ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КЛИМАРА (CLIMARA®)

Регистрационный номер: П N015577/01

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

КЛИМАРА®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Эстрадиол

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Терапевтическая система трансдермальная.

СОСТАВ

Терапевтическая трансдермальная система Климара®, высвобождающая 50 мкг вещества в сутки в течение 7 дней, представляет собой пластырь площадью 12,5 см^2, содержащий 3,8 мг эстрадиола (эквивалентными 3,9 мг эстрадиола гемигидрата) в акриловом адгезивном матриксе.

Терапевтическая трансдермальная система Климара®, высвобождающая 100 мкг вещества в сутки в течение 7 дней, представляет собой пластырь площадью 25,0 см^2, содержащий 7,6 мг эстрадиола (эквивалентными 7,8 мг эстрадиола гемигидрата) в акриловом адгезивном матриксе.

Вспомогательные вещества:

Для дозировки 3,9 мг/12,5 см ^{2}

Поли(акриламид-к-изооктилакрилат-к-винилацетат) (5:75:20) – 99,90 мг, этилолеат – 19,25 мг, изопропилмиристат – 9,65 мг, глицеролмонододеканоат - 4,80 мг, полиэтиленовая пленка (LDPE) – 12,5 см^2

Для дозировки 7,8 мг/25,0 см ^{2}

Поли(акриламид-к-изооктилакрилат-к-винилацетат) (5:75:20) – 99,90 мг, этилолеат – 19,25 мг, изопропилмиристат – 9,65 мг, глицеролмонододеканоат - 4,80 мг, полиэтиленовая пленка (LDPE) – 25,0 см^2

95503

ОПИСАНИЕ

Пластырь овальной формы (около 4,5 см на 3,3 см, что соответствует 12,5 $см^2$), состоящий из прозрачной плёнки-носителя с прозрачной гомогенной матрицей, содержащей действующее вещество. Не должны обнаруживаться кристаллы эстрадиола.

Пластырь овальной формы (около 6,30 см на 4,7 см, что соответствует 25 $см^2$), состоящий из прозрачной плёнки-носителя с прозрачной гомогенной матрицей, содержащей действующее вещество. Не должны обнаруживаться кристаллы эстрадиола.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Эстроген

КОД АТХ: G03CA03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Угасание функции яичников, сопровождаемое снижением продукции эстрогенов, ведет к возникновению климактерического синдрома, характеризующегося вазомоторно-вегетативными и органическими симптомами. Проведение заместительной гормональной терапии направлено на устранение этих симптомов. Из всех эстрогенов, продуцируемых в женском организме, эстрадиол является наиболее активным, обладающим наибольшим сродством к эстрогеновым рецепторам.

В органах-мишенях, чувствительных к эстрогенам, в частности, матке, гипоталамусе, гипофизе, влагалище, уретре, молочных железах и костях (остеокласты), эстрадиол оказывает свое действие, как и другие стероидные гормоны, за счет регуляции транскрипции ограниченного числа генов. После диффузии через клеточную мембрану эстрадиол с высоким сродством связывается с эстрогеновыми рецепторами. После активации лигандом эстрадиола гормон-рецепторный комплекс перемещается в ядро, где связывается со специфическими последовательностями ДНК (гормончувствительными элементами), усиливая транскрипцию регулируемых генов. Не все белки, индуцируемые эстрогенами, известны, но их количество составляет от 50 до 100.

95503

После наступления менопаузы (последней менструации) продукция эстрадиола у женщин существенно снижается. Оставшийся эстрадиол синтезируется главным образом из предшественников, продуцируемых в коре надпочечников, путем ароматизации из андростендиона и, в меньшей степени, из тестостерона с помощью фермента ароматазы, с образованием эстрона и эстрадиола соответственно. Эстрон конвертируется в эстрадиол с помощью фермента 17-гидроксистероиддегидрогеназы. Оба фермента найдены в печени, а также в жировой и мышечной ткани. Отношение эстрадиол/эстрон у женщин в постменопаузе составляет приблизительно 0,2 по сравнению с >1 у женщин в пременопаузе.

Климактерические нарушения/расстройства могут компенсироваться назначением заместительной терапии эстрогенами со средними трансдермальными дозами в диапазоне между 25 мкг и 100 мкг эстрадиола в сутки.

Независимо от пути введения, дозы эстрогенов, необходимые для уменьшения жалоб, связанных с менопаузой, оказывают дозозависимое стимулирующее влияние на митоз и пролиферацию эндометрия. Монотерапия эстрогенами повышает частоту возникновения гиперплазии эндометрия и, тем самым, риск возникновения карциномы эндометрия. В целях профилактики гиперплазии эндометрия женщинам с сохраненной маткой рекомендуется последующее назначение прогестагена в течение 10-14 дней.

Наблюдательные исследования и исследование конъюгированных конских эстрогенов (ККЭ) вместе с медроксипрогестерона ацетатом (МПА), проведенное WHI (Women's Health Initiative — Инициатива во имя здоровья женщин), свидетельствуют о снижении заболеваемости раком толстой кишки у женщин в постменопаузе, принимающих ЗГТ. В исследовании WHI при монотерапии эстрогенами с использованием ККЭ снижения данного риска не наблюдалось. Неизвестно, распространяются ли полученные данные также и на другие препараты для ЗГТ.

Фармакокинетика

Абсорбция

После кожной аппликации препарата Климара® эстрадиол хорошо абсорбируется через кожу. Номинальная средняя скорость абсорбции, равная 50 мкг/сутки и 100 мкг/сутки, рассчитана для препаратов Климара-50 и Климара-100 соответственно.

95503

Распределение

Еженедельная аппликация препарата Климара® сравнима с непрерывной низкодозированной внутривенной инфузией, направленной на создание однородной стабильной платоподобной концентрации эстрадиола в плазме, подобно концентрации, которая создается во время ранней/средней фолликулярной фазы в репродуктивном периоде жизни. Трансдермальное назначение позволяет избежать высоких колебаний концентрации эстрадиола и его метаболитов в плазме, как это наблюдается после пероральной заместительной терапии эстрадиолом и, соответственно, избежать нагрузки печени большим количеством эстрадиола и его метаболитов вследствие высокого пресистемного метаболизма (эффект «первого прохождения») после приема внутрь. Таким образом, после трансдермального введения эстрадиола влияния на синтез белка в печени не наблюдается.

При еженедельной аппликации препарата Климара® достигается однородный и постоянный профиль концентрации эстрадиола и эстрона в плазме в пределах желательного диапазона. Абсолютное значение концентрации в плазме эстрадиола прямо пропорционально площади пластыря. Средняя равновесная концентрация эстрадиола в плазме приблизительно равняется 35 пг/мл (пластырь площадью 12,5 $см^2$), и 70 пг/мл (пластырь площадью 25 $см^2$).

Около 61% эстрадиола неспецифически связывается с сывороточным альбумином и около 37% — специфически с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Кажущийся объем распределения эстрадиола после однократного внутривенного введения составляет приблизительно 1 л/кг.

Метаболизм

После трансдермального введения превращение эстрадиола в эстрон и конъюгаты остается в физиологических пределах, отмечаемых в раннюю фолликулярную фазу в репродуктивный период жизни, с показателем уровня эстрадиола/эстрона в плазме, примерно равным 1. Нефизиологически высокая концентрация эстрона как результат интенсивного метаболизма при «первом прохождении» через печень во время пероральной заместительной гормональной терапии эстрадиолом, отражаемая показателем эстрадиол/эстрон ниже чем 0,1, при этом не наблюдается.

Биотрансформация трансдермально назначаемого эстрадиола подобна биотрансформации

95503

эндогенного гормона: эстрадиол, главным образом, метаболизируется в печени, но также внепеченочно, например, в кишечнике, почках, скелетной мускулатуре и органах-мишенях. Эти процессы включают образование эстрона, эстриола, катехолэстрогенов и их конъюгатов — сульфатов и глюкуронидов, которые обладают отчетливо меньшими эстрогенными свойствами или даже не имеют их.

Выведение

Общий клиренс эстрадиола из плазмы после однократного внутривенного введения показывает высокую изменчивость в диапазоне 10-30 мл/мин/кг. Некоторая часть метаболитов эстрадиола экскретируется с желчью и подвергается так называемой кишечно-печеночной рециркуляции. В конечном счете, метаболиты эстрадиола главным образом выводятся в виде сульфатов и глюкуронидов почками.

Равновесная концентрация

При многократной еженедельной аппликации пластыря не наблюдается аккумуляции ни эстрадиола, ни эстрона. Соответственно, равновесная концентрация в плазме обоих гормонов соответствует концентрации, наблюдаемой после однократной аппликации.

Данные доклинических исследований безопасности

В первичных исследованиях раздражающего действия на кожу аппликация пластырей Климара® приводила к возникновению легкого раздражения, связанного с механической травмой при удалении. В исследованиях, посвященных сенсибилизации, пластыри Климара не обладали сенсибилизирующим потенциалом в отношении кожи.

Компоненты адгезивного матрикса пластырей Климара® (мономер и полимер) подвергались глубокому изучению и, при оценке совокупности разнообразного прогнозируемого воздействия на человека, представляют для него низкий риск. Дополнительные вспомогательные вещества, используемые в адгезивном матриксе либо в целом рассматриваются как безопасные при использовании в виде пищевых компонентов, либо считаются приемлемыми в качестве вспомогательного вещества как для рецептурных так и применяемых местно трансдермальных препаратов.

Адгезивный слой и высвобождающая действующее вещество пленка-носитель пластырей Климара® были исследованы с использованием биологических методов испытания и признаны совместимыми с биологическими системами.

95503

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Гормональная заместительная терапия (ЗГТ) для лечения симптомов дефицита эстрогенов вследствие естественной менопаузы или хирургического удаления яичников.
- Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов, при непереносимости или противопоказании к применению других лекарственных средств для профилактики остеопороза.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) препаратом Климара® не должна начинаться при наличии любого из состояний или заболеваний, перечисленных ниже. Если какие-либо из них проявляются во время применения ЗГТ, прием препарата следует прекратить.

- Беременность и период грудного вскармливания.
- Кровотечение из половых путей неясной этиологии.
- Рак молочной железы или подозрение на него.
- Гормонозависимые злокачественные новообразования или предраковые состояния, или подозрение на них.
- Нелеченная гиперплазия эндометрия.
- Доброкачественная или злокачественная опухоль печени в настоящее время или в анамнезе.
- Тяжелые или острые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функциональных проб печени).
- Тромбоз глубоких вен, тромбоэмболические заболевания (в том числе тромбоэмболия легочной артерии).
- Острая артериальная тромбоэмболия (например, инфаркт миокарда, инсульт) и состояния, предшествующие им (например, стенокардия, транзиторные ишемические атаки, неконтролируемая артериальная гипертензия)
- Тромбоз глубоких вен в стадии обострения, тромбоэмболии (в том числе и тромбоэмболия легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе
- Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальному или венозному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит протеина С, дефицит протеина S, дефицит

95503

антитромбина III, антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину)

- Порфирия
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата Климара®.

ПРИМЕНЕНИЕ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Артериальная гипертензия, нарушения функции печени, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет (см. «Особые указания»).

Эстрогены могут быть причиной задержки жидкости и, таким образом, пациентки с нарушением функции почек и сердечной недостаточностью должны находиться под тщательным наблюдением врача.

Пациентки должны находиться под пристальным наблюдением, если какое-либо заболевание из представленных ниже возникало ранее, и/или усугубилось во время беременности или предыдущей гормональной терапии. Также следует учитывать, что следующие состояния/заболевания/ факторы риска могут рецидивировать или обостряться на фоне приема препарата Климара®, в частности:

- лейомиома (фибромы матки) или эндометриоз
- факторы риска развития тромбоэмболических осложнений
- факторы риска развития эстрогензависимых опухолей (первая степень родства при наличии в семейном анамнезе заболевания - рака молочной железы (РМЖ))
- артериальная гипертензия
- нарушение функции печени (гепатоаденома)
- сахарный диабет с или без сосудистых осложнений / ангиопатий
- желчнокаменная болезнь
- мигрень или сильная головная боль
- системная красная волчанка
- гиперплазия эндометрия
- эпилепсия
- бронхиальная астма
- отосклероз
- наследственный ангионевротический отек

95503

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

ЗГТ не назначается во время беременности или в период грудного вскармливания.

Обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны в целях контрацепции или ЗГТ до беременности или тератогенного действия, когда половые гормоны принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

Небольшое количество половых гормонов может экскретироваться с молоком.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение симптомов климактерического синдрома

Лечение начинается с наименьшей дозы препарата Климара®. При необходимости можно использовать более высокодозированный пластырь. После подбора дозы для облегчения симптомов должна использоваться самая низкая эффективная дозировка пластыря.

Профилактика остеопороза

Лечение для предупреждения постменопаузальной потери костной массы должно быть начато сразу же после наступления менопаузы. Рекомендуется длительное лечение, основанное на индивидуальном подходе.

Лечение должно проводиться либо в непрерывном, либо в циклическом режиме.

При переходе с длительной непрерывной или циклической терапии лечение следует начинать на следующий день после окончания предыдущей схемы лечения.

Пластырь должен прикрепляться еженедельно в постоянном режиме, каждый использованный пластырь должен удаляться через 7 дней, после чего свежий пластырь прикрепляется на другое место.

Пластыри могут быть также рекомендованы для лечения в циклическом режиме. В этом случае пластырь прикрепляется еженедельно в течение 3 последовательных недель, с последующим 7-дневным интервалом без прикрепления пластыря до следующего курса лечения.

У женщин с гистерэктомией в анамнезе добавление прогестинов не рекомендуется, за исключением случаев диагностированного распространенного эндометриоза. У женщин с интактной маткой к лечению препаратом Климара® следует добавлять прогестаген на 10-14 дней каждый месяц. При применении пластыря, высвобождающего более 50 мкг гормона/сутки, протективного влияния на эндометрий при добавлении прогестагенов выявлено не было.

95503

Менструальноподобное кровотечение в норме развивается через 2-3 дня после прекращения приема гестагенов.

- **Методика прикрепления пластыря**

После удаления защитной пленки пластырь Климара® прикрепляется клеящейся стороной на чистый сухой участок кожи вдоль позвоночника или на ягодицы. Препарат Климара® не должен прикрепляться в области молочных желез или вблизи от них. Участок кожи, выбранный для фиксации пластыря, должен быть обезжирен; на нем не должно быть повреждения или раздражения, необходимо также избегать области талии, так как при трении тесной одеждой пластырь может отклеиться. Следует избегать наклеивания пластыря на те участки кожи, где пластырь может сместиться в положении «сидя».

Пластырь должен быть прикреплен сразу же после открытия упаковки и удаления защитной пленки. Пластырь должен быть твердо прижат ладонью к месту фиксации в течение примерно 10 сек. Необходимо удостовериться, что имеется хороший контакт с кожей, особенно по краям. Если пластырь прилегает неплотно, для лучшего приклеивания следует надавить на него.

Место аппликации должно меняться с интервалом по крайне мере в одну неделю между аппликациями.

Если пластырь прикреплен правильно, пациентка может мыться в ванной или душе как обычно. Однако пластырь может отклеиться от кожи под действием очень горячей воды или в сауне.

Несвоевременная замена или потеря пластыря

- В случае отклеивания пластыря до окончания 7-дневного курса лечения, его можно попробовать приклеить снова. При необходимости можно приклеить новый пластырь на оставшиеся дни из 7-дневного интервала применения.

- Если пациентка забыла вовремя сменить пластырь, замену следует произвести как можно скорее после того, как это было обнаружено. Новый пластырь следует использовать после окончания нормального 7-дневного периода лечения.

<u>Дополнительная информация по отдельным группам пациенток</u>

Дети и подростки

Препарат Климара® не предназначен для применения у детей и подростков.

2. 95503

Пациентки пожилого возраста

Нет данных о необходимости коррекции дозы у пациенток до 65 лет. При применении препарата Климара® у женщин старше 65 лет следует принять во внимание информацию, представленную в подразделе «Деменция» раздела «Особые указания».

Пациентки с нарушениями функции печени

Прием препарата Климара® не изучался у пациенток с нарушениями функции печени (см. раздел «Особые указания»). Применение препарата Климара® не рекомендуется до нормализации показателей функции печени.

Пациентки с нарушениями функции почек

Не было проведено специальных исследований препарата Климара® у пациенток с нарушениями функции почек. Доступные данные не предполагают необходимости изменения дозировки у данной популяции пациенток.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Серьезные нежелательные реакции, связанные с применением заместительной гормональной терапии, также указаны в разделе «Особые указания».

В таблице ниже (системно-органная классификация и предпочтительные термины согласно MedDRA) указана частота развития нежелательных реакций, вызванных применением препарата Климара®. Эта частота основывается на данных клинических исследований. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями при применении препарата Климара® при проведении клинических исследований были раздражение в месте введения и боль в груди (> 10%). Симптомы в месте введения, как правило, имели легкую форму и включали в себя покраснение, зуд, ощущение жжения или образование волдырей (везикул). Общая информация о наиболее распространенных нежелательных побочных реакциях, вызванных применением препарата Климара®, представлена в таблицах ниже:

Системно - органный класс	**Очень часто (>1/10)**	**Часто (≥1/100 и 1<10)**	**Нечасто (≥1/1000 и <1/100)**
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в животе, вздутие живота, тошнота	

95503

Общие расстройства и нарушения в месте введения	Раздражение в месте нанесения	Отеки (включая периферические), астения	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Боль в спине	Мышечные судороги
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль, головокружение	Мигрень, парестезии
Нарушения со стороны психики		Депрессия, нервозность	Эмоциональная лабильность
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Боль в груди	Нагрубание молочных желез, изменение характера «прорывных» маточных кровотечений и мажущих выделений из влагалища	Увеличение молочных желез гиперплазия эндометрия, болезненность молочных желез
Нарушения со стороны обмена веществ		Изменения массы тела	Изменение лабораторных показателей
Нарушения со стороны иммунной системы		Реакции гиперчувствительности, крапивница, анафилактические и анафилактоидные реакции	
Нарушения со стороны органа зрения		Непереносимость контактных линз	
Нарушения со стороны			Повышение

95503

сердечно-сосудистой системы			артериального давления
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Акне, алопеция, сухость кожи, гирсутизм	

На фоне лечения препаратами эстроген/прогестагенной комбинацией было выявлено нежелательное явление – желчнокаменная болезнь.

При эстрогензаместительной терапии сообщалось о других нежелательных явлениях, но связь их с применением препарата Климара® не может быть ни опровергнута, ни доказана:

Системно - органный класс	**Нежелательные явления**
Врожденные, наследственные и генетические нарушения	Ухудшение симптомов сопутствующей порфирии
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Рвота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Холестатическая желтуха
Нарушения психики	Изменения либидо
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Изменения размера лейомиомы матки, изменения в объеме цервикального секрета
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Хлоазма или мелазма, которые могут персистировать после отмены препарата, аллергический контактный дерматит, поствоспалительный зуд, генерализованная экзантема

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека (отека Квинке) (см. также раздел «Особые указания»).

В ходе эпидемиологических исследований монотерапия с применением только эстрогенов и ЗГТ с применением эстрогена-прогестина вызывала небольшое увеличение риска развития рака яичников. Увеличение риска может быть в большей мере связано с длительным применением (в течение нескольких лет) (см. раздел «Особые указания»).

95503

Прием ЗГТ ассоциирован с повышением в 1,3 – 3 раза относительного риска развития венозной тромбоэмболии, т.е. тромбоза глубоких вен голени или тромбоэмболии легочной артерии. Данное состояние наиболее вероятно в первый год применения ЗГТ (см. раздел «Особые указания»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При кожной аппликации передозировка маловероятна. Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, у некоторых женщин может развиться кровотечение «отмены». Не имеется никакого специфического антидота; следует проводить симптоматическое лечение и удалить пластырь.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Воздействие других лекарственных средств на препарат Климара®

Взаимодействия могут возникнуть с препаратами, которые индуцируют микросомальные ферменты, в результате чего повышается клиренс половых гормонов, что приводит к маточным кровотечениям и/или снижению терапевтического эффекта.

Вещества, повышающие клиренс половых гормонов (снижающие эффективность посредством индукции ферментов)

Фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, а также возможно окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой продырявленный.

Индукция ферментов может наблюдаться уже спустя несколько дней лечения. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель. После отмены терапии препаратом индукция ферментов может поддерживаться в течение 4 недель.

Вещества с различным влиянием на клиренс половых гормонов

При совместном приеме с половыми гормонами многие ингибиторы протеаз ВИЧ/вирусного гепатита С и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут повысить или понизить концентрации эстрогена или прогестина в плазме крови. В некоторых случаях такие изменения могут быть клинически значимыми.

95503

Вещества, снижающие клиренс половых гормонов (ингибиторы ферментов)

Мощные и умеренные ингибиторы CYP3A4, к примеру, азольные антимикотики (флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол), верапамил, макролиды (кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повысить концентрацию эстрогенов или прогестина как по отдельности, так и вместе в плазме крови. Вещества, которые подвержены существенной конъюгации (например, парацетамол), могут повысить биодоступность эстрадиола посредством подавления системы конъюгации во время абсорбции.

Взаимодействие с алкоголем

Злоупотребление алкоголем во время заместительной гормональной терапии может привести к повышению концентрации эстрадиола в крови.

Другие формы взаимодействия

Лабораторные тесты

Прием половых гормонов может оказать влияние на результаты определенных лабораторных тестов, включая биохимические показатели, отражающие, например, функцию печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, концентрацию в плазме белков (-переносчиков), таких как, например, ГСПГ и фракций липидов/липопротеинов, параметры углеводного обмена и параметры свертывающей системы и фибринолиза. Изменения обычно остаются в пределах нормальных значений.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препараты для ЗГТ применяются только для лечения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов, которые влияют на качество жизни пациентки. Терапия должна быть продолжена только при условии, что польза превышает риск применения препарата. Если какие-либо из состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время или ухудшаются, в каждом индивидуальном случае должны быть рассмотрены потенциальный риск и ожидаемая польза лечения препаратом Климара® до начала или продолжения ЗГТ.

Следует учитывать вероятность повышенного синергического риска тромбоза у женщин с комбинацией нескольких факторов риска, или более высокой выраженностью одного из факторов риска. В таких случаях повышенный риск может быть выше, чем просто

95503

совокупный риск с учетом всех факторов. ЗГТ не следует назначать в случае, если оценка риска превышает оценку предполагаемой пользы терапии.

- *Венозная тромбоэмболия*

Ряд эпидемиологических исследований выявили некоторое повышение частоты развития венозных тромбоэмболий (ВТЭ), например, тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии у женщин, получавших препарат Климара®. Соотношение риск/польза должно быть тщательно взвешено, в случае, если препарат Климара® рекомендуется женщинам, имеющим факторы риска ВТЭ.

Факторы риска ВТЭ включают наличие ВТЭ в индивидуальном и семейном анамнезе (развитие ВТЭ у прямых родственников в относительно молодом возрасте может указывать на генетическую предрасположенность), системная красная волчанка, рак, а также выраженное ожирение. Риск ВТЭ также повышается с возрастом. Нет единой точки зрения относительно возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ.

В случае длительной иммобилизации, расширенного оперативного вмешательства, обширной травмы, операции на нижних конечностях или в области таза, нейрохирургических операций прием препарата прекращается, возобновляется прием препарата только после полного восстановления двигательной активности женщины. В случае планового оперативного вмешательства рекомендуется прекратить прием препарата за 4-6 недель до планируемого оперативного вмешательства.

Лечение должно быть немедленно прекращено, если имеются симптомы тромбоэмболии и подозрение на них.

Применение препаратов для ЗГТ, как комбинированных, так и содержащих только эстрогены связано с 1,5-кратным повышением риска развития инсульта. Риск развития этого осложнения повышается с возрастом.

- Артериальная тромбоэмболия

В ходе рандомизированных контролируемых исследований при длительном применении комбинированных ККЭ и МПА не было получено доказательств положительного влияния на сердечно-сосудистую систему. В широкомасштабных клинических испытаниях этого соединения было выявлено возможное возрастание риска ишемической болезни сердца (ИБС) в первый год применения с последующим отсутствием положительного эффекта. В одном крупном клиническом исследовании при использовании только ККЭ обнаружилось потенциальное сокращение случаев ИБС среди женщин в возрасте 50-59 лет при отсутствии общего положительного эффекта среди совокупной популяции исследования.

95503

- *Рак эндометрия*

При длительной терапии эстрогенами повышается риск развития гиперплазии или рака эндометрия. Исследования подтвердили, что дополнительное назначение гестагенов снижает риск гиперплазии и/или рака эндометрия.

- *Рак молочной железы*

По данным клинических исследований и результатам наблюдательных исследований было обнаружено увеличение относительного риска развития рака молочной железы у женщин, применяющих ЗГТ в течение нескольких лет. Это может быть связано с более ранней диагностикой, ускорением роста уже имеющейся опухоли на фоне ЗГТ или сочетанием обоих факторов.

Предположения в отношении увеличения риска развития рака молочной железы сделаны на основании результатов более чем 50 эпидемиологических исследований (риск варьирует от 1 до 2).

В двух широкомасштабных рандомизированных исследованиях с ККЭ отдельно или при постоянном сочетании с МПА были получены расчетные показатели риска, равные 0,77 (95% доверительный интервал: 0,59 – 1,01) или 1,24 (95% доверительный интервал: 1,01 – 1,54) после приблизительно 6 лет применения ЗГТ. Неизвестно, распространяется ли этот повышенный риск также и на другие препараты для ЗГТ.

Относительный риск возрастает с увеличением продолжительности применения, но может отсутствовать или быть сниженным при лечении только эстрогенами. Это возрастание сопоставимо с увеличением риска возникновения рака молочных желез у женщин с каждым годом задержки наступления естественной менопаузы, а также при ожирении и злоупотреблении алкоголем. Повышенный риск постепенно снижается до обычного уровня в течение первых нескольких лет после прекращения применения препарата Климара®.

ЗГТ увеличивает маммографическую плотность молочных желез, что в некоторых случаях может затруднять рентгенологическое выявление рака.

- *Рак яичников*

Рак яичников встречается в популяции реже, чем рак молочной железы.

Мета-анализ 52 эпидемиологических исследований свидетельствует о некотором увеличении относительного риска развития рака яичников у женщин, получавших заместительную гормональную терапию, в сравнении с женщинами, никогда не получавшими такое лечение (проспективные исследования: ОР 1,20, 95% ДИ 1,15-1,26; все исследования: ОР 1,14, 95% ДИ 1,10-1,19). У женщин, продолжающих получать

95503

заместительную гормональную терапию, риск развития рака яичников был еще несколько увеличен (ОР 1,43, 95% ДИ 1,31-1,56).

Другие исследования, включая, например исследования «Инициатива во имя здоровья женщин (WHI)», предполагают, что применение комбинированных препаратов для ЗГТ может быть ассоциировано с аналогичным или незначительно меньшим риском.

Более того, не было отчетливо установлено влияние длительности воздействия терапии, однако риск может быть более существенным при долгосрочном применении (в течение нескольких лет).

- *Опухоль печени*

На фоне применения половых гормонов, к которым относится и препарат Климара®, 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.

- *Желчнокаменная болезнь*

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

- Деменция

Имеются ограниченные данные клинических исследований о возможном повышении риска развития деменции у женщин, начинающих прием препаратов, содержащих ККЭ, в возрасте 65 лет и старше. Как наблюдалось в исследованиях, риск может быть снижен, если прием препаратов для ЗГТ, содержащих ККЭ, начат в ранней менопаузе.

- *Другие состояния*

Следует немедленно прекратить лечение при появлении впервые мигренеподобных или частых и необычайно сильных головных болей, а также при появлении других симптомов – возможных предвестников ишемического инсульта.

Если, несмотря на смену места аппликации согласно рекомендациям, отмечается повторяющееся персистирующее раздражение кожи (например, персистирующая эритема или зуд в месте аппликации), должно быть рассмотрено прекращение трансдермального лечения.

95503

Взаимосвязь между ЗГТ и развитием клинически выраженной артериальной гипертензии не установлена. У женщин, получающих ЗГТ, описано небольшое повышение артериального давления, при этом клинически значимое повышение отмечается редко. В индивидуальных случаях, при развитии стойкой клинически значимой артериальной гипертензии во время лечения ЗГТ может быть рассмотрена отмена препарата.

Половые гормоны могут плохо метаболизироваться у пациенток со сниженной функцией печени. Хотя при трансдермальной ЗГТ отсутствует печеночный метаболизм при первичном прохождении через печень, этим пациенткам ЗГТ должна назначаться с осторожностью.

При рецидиве холестатической желтухи или холестатического зуда, наблюдавшихся в первый раз во время беременности или предшествующего лечения половыми гормонами, необходимо немедленно прекратить применение препарата Климара®.

У некоторых пациенток под действием препарата Климара® могут развиться нежелательные проявления стимуляции эстрогенами, например патологическое маточное кровотечение. Частые или персистирующие патологические маточные кровотечения на фоне лечения являются показанием для исследования эндометрия для исключения заболевания органического характера.

Под влиянием эстрогенов миома матки может увеличиться в размерах. В этом случае лечение должно быть прекращено.

Рекомендуется прекратить лечение при развитии рецидива эндометриоза на фоне лечения препаратом Климара®.

При подозрении на наличие пролактиномы перед началом лечения следует исключить это заболевание. В случае выявления пролактиномы пациентка должна находиться под пристальным медицинским наблюдением (включая периодическую оценку концентрации пролактина).

В некоторых случаях может наблюдаться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Во время применения препарата Климара® женщины со склонностью к возникновению хлоазмы должны избегать длительного пребывания на солнце или воздействия ультрафиолетового излучения.

Следующие состояния могут возникать или усугубляться на фоне применения препарата Климара®. Хотя их взаимосвязь с применение препарата Климара® не доказана, женщины с перечисленными ниже состояниями при проведении ЗГТ должны находиться под наблюдением врача: эпилепсия, доброкачественные заболевания молочной железы, бронхиальная астма, мигрень, отосклероз, системная красная волчанка, малая хорея.

95503

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением приема препарата Климара® следует подробно ознакомиться с историей болезни пациентки и провести общемедицинское и гинекологическое обследование. Частота и характер таких обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете индивидуальных особенностей каждой пациентки (но не реже чем 1 раз в 6 месяцев) и должны включать измерение артериального давления, оценку состояния молочных желез, органов брюшной полости и тазовых органов, включая цитологическое исследование эпителия шейки матки.

При наличии пролактиномы требуется периодическое определение концентрации пролактина.

Влияние на способность управлять автомобилем и использовать механизмы

Не выявлено.

ФОРМА ВЫПУСКА

Терапевтическая система трансдермальная 3,9 мг/12,5 кв.см, 7,8 мг/25 кв.см.

Один пластырь помещают в герметичный пакет из окрашенной алюминиевой фольги с покрытием из поливинилхлоридной плёнки, внутри которого на одной стороне приклеен осушительный мешочек из фольги. По 4 пакета вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Не хранить распечатанным. Немедленно приклеить после удаления защитной упаковки.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту врача

95503

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Bayer Pharma AG,

D-13342, Berlin, Germany

Байер Фарма АГ,

Д-13342, Берлин, Германия

Производитель

Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Деберайнерштрассе, 20

D-99427 Веймар, Германия

Bayer Weimar GmbH & Co. KG, Germany

Dobereinerstrasse 20,

D-99427 Weimar, Germany

За дополнительной информацией и с претензиями можно обращаться по адресу:

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2

Тел.: +7 (495) 231 12 00

Факс: +7 (495) 231 12 02

www.bayer.ru

Руководитель по управлению регуляторной политикой

АО «БАЙЕР» АО BAYER

Сычева Е.И.

МЗ РФ ФГБУ НЦЭСМП ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000007