоростью, что и у женщин, не получающих МГТ.

Результаты исследования «Инициатива по охране здоровья женщин» (WHI, США) и мета-анализ нескольких исследований показывают, что длительная МГТ препаратами, содержащими только эстрогены или комбинацию эстрогенов с гестагенами у преимущественно здоровых женщин, позволяет снизить риск переломов бедра, позвоночника или других остеопоротических переломов. Имеются ограниченные клинические данные, свидетельствующие, что МГТ может также предотвращать переломы у женщин со сниженной МПКТ и/или диагностированным остеопорозом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

Менингиома

По результатам французского эпидемиологического когортного исследования наблюдалась связь между совокупной дозой ципротерона ацетата и риском развития менингиомы. Это исследование основывалось на данных Национального фонда медицинского страхования Франции (CNAM) и охватило популяцию из 253 777 женщин, принимавших ципротерон в дозе 50-100 мг. Сравнивали частоту возникновения менингиомы, которую лечили хирургическим путем или лучевой терапией, у женщин, подвергшихся воздействию высокой дозы ципротерона ацетата (совокупная доза ≥ 3 г), и низкой дозы (совокупная доза < 3 г). Была установлена связь между совокупной дозой и уровнем риска.

Совокупная доза ципротерона ацетата	**Уровень заболеваемости (в пациенто-лет)**	**Относительный риск [95% доверительный интервал (ДИ)]***
Низкая совокупная доза (< 3 г)	4,5/100 000	Референсное значение
Совокупная доза (≥ 3 г)	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
От 12 до 36 г	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
От 36 до 60 г	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
Больше 60 г	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

*С поправкой на возраст, как переменную, зависящую от времени, и исходный уровень эстрогенов.
Например, совокупная доза 12 г может соответствовать лечению в течение одного года в дозе 50 мг/сут в течение 20 дней ежемесячно.

Фармакокинетика

Комбинация микронизированного 17β-эстрадиола валерата и микронизированного ципротерона ацетата не влияет на биодоступность любого действующего вещества в отдельности.

Эстрадиола валерат и ципротерона ацетат полностью всасываются после приема внутрь. После всасывания и первого прохождения через печень эстрадиола валерат подвергается полному гидролизу до 17β-эстрадиола и валериановой кислоты, которая включается в обычный путь катаболизма жирных кислот.

После однократного применения C_{max} обоих действующих веществ достигается через 1-3 часа. Возвращение концентрации эстрогенов в плазме к исходным значениям происходит в период от 6 до 24 часов. Уровни эстрадиола в плазме, индуцированные лечением, соответствуют тем, которые считаются эффективными для профилактики остеопороза (от 50 до 100 пг/мл).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

Концентрация ципротерона цетата в плазме снижается в 2 фазы с периодом полувыведения 3-4 часа и 2-4 дня. При многократном применении концентрации ципротерона ацетата в плазме могут быть выше в 2-4 раза.

Эстрадиол выводится на 90% с мочой и на 10% с калом, период полувыведения составляет один день. Ципротерона ацетат выводится в виде метаболитов на 30% почками и на 70% с желчью с периодом полувыведения 2 дня.

Показания к применению

- Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) при симптомах дефицита эстрогенов вследствие наступления естественной менопаузы.
- Профилактика постменопаузального остеопороза у женщин с высоким риском остеопоротических переломов при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов, предназначенных для лечения остеопороза.

Опыт применения препарата КЛИМЕН® у женщин старше 65 лет ограничен.

Противопоказания

Прием препарата Климен® противопоказан при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний или факторов риска. Если какое-либо из данных состояний/заболеваний возникнет во время применения препарата Климен®, то следует немедленно прекратить применение данного препарата.

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому из вспомогательных веществ препарата Климен®.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Диагностированный, в анамнезе или предполагаемый рак молочной железы (РМЖ).
- Диагностированные или предполагаемые эстрогензависимые злокачественные опухоли (например, рак эндометрия).
- Вагинальные кровотечения неясной этиологии.
- Нелеченая гиперплазия эндометрия.
- Венозный тромбоз или тромбоэмболия (ВТЭ) (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе.
- Известные тромбофилические нарушения (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина III), см. раздел «Особые указания».
- Артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ) (например, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт) в настоящее время или в анамнезе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

- Порфирия.
- Тяжелое заболевание печени или заболевание печени в анамнезе до нормализации показателей функциональной пробы печени.
- Менингиома в настоящее время или в анамнезе.
- Непереносимость лактозы, фруктозы; дефицит лактазы, недостаточность сахарозы/изомальтазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Возраст до 18 лет.

