Инструкция по применению
Климен драже N21

Характеристики

Форма выпуска: Драже
Страна: Франция
Производитель: Алвоген
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Ципротерон+Эстрадиол
Количество в упаковке: 21



Действующее вещество

Ципротерон+Эстрадиол

Состав

Действующее вещество: Аэстрадиола валератВспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон 25000 (К25), тальк, магния стеарат, сахароза, повидон 700000 (К700), макрогол 6000, кальция карбонат, воск. Базовый объем: ДражеКонцентрация действующего вещества (мг): 2 мг

Форма выпуска

Драже

Фармакокинетика

Эстрадиола валератАбсорбцияПосле приема внутрь эстрадиола валерат быстро и полностью абсорбируется. В ходе абсорбции и первого прохождения через печень сложный эфир гормона расщепляется на эстрадиол и валериановую кислоту. В то же время, эстрадиол в значительной степени подвергается дальнейшей метаболизации, например, в эстрон, эстриол и эстрона сульфат. После перорального приема биодоступность эстрадиола около 3%. Прием пищи не влияет на биодоступность эстрадиола.РаспределениеМаксимальная концентрация эстрадиола в сыворотке, составляющая приблизительно 30 пг/мл, обычно достигается через 4-9 часов после приема драже. Через 24 часа после приема концентрация эстрадиола в сыворотке

снижается до концентрации примерно до 15 пг/мл.Эстрадиол связывается с альбумином и с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Свободная фракция эстрадиола в сыворотке составляет примерно 1-1.5%, а фракция вещества, связанного ГСПГ, находится в пределах 30-40%.Кажущийся объем распределения эстрадиола после однократного внутривенного введения составляет около 1 л/кг. МетаболизмПосле гидролиза экзогенного эстрадиола валерата, вещество проходит теми же путями биотрансформации, что и эндогенный эстрадиол. Эстрадиол метаболизируется преимущественно в печени, а также частично и в кишечнике, почках, скелетных мышцах и органах-мишенях. Эти процессы сопровождаются образованием эстрона, эстриола, катехолэстрогенов, а также сульфатных и глюкуронидных конъюгатов этих соединений, все из которых обладают существенно меньшей эстрогенной активностью или вообще не имеют эстрогенной активности. ЭлиминацияКлиренс эстрадиола из сыворотки после единичного внутривенного введения характеризуется высокой степенью вариабельности в диапазоне от 10 до 30 мл/мин/кг. Определенная часть эстрадиола выделяется с желчью и подвергается кишечно-печеночной рециркуляции. Метаболиты эстрадиола выводятся, главным образом, с мочой в виде сульфатов и глюкуронидов.Равновесная концентрацияКонцентрация эстрадиола в сыворотке крови после многократного введения примерно в два раза выше, чем после введения единичной дозы. В среднем концентрация эстрадиола в сыворотке крови находится в пределах от 40 пг/л (минимальный уровень) до 90 пг/л (максимальный уровень). Концентрация эстрона (более слабого эстрогена) примерно в 8 раз, а концентрация эстрона сульфата - примерно в 150 раз выше, чем концентрация эстрадиола. После прекращения приема Климена уровни эстрадиола и эстрона возвращаются к исходным значениям в течение двух-трех суток.Ципротерона ацетатАбсорбцияПосле приема внутрь в широком диапазоне доз ципротерана ацетата быстро и полностью абсорбируется. Абсолютная биодоступность после перорального приема составляет 88%. РаспределениеМаксимальная концентрация ципротерона ацетата в сыворотке, составляющая около 30 нг/мл, достигается через 1 -2 часа после однократного приема 1 мг ципротерона ацетата. После этого наблюдается двухфазное снижение концентрации ципротерона ацетата в сыворотке с периодами полувыведения 0.8 часа и 2,3 дня, соответственно.Ципротерона ацетат связывается почти исключительно с сывороточным альбумином. Около 3.5-4% от общей концентрации ципротерона ацетата в сыворотке не связано с белком. Поскольку связывание с белками плазмы не специфично, изменения уровня ГСПГ, не влияют на фармакокинетику ципротерона ацетата.БиотрансформацияЦипротерона ацетат метаболизируется различными путями, включая гидроксилирование и конъюгацию. Основным метаболитом в сыворотке человека является 15β-гидроксильное производное. ЭлиминацияКлиренс ципротерона ацетата из сыворотки составляет 3.6 мл/мин/кг.

Некоторая часть полученной дозы выводится в неизменном виде с желчью. Большая часть дозы выводится в виде метаболитов вместе с мочой и желчью в соотношении 3: 7, с периодом полувыведения 1.9 дня. Из сыворотки метаболиты выводятся со сходным периодом полувыведения, равным 1.7 дня.Равновесная концентрацияВследствие длительного периода полувыведения ципротерона ацетата из сыворотки можно ожидать, что концентрация ципротерона ацетата в сыворотке в ходе одного цикла приема препарата возрастет в 2-2.5 раза.