С осторожностью

Если любое из указанных состояний/заболеваний проявляется, либо проявлялось ранее и/или обострялось в ходе беременности или более раннего лечения гормональными средствам, пациентка должна находиться под тщательным наблюдением врача. Следующие состояния/заболевания могут появиться повторно либо обостриться в ходе лечения препаратом Климен®:

- лейомиома (фиброма матки) или эндометриоз;
- факторы риска развития тромбозов и тромбоэмболий;
- факторы риска развития эстрогензависимых опухолей, в том числе, наличие в семейном анамнезе РМЖ у родственников 1-й линии (мать, сестры);
- артериальная гипертензия;
- острые или хронические заболевания печени легкой и средней степени тяжести;
- сахарный диабет с диабетической ангиопатией и без нее;
- гипертриглицеридемия в анамнезе;
- холелитиаз;
- мигрень или сильная головная боль;
- системная красная волчанка;
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе;
- врожденные гипербилирубинемии (например, синдром Дубина-Джонсона или синдром Ротора);
- хроническая сердечная или почечная недостаточность;
- холестатическая желтуха или холестатический зуд в анамнезе во время предшествующей беременности;
- хорея Сиденгама;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

- отосклероз;
- наследственный ангионевротический отек;
- рассеянный склероз.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Климен® противопоказано во время беременности.

Перед началом применения препарата Климен® необходимо исключить наличие беременности. В случае наступления беременности во время лечения препаратом Климен® следует немедленно прекратить его применение.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Климен® противопоказано в период грудного вскармливания. Ципротерон проникает в грудное молоко.

Способ применения и дозы

Способ применения

Перорально. Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости, в одно и тоже время суток.

Дозы

Лекарственный препарат Климен® представляет собой комбинацию эстрогена и ципротерона для применения в циклическом режиме дозирования.

Принимать по 1 таблетке в сутки в течение 21 дня. Схема курса приема выглядит следующим образом:

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

После окончания первой упаковки пациентке следует сделать 7-дневный перерыв в приеме препарата, в течение которого наступает менструальноподобное кровотечение. Далее начинают следующий цикл приема таблеток из новой упаковки с соблюдением тех же условий, принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки.

Начало приема препарата Климен®

Если раньше терапия препаратами МГТ не проводилась

Прием препарата Климен® следует начинать на 5-ый день цикла (1-ый день менструальноподобного кровотечения соответствует первому дню цикла).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

У пациенток с аменореей или с очень нерегулярным менструальным циклом прежде всего необходимо исключить беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»), женщины в постменопаузе могут начинать прием препарата в любой день.

Переход с другого лекарственного препарата на МГТ

Женщины, переходящие с непрерывной комбинированной МГТ, должны начинать прием препарата Климен® на следующий день после окончания курса лечения предыдущим препаратом. Женщины, переходящие с циклической МГТ, должны начинать терапию препаратом Климен® на следующий день после окончания перерыва в применении предыдущего препарата.

Если прием таблетки пропущен

Если опоздание в приеме очередной таблетки составляет менее 12 ч, следует принять пропущенную дозу как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом. Следующая таблетка принимается в обычное время.

Если опоздание в приеме препарата составило более 12 ч, дополнительную таблетку принимать не нужно.

Если пропущен прием нескольких таблеток подряд, может начаться прорывное кровотечение.

Нельзя принимать двойную дозу для восполнения пропущенной дозы препарата.

Особые группы пациентов

Пациентки пожилого возраста

Данных, указывающих на необходимость коррекции дозы у пациенток пожилого возраста, нет. Опыт применения препарата Климен® у женщин в возрасте старше 65 лет ограничен (см. раздел «Особые указания»).

Пациентки с печеночной недостаточностью

Специальных клинических исследований у женщин с печеночной недостаточностью не проводилось. Применение препарата Климен® у женщин с заболеваниями печени тяжелой степени противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пациентки с почечной недостаточностью

Специальных клинических исследований у женщин с почечной недостаточностью не проводилось. Имеющиеся клинические данные не указывают на необходимость коррекции дозы у таких пациенток.

Дети

Препарат Климен® не показан к применению у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

Побочное действие

Наиболее серьезные нежелательные реакции, связанные с применением МГТ в период менопаузы, также упомянуты в разделе «Особые указания».

Следующие нежелательные реакции наблюдались у женщин в менопаузе, применяющих МГТ, при этом их связь с препаратом Климен® не была подтверждена или опровергнута. Эти нежелательные реакции установлены на основании спонтанных сообщений, и их частоту нельзя определить (они были идентифицированы в пострегистрационный период):

- реакции гиперчувствительности;
- изменение массы тела (увеличение или уменьшение);
- депрессивное настроение, тревожность, изменение либидо (снижение или повышение);
- головная боль, головокружение, мигрень;
- нарушения зрения, непереносимость контактных линз;
- ощущение сердцебиения;
- боль в животе, тошнота, рвота, диспептические расстройства, вздутие живота;
- сыпь, зуд, узловатая эритема, крапивница, гирсутизм, акне;
- мышечные судороги;
- маточные/вагинальные кровотечения, включая мажущие выделения (частота нерегулярных кровотечений обычно уменьшается при продолжении лечения), боль в молочных железах, нагрубание молочных желез, дисменорея, выделения из влагалища, предменструальноподобный синдром, увеличение молочных желез;
- отеки, повышенная утомляемость.

Описание отдельных нежелательных реакций

Риск рака молочной железы

- У женщин, получавших комбинированную эстроген-гестагеновую терапию в течение более 5 лет, риск развития рака молочной железы был повышен в 2 раза.
- У женщин, получающих монотерапию с применением эстрогена, степень повышения риска несколько ниже, чем у пациенток, принимающих комбинированные препараты эстрогена и гестагена.
- Уровень риска зависит от продолжительности применения (см. раздел «Особые указания»).
- Ниже приведены результаты крупнейшего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования («Инициатива по охране здоровья женщин» – WHI)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

и крупнейшего мета-анализа проспективных эпидемиологических исследований («Исследования миллиона женщин» – MWS).

Крупнейший мета-анализ проспективных эпидемиологических исследований

Расчетный дополнительный риск развития РМЖ после 5 лет лечения у женщин с ИМТ 27 кг/м²

Возраст начала МГТ (лет)	**Частота случаев на 1000 женщин, никогда не принимавших МГТ в течение 5 лет (50–54 года)***	**Относительный риск (ОР)**	**Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, которые получали МГТ в течение 5 лет**
МГТ только эстрогенами			
50	13,3	1,2	2,7
Комбинация эстрогена и гестагена			
50	13,3	1,6	8,0
*На основании базовых показателей заболеваемости в Англии в 2015 году у женщин с ИМТ 27 кг/м². Примечание. Поскольку исходная заболеваемость РМЖ различается в странах Европейского Союза (ЕС), количество дополнительных случаев РМЖ будет пропорционально меняться.			

Расчетный дополнительный риск развития РМЖ после 10 лет лечения у женщин с ИМТ 27 кг/м²

Возраст начала МГТ (лет)	**Частота случаев на 1000 женщин, никогда не принимавших МГТ в течение 10 лет (50–59 лет)***	**ОР**	**Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, которые получали МГТ в течение 10 лет**
МГТ только эстрогенами			
50	26,6	1,3	7,1
Комбинация эстрогена и гестагена			
50	26,6	1,8	20,8
*На основании базовых показателей заболеваемости в Англии в 2015 году у женщин с ИМТ 27 кг/м². Примечание. Поскольку исходная заболеваемость РМЖ различается в странах ЕС, количество дополнительных случаев РМЖ будет пропорционально меняться.			

Исследование WHI в США

Дополнительный риск развития РМЖ после 5 лет лечения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

Возрастной диапазон (лет)	**Частота случаев на 1000 женщин в группе плацебо за 5-летний период**	**ОР (95% ДИ)**	**Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, которые получали МГТ в течение 5 лет (95% ДИ)**
Только эстроген (КЛЭ)			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
Эстроген + гестаген (КЛЭ + МПА)**			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

КЛЭ – конъюгированные лошадиные эстрогены; МПА – медроксипрогестерона ацетат.
*В исследовании WHI у женщин после гистерэктомии не выявлено увеличения заболеваемости РМЖ.
**Когда анализ был ограничен женщинами, которые не получали МГТ до исследования, видимого увеличения риска в течение первых 5 лет лечения не наблюдалось; после 5 лет риск был выше, чем у женщин, не принимавших МГТ.

Риск рака эндометрия

Женщины с сохраненной маткой в период постменопаузы

Рак эндометрия возникает приблизительно у 5 из 1000 женщин с сохраненной маткой, не применяющих МГТ. У женщин с сохраненной маткой не рекомендуется применение МГТ в виде монотерапии эстрогеном из-за повышения риска развития рака эндометрия (см. раздел «Особые указания»).

В зависимости от длительности применения и дозы при приеме только эстрогена повышение риска развития рака эндометрия по данным эпидемиологических исследований составляло от 5 до 55 дополнительных случаев на одну из 1000 женщин в возрасте 50-65 лет. Добавление гестагенового компонента к монотерапии эстрогеном в течение не менее 12 дней каждого цикла может предотвратить такое повышение риска.

Данные исследования MWS показали, что применение в течение 5 лет комбинированной МГТ (в циклическом или непрерывном режиме) не повышает риск рака эндометрия (ОР: 1,0; 95% ДИ: 0,8 – 1,2).

Риск рака яичников

Применение МГТ в виде монотерапии эстрогеном или комбинированной терапии эстрогеном и гестагеном ассоциируется с незначительным повышением риска развития рака яичников. (см. раздел «Особые указания»). Мета-анализ 52 эпидемиологических исследований показал повышенный риск рака яичников у женщин на МГТ в сравнении с женщинами, которые никогда не применяли МГТ (ОР: 1,43; 95% ДИ: 1,31 – 1,56). В отношении женщин в возрасте 50-54 лет применение МГТ в течение 5 лет приводило к одному дополнительному случаю на 2000 пациенток. Среди женщин в возрасте 50-54 лет,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

не принимавших МГТ, рак яичников диагностируется примерно у 2 женщин из 2000 за 5-летний период.

Риск венозной тромбоэмболии

Риск развития ВТЭ, в том числе тромбоза глубоких вен, тромбоза вен таза или тромбоэмболии легочной артерии, во время МГТ возрастает в 1,3-3 раза. Появление тромбоза более вероятно в течение первого года МГТ (см. раздел «Особые указания»). Ниже представлены результаты исследования WHI.

Исследование WHI: оценка дополнительного риска ВТЭ после 5 лет МГТ

Возрастная группа (годы)	**Частота случаев на 1000 женщин в группе плацебо за 5-летний период**	**ОР (95% ДИ)**	**Дополнительные случаи на 1000 женщин, которые получали МГТ в течение 5 лет (95% ДИ)**
Пероральная монотерапия эстрогеном*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Комбинированная пероральная терапия эстрогеном и гестагеном			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
*Исследования у женщин с удаленной маткой.			

Риск ишемической болезни сердца (ИБС)

Риск развития ИБС несколько повышен у получающих комбинированную эстроген-гестагеновую МГТ у женщин в возрасте более 60 лет (см. раздел «Особые указания»).

Риск ишемического инсульта

Монотерапия эстрогеном или комбинированная терапия эстрогеном и гестагеном ассоциируется с повышением риска развития ишемического инсульта почти в 1,5 раза. Риск развития геморрагического инсульта на фоне МГТ не повышается. Данный относительный риск не зависит от возраста или продолжительности терапии. Однако поскольку исходный риск сильно зависит от возраста, общий риск у женщин, получающих МГТ, повышается с увеличением возраста (см. раздел «Особые указания»).

Исследование WHI: оценка дополнительного риска развития ишемического инсульта* после 5 лет применения МГТ

Возрастная группа (годы)	**Частота случаев на 1000 женщин в группе плацебо за 5-летний период**	**ОР (95% ДИ)**	**Дополнительные случаи на 1000 женщин, которые получали МГТ в течение 5 лет**
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

*Различия между ишемическим и геморрагическим инсультом не проводилось.

При проведении эстроген-гестагенной терапии сообщалось также о следующих нежелательных реакциях, которые считаются реакциями при применении препаратов данного класса:

- нарушения со стороны желчевыводящих путей;
- нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: хлоазма, мультиформная эритема, узловатая эритема, пурпура;
- вероятная деменция после 65 лет (см. раздел «Особые указания»);
- у женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

Симптомы

Не выявлено риска серьезных нежелательных реакций при случайном приёме препарата Климен® в дозе, многократно превышающей суточную терапевтическую дозу.

Признаками передозировки могут являться тошнота, рвота, вагинальное кровотечение.

Лечение

Специфического антидота нет, лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Если пациентка принимала гормональные контрацептивы, при начале МГТ необходимо прекратить их применение. При необходимости пациентке следует рекомендовать негормональные методы контрацепции.

При необходимости применения других лекарственных препаратов следует ознакомиться с инструкциями по их применению для учета возможных потенциальных взаимодействий.

Влияние других лекарственных средств на эффективность препарата Климен®

Лекарственные средства, повышающие клиренс половых гормонов (снижение эффективности за счет индукции ферментов)

Метаболизм эстрогенов (и гестагенов) может увеличиваться при одновременном применении лекарственных средств, индуцирующих микросомальные ферменты печени (в частности, изоферменты системы цитохрома Р450), таких, как противоэпилептические препараты (например, барбитураты, примидон, фенитоин, карбамазепин), антибактериальные и противовирусные препараты (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз), и возможно также фелбамат, гризеофульвин, окскарбазепин, топирамат и растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

Повышенный метаболизм эстрогенов (и гестагенов) может привести к снижению их клинического эффекта и изменению профиля маточных кровотечений.

Индукция микросомальных ферментов печени может наблюдаться уже через несколько дней совместного применения, максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель. После прекращения совместного применения препарата-индуктора и эстрогена (и гестагена) индукция микросомальных ферментов печени может сохраняться еще в течение 4 недель.

Лекарственные средства с различным влиянием на клиренс половых гормонов

При совместном применении с половыми гормонами многие ингибиторы протеазы ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогена или гестагена в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо, в связи с чем необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственных препаратов для лечения ВИЧ/гепатита С, с целью выявления потенциальных взаимодействий.

В редких случаях на фоне сопутствующего приема некоторых противомикробных препаратов (например, пенициллиновой и тетрациклиновой групп) наблюдалось снижение концентрации эстрадиола

Лекарственные средства, снижающие клиренс половых гормонов (ингибиторы ферментов)

Одновременное применение сильных или умеренных ингибиторов CYP3A4, таких как противогрибковые препараты азольного ряда (например, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок, может привести к повышению концентраций эстрогена и гестагена в плазме крови.

Другие вещества, подвергающиеся активной конъюгации во время прохождения через кишечник (например, парацетамол), могут выступать конкурентами в процессе конъюгации эстрогенов, тем самым увеличивая доступность эстрадиола.

Влияние препарата Климен® на другие лекарственные средства

Вследствие влияния на толерантность к глюкозе может измениться потребность в пероральных противодиабетических средствах или в инсулине.

Другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

В клинических исследованиях лечения вируса гепатита С (ВГС), комбинацией омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром и без него, повышение уровня АЛТ в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) значительно чаще наблюдалось у женщин,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

принимавших препараты, содержащие этинилэстрадиол, такие как комбинированные гормональные контрацептивы (КОК). У женщин, принимающих препараты, содержащие эстрогены, отличные от этинилэстрадиола, такие как эстрадиол, частота повышения АЛТ была аналогична частоте, наблюдаемой у женщин, не применяющих эстрогены; однако, учитывая ограниченное число пациенток, принимающих прочие эстрогены, следует соблюдать осторожность при одновременном применении с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром с дасабувиром или без него и глекапревиром/пибрентасвиром (см. раздел «Особые указания»).

Влияние на результаты лабораторных исследований

Применение половых стероидных гормонов может повлиять на результаты определенных лабораторных анализов, в том числе на биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, показатели функции надпочечников и почек, концентрацию белков (носителей) в плазме крови, таких как фракции кортикостероидсвязывающего глобулина (КСГ) и фракции липидов/липопротеинов, параметры коагуляции и фибринолиза, показатели метаболизма глюкозы. Однако такие изменения обычно не выходят за пределы нормативных значений (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

Препарат Климен® не предотвращает беременность и не защищает от ВИЧ и других заболеваний, передающихся половым путем.

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

При необходимости контрацепции, следует применять негормональные методы (за исключением календарного и температурного методов). При подозрении на беременность следует приостановить прием таблеток до тех пор, пока беременность не будет исключена (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Медицинское обследование/наблюдение

Перед началом или возобновлением МГТ у каждой пациентки необходимо собрать подробный индивидуальный и семейный анамнез. Руководствуясь полученными данными, принимая во внимание противопоказания и особенности применения, нужно провести клиническое обследование (в том числе органов малого таза и молочных желез). При лечении рекомендуется проводить регулярные медицинские осмотры, частота и характер которых зависят от индивидуальных факторов риска. Также надлежит проинформировать женщин об изменениях в молочных железах, при обнаружении которых они должны

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

обратиться к своему врачу (см. подраздел «Рак молочной железы»). Исследования, включая методы визуализации, такие как маммография, необходимо проводить в соответствии с действующими стандартами обследования и клиническими потребностями каждой женщины.

Причины для немедленной отмены терапии

Терапию препаратом Климен® следует немедленно прекратить в случае выявления противопоказания или при возникновении следующих состояний:

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

Гиперплазия и рак эндометрия

У женщин с сохраненной маткой повышается риск гиперплазии и рака эндометрия при относительно длительной монотерапии эстрогенами. В зависимости от периода применения и дозы эстрогенов, имелись сообщения об увеличении риска развития рака эндометрия у женщин, получающих монотерапию эстрогенами, в 2-12 раз по сравнению с женщинами, не получавшими МГТ (см. раздел «Побочное действие»). После завершения лечения повышенный риск может сохраняться как минимум в течение 10 лет. Добавление гестагена циклично в течение не менее 12 дней в каждом цикле или применение комбинированной (эстроген + гестаген) МГТ в непрерывном режиме может предотвратить чрезмерный риск, связанный с монотерапией эстрогеном.

В течение первых месяцев лечения могут наблюдаться межменструальные кровотечения и небольшие кровяные выделения. В случае частых, постоянных или периодических нерегулярных кровотечений, или если кровотечение возникло на фоне терапии через некоторое время после ее начала, или если кровотечение продолжается после окончания приема препарата, необходимо провести обследование с целью выявления причин такого кровотечения и, в случае необходимости, выполнить биопсию эндометрия для исключения злокачественных опухолей эндометрия.

Неконтролируемая стимуляция эстрогеном может привести к предраковой или злокачественной трансформации в остаточных очагах эндометриоза. В случаях, когда гистерэктомия проводилась с целью хирургического лечения эндометриоза, рекомендуется прием гестагенов в качестве дополнения МГТ эстрогеном, особенно если выявлены остаточные явления эндометриоза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

Рак молочной железы

Имеющиеся данные свидетельствуют об общем увеличении риска развития РМЖ у женщин, получающих комбинированную терапию эстрогеном и гестагеном. Это также может относиться и к МГТ с использованием препаратов, содержащих только эстроген. Данный риск повышается с увеличением длительности лечения.

Комбинированная МГТ препаратами, содержащими эстроген и гестаген

Результаты мета-анализа проспективных эпидемиологических исследований и исследования WHI показали повышенный риск развития РМЖ на фоне комбинированной МГТ эстрогеном и гестагеном примерно после 3 лет применения (см. раздел «Побочное действие»). Это может быть связано с более ранней диагностикой, ускорением роста опухоли на фоне МГТ или сочетанием обоих факторов.

МГТ препаратами, содержащими только эстроген

В ходе исследования WHI повышение риска развития РМЖ у перенесших гистерэктомию женщин, получавших монотерапию эстрогеном, не отмечалось. Наблюдательные исследования в основном выявили небольшое увеличение частоты РМЖ при монотерапии эстрогеном. Повышение риска было существенно ниже, чем при комбинированной МГТ эстрогеном и гестагеном (см. раздел «Побочное действие»).

Повышенный риск проявляется через несколько лет применения, а возвращается к начальным возрастным показателям в течение нескольких лет (максимум 5) после окончания лечения.

Существует риск распространения РМЖ за пределы молочной железы.

МГТ, особенно комбинированными препаратами, может увеличивать плотность ткани молочной железы, что может затруднять рентгенологическое диагностирование РМЖ при маммографии.

Рак яичников

Рак яичников встречается значительно реже, чем РМЖ. Эпидемиологические данные, полученные в ходе масштабного мета-анализа, показали незначительное повышение риска у женщин, принимающих монотерапию эстрогенами или комбинацию эстрогена с гестагеном в качестве МГТ. Данное увеличение наблюдается через 5 лет после начала приема, после окончания приема риск постепенно снижается.

По результатам других исследований, включая исследование WHI, такой же или незначительно более низкий риск может быть связан с применением комбинированной МГТ (см. раздел «Побочное действие»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

Менингиома

Сообщалось о случаях менингиом (одиночных и множественных) при применении ципротерона ацетата, главным образом, в высоких дозах 25 мг и выше и в течение длительного периода времени (см. раздел «Фармакологические свойства»). Если у пациентки диагностирована менингиома, любое лечение, содержащее ципротерон, в том числе препарат Климен®, в качестве меры предосторожности следует прекратить.

Венозная тромбоэмболия

МГТ ассоциируется с повышением риска ВТЭ, особенно тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. Вероятность развития ВТЭ в течение первого года МГТ выше, чем в течение последующих лет (см. раздел «Побочное действие»).

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

К факторам риска развития ВТЭ относятся: применение эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, длительные периоды иммобилизации, избыточная масса тела (ИМТ >30 кг/м^2), беременность и послеродовой период, системная красная волчанка и злокачественные новообразования, а также осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий, неконтролируемая артериальная гипертензия, курение в возрасте старше 35 лет. Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ остается спорным.

После любого хирургического вмешательства следует рассмотреть возможность применения профилактических мер с целью предупреждения развития ВТЭ. Если после плановой операции рекомендуется длительная иммобилизация, применение МГТ следует прекратить за 4-6 недели до планового оперативного вмешательства. Лечение можно начинать снова только после полного восстановления двигательного режима у женщины.

Женщин, не имеющих в анамнезе ВТЭ, целесообразно обследовать на предмет наличия тромбофилии, если у их родственников 1-ой линии имелись случаи ВТЭ в молодом возрасте. Перед началом скрининга пациенток надлежит проинформировать об ограниченной прогностической ценности этой процедуры (могут быть выявлены только некоторые тромбофилические нарушения). Применение МГТ **противопоказано**, если выявлено тромбофилическое нарушение и в семейном анамнезе пациентки имеются случаи тромбоза, или если выявлено серьезное тромбофилическое нарушение (например, дефицит антитромбина III, протеина S и/или протеина С или их комбинации).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

Перед началом МГТ у женщин, проходящих непрерывную терапию антикоагулянтами, необходимо провести тщательную оценку соотношения «польза-риск».

У женщин с сочетанием факторов риска или индивидуальным фактором риска более высокой степени тяжести возможно синергическое повышение риска тромбообразования. Этот повышенный риск может быть выше простой суммы факторов риска. МГТ не следует назначать в случае отрицательной оценки соотношения «польза-риск».

При возникновении ВТЭ после начала применения МГТ прием лекарственного препарата Климен® следует отменить. Женщина должна быть проинформирована о необходимости немедленно сообщать врачу при появлении у нее симптомов, которые могут указывать на тромбоэмболию (например, отека или болезненности по ходу вены нижней конечности, внезапной боли в груди, одышки и т.д.).

Ишемическая болезнь сердца

В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях не было получено данных, свидетельствующих, что МГТ комбинированными препаратами или монотерапия эстрогеном могут предупреждать развитие инфаркта миокарда у женщин с ИБС или без нее.

Относительный риск развития ИБС несколько увеличивается при МГТ комбинированными препаратами (эстроген + гестаген). Поскольку базовый абсолютный риск ИБС в значительной мере зависит от возраста, количество дополнительных случаев ИБС, обусловленных МГТ комбинированными препаратами, у здоровых женщин в близком к менопаузе возрасте очень мало; тем не менее этот риск увеличивается с возрастом.

Ишемический инсульт

МГТ комбинированными препаратами (эстроген + гестаген) и МГТ только эстрогеном сопряжена с увеличением риска ишемического инсульта в 1,5 раза. Относительный риск с возрастом и временем после наступления менопаузы не меняется. Однако, поскольку исходный риск инсульта в большей степени зависит от возраста, соответственно и общий риск ишемического инсульта на фоне МГТ увеличивается с возрастом (см. раздел «Побочное действие»).

Аланинаминотрансфераза (АЛТ)

В клинических исследованиях лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), комбинацией омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром и без него, повышение уровня АЛТ в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) значительно чаще наблюдалось у женщин, принимавших препараты, содержащие этинилэстрадиол, такие, как КОК. Повышение уровня АЛТ также наблюдалось у пациентов, получавших глекапревир/пибрентасвир и применявших препараты, содержащие этинилэстрадиол, такие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

как КОК. У женщин, принимающих препараты, содержащие эстрогены, отличные от этинилэстрадиола, такие как эстрадиол, частота повышения уровня АЛТ аналогична частоте, наблюдаемой у женщин, не применяющих эстрогены; однако, учитывая ограниченное число пациенток, принимающих прочие эстрогены, следует соблюдать осторожность при одновременном применении с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром с дасабувиром или без него и глекапревиром/пибрентасвиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Опухоли печени

На фоне применения половых гормонов, к которым относятся и средства для МГТ, в редких случаях наблюдались доброкачественные, и еще реже – злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к представляющему угрозу для жизни внутрибрюшному кровотечению. При болях в верхней части живота, увеличенной печени или признаках внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учесть вероятность наличия опухоли печени.

Холелитиаз

Известно, что эстрогены увеличивают литогенность желчи. Некоторые женщины предрасположены к развитию желчнокаменной болезни при лечении с использованием эстрогенов.

Деменция

Имеются ограниченные данные, показывающие увеличение вероятности риска развития деменции у женщин, начинающих прием МГТ в возрасте 65 лет и старше. Применение МГТ не улучшает когнитивные функции.

Риск может быть снижен, если прием препаратов МГТ начат в ранней менопаузе, как наблюдалось в исследованиях. Неизвестно, распространяется ли это на другие препараты МГТ, к которым относится Климен®.

Другие состояния

- Эстрогены могут вызывать задержку жидкости; необходимо тщательное наблюдение за пациентами с почечной или сердечной недостаточностью.
- Необходимо тщательное наблюдение за женщинами с умеренно повышенным уровнем триглицеридов в крови. На фоне МГТ уровень триглицеридов может повышаться и подвергать женщин риску острого панкреатита.
- Во время лечения эстрогенами наблюдается повышение уровня тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в плазме крови, что приводит к повышению в плазме крови общего уровня циркулирующих гормонов щитовидной железы, измеряемого

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

при помощи следующих параметров: PBI (йод, связанный с белками плазмы крови), общий Т4 (измеряется с помощью хроматографии или радиоиммуного анализа (РИА)) и общий Т3 (измеряется с помощью РИА). Связывание Т3 с ионообменной смолой снижается, что отражает увеличение уровня ТСГ. Концентрации свободных фракций Т4 и Т3 остаются неизменными.

- В плазме крови могут повышаться уровни других связывающих белков, таких как кортикостероид связывающий глобулин (КСГ) и глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), что приводит к повышению уровней циркулирующих кортикостероидов и половых гормонов соответственно. Концентрации свободных или биологически активных фракций гормонов остаются неизменными.
- Возможно также повышение уровней других белков плазмы крови (ангиотензиноген, альфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).
- МГТ не улучшает когнитивные функции. Данные свидетельствуют о повышенном риске развития вероятной деменции у женщин, начинающих постоянную комбинированную терапию или терапию только эстрогенами после 65 лет.
- Экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы наследственного или приобретенного ангионевротического отека.
- Этот препарат содержит лактозу. Его не следует назначать пациентам с непереносимостью галактозы, абсолютной лактазной недостаточностью или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Этот препарат содержит сахарозу. Он противопоказан пациентам с непереносимостью фруктозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции или дефицитом сахаразы и изомальтазы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами при применении препарата Климен® не выявлено.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой.

По 21 таблетке, покрытой оболочкой (11 белых и 10 розовых), в ПВХ/Ал блистере. По 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению и самоклеящимся календарем в картонной пачке.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.12.2023 № 26336
(Входящий МЗ №4248760)

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец (держатель) регистрационного удостоверения

Зентива к.с., Чешская Республика.

У кабеловны 130, 102 37, Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

Производитель

Все стадии производственного процесса

Дельфарм Лилль С.А.С., Франция.

Индустриальная зона Рубэ-Восток, рю де Туффле 22, CS 50070, 59452 ЛИС ЛЕ ЛАННУА, Седекс, Франция.

Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Зентива Фарма», Россия.

127030, г. Москва, вн.тер.г. м.о. Тверской,

ул. Новослободская, д. 31, стр. 4, помещ. VI,

тел. +7 (499) 350-13-48.

Менеджер по регистрации
ООО «Зентива Фарма» Сизова Д. А.