Показания

- заместительная гормональная терапия климактерических расстройств, проявляющихся психоэмоциональными, вегето-сосудистыми, урогенитальными нарушениями, атрофическими процессами на коже, инволюцией мочевого пузыря и половых органов, явлениями андрогенизации;- профилактика остеопороза в постменопаузе;- эстрогенная недостаточность после овариэктомии по поводу неонкологических заболеваний;- лечение расстройств менструального цикла (в т.ч. первичная и вторичная аменорея).

Способ применения и дозы

Климен назначают с 5-го по 25-й день менструального цикла ежедневно. Драже принимают в одни и те же часы, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.После завершения приема Климена из 1 календарной упаковки делают перерыв на 7 дней, во время которого примерно через 2-4 дня после приема последнего драже начинается менструальноподобное кровотечение.После 7-дневного перерыва начинают принимать Климен из следующей календарной упаковки. В случае отсутствия в 7-дневный перерыв кровотечения, прием препарата следует продолжать только после исключения беременности.Пациенткам в менопаузе (при отсутствии менструаций), а также при аменорее или кровотечениях после овариэктомии Климен назначают независимо от фаз цикла по 1 драже/сут в течение 21 дня с 7-дневным перерывом. В случае пропуска в приеме препарата в установленное время, Климен необходимо принять в течение ближайших 12 ч.

Противопоказания

- беременность;- лактация (грудное вскармливание);- рак молочной железы и подозрение на него;- гормонозависимые новообразования или подозрение на них;- доброкачественные или злокачественные опухоли печени (в т.ч. в анамнезе)- тяжелые заболевания печени;- тромбозы глубоких вен нижних конечностей (в т.ч. в анамнезе);- тяжелая гипертриглицеридемия;- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применение при беременности и кормлении грудью

ЗГТ не назначается во время беременности или кормления грудью.Крупномасштабные эпидемиологические исследования стероидных гормонов, используемых для контрацепции или ЗГТ, не выявили увеличения риска развития врожденных дефектов у детей, родившихся у женщин, которые принимали такие гормоны до беременности, а также тератогенного воздействия гормонов при их случайном приеме в ранние сроки беременности.Небольшое количество половых гормонов может выделяться с материнским молоком.

Побочные действия

Со стороны эндокринной системы: редко - чувство напряжения, болезненность и увеличение молочных желез, изменение массы тела.Со стороны пищеварительной системы: редко - дискомфорт в эпигастральной области, тошнота, рвота, метеоризм, повышение аппетита.Со стороны ЦНС: в отдельных случаях - головная боль, мигрень, головокружение, чувство усталости, снижение настроения, нарушения зрения.Со стороны половой системы: в первые месяцы приема возможно появление мажущих межменструальных кровотечений, изменения либидо, дисменорея, состояние, напоминающее предменструальный синдром, изменения влагалищной секреции. Прочие: кожная сыпь, нарушение переносимости контактных линз, аллергические реакции, ощущение сердцебиения, отеки, судороги мышц.

Передозировка

Не выявлено риска серьезных побочных эффектов при случайном приеме препарата в количестве, многократно превышающем суточную терапевтическую дозу.Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, вагинальное кровотечение.Лечение: специфического антидота нет, лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими препаратами

При начале ЗГТ необходимо прекратить применение гормональных контрацептивов. При необходимости пациентке следует рекомендовать негормональные контрацептивы.Длительное лечение препаратами, индуцирующими ферменты печени (например, некоторыми противосудорожными и антимикробными препаратами) может увеличивать клиренс половых гормонов и снижать их клиническую эффективность. Подобное свойство индуцировать ферменты печени было обнаружено у гидантоинов, барбитуратов, примидона, карбамазепина и рифампицина, наличие этой особенности также предполагается у окскарбазепина, топирамата, фелбамата и гризеофульвина. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается не раньше, чем через 2-3 недели, но затем она может сохраняться еще, по крайней мере, в течение 4 недель после прекращения приема препарата.В редких случаях на фоне сопутствующего приема некоторых антибиотиков (например, пенициллиновой и тетрациклиновой групп) наблюдалось снижение уровня эстрадиола.Вещества, в значительной степени подвергающиеся конъюгации (например, парацетамол), могут увеличивать биодоступность эстрадиола вследствие конкурентного ингибирования системы конъюгации в процессе всасывания.Вследствие влияния ЗГТ на толерантность к глюкозе в отдельных случаях может измениться потребность в пероральных противодиабетических средствах или инсулине.Взаимодействие с алкоголемЧрезмерное потребление алкоголя во время ЗГТ может привести к увеличению уровня циркулирующего эстрадиола

Особые указания

Климен не применяется с целью контрацепции.При необходимости контрацепции, следует применять негормональные методы (за исключением календарного и температурного методов). При подозрении на беременность, следует приостановить прием драже до тех пор, пока беременность не будет исключена.При наличии или ухудшении какого-либо указанных ниже из состояний или факторов риска, прежде чем начать или продолжить ЗГТ следует оценить соотношение индивидуального риска и пользы лечения.Венозная тромбоэмболияВ ряде контролируемых раномизированных, а ткаже эпидемиологических исследований выявлен повышенный относительный риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) на фоне ЗГТ, т.е. Тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии. Поэтому, при назначении ЗГТ женщинам с факторами риска ВТЭ соотношение риска и пользы от лечения должно быть тщательно взвешено и обсуждено с пациенткой.Факторы риска развития ВТЭ включают индивидуальный и семейный анамнез (наличие ВТЭ у ближайших родственников в относительно молодом возрасте может указывать на генетическую предрасположенность) и тяжелое ожирение. Риск ВТЭ также повышается с возрастом.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ остается спорным.Риск ВТЭ может временно увеличиваться при продолжительной иммобилизации, больших плановых и травматологических операциях или массивной травме. В зависимости от причины или продолжительности иммобилизации следует решить вопрос о целесообразности временного прекращения ЗГТСледует немедленно прекратить лечение при появлении симптомов тромботических нарушений или при подозрении на их возникновение.Артериальная тромбоэмболияВ ходе рандомизированных контролируемых исследований при длительном применении комбинированных конъюгированных эстрогенов и медроксипрогестсрон ацетата не было получено доказательств положительного влияния на сердечно-сосудистую систему. В широкомасштабных клинических испытаниях этого соединения было выявлено возможное возрастание риска коронарной болезни в первый год применения. Также был обнаружен возросший риск возникновения инсульта. До настоящего времени с другими препаратами для ЗГТ не проводилось долгосрочных рандомизированных контролируемых испытаний с целью выявления положительного эффекта в отношении показателей заболеваемости и смертности, касающихся сердечно-сосудистой системы. Поэтому неизвестно, распространяется ли этот повышенный риск па препараты для ЗГТ, содержащие другие виды эстрогенов и прогестагенов.Рак эндометрияПри длительной монотерапии эстрогенами повышается риск развития гиперплазии или карциномы эндометрия. Исследования подтвердили, что добавление гестагенов снижает риск гиперплазии и рака эндометрия.Рак молочной железыПо данным клинических испытаний и результатам наблюдательных исследований было обнаружено увеличение относительного риска развития рака молочной железы у женщин, использующих ЗГТ в течение нескольких лет. Это может быть связано с более ранней диагностикой, биологическим действием ЗГТ или сочетанием обоих факторов. Относительный риск возрастает с увеличением продолжительности лечения и возможно еще больше возрастает при сочетании эстрогенов с прогестагенами. Это возрастание сопоставимо с увеличением риска возникновения рака молочных желез у женщин с каждым годом задержки наступления естественной менопаузы, а также при ожирении и злоупотрсбелнии алкоголем. Повышенный риск постепенно снижается до обычного уровня в течение первых нескольких лет после прекращения ЗГТ.По данным большинства исследований рак молочной железы, выявленный у женщин, принимающих ЗГТ, обычно более дифференцированный, чем у женщин, ее не принимающих.ЗГТ увеличивает маммографическую плотность молочных желез, что в некоторых случаях может оказать негативное влияние на рентгенологическое выявление рака молочной железы.Опухоль печениНа фоне применения половых стероидов, к которым относятся и средства для ЗГТ, 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 болезньИзвестно, что эстрогены увеличивают литогенность желчи. Некоторые женщины предрасположены к развитию желчнокаменной болезни при лечении с использованием эстрогенов.Другие состоянияСледует немедленно прекратить лечение, при появлении впервые мигренеподобных или частых и необычайно сильных головных болях, а также при появлении других симптомов - возможных предвестников тромботического инсульта головного мозга.Взаимосвязь между ЗГТ и развитием клинически выраженной артериальной гипертензии не установлена. У женщин, принимающих ЗГТ, описано небольшое повышение артериального давления, клинически значимое повышение отмечается редко. Однако, в отдельных случаях, при развитии на фоне приема ЗГТ стойкой клинически значимой артериальной гипертензии может быть рассмотрена отмена ЗГТ.При нетяжелых нарушениях функции печени, в том числе различных формах гипербилирубинемии, таких как синдром Дубина-Джонсона или синдром Ротора, необходимы наблюдение врача, а также периодические исследования функции печени. При ухудшении показателей функции печени ЗГТ следует отменить. При рецидиве холестатической желтухи или холестатического зуда, наблюдавшихся в первый раз во время беременности или предшествующего лечения половыми стероидными гормонами, необходимо немедленно прекратить ЗГТ.Необходимо особое наблюдение за женщинами с умеренно-повышенным уровнем триглицеридов. В подобных случаях применение ЗГТ может вызвать дальнейшее возрастание уровня триглицеридов в крови, что повышает риск острого панкреатита .Хотя ЗГТ может влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, необходимости изменять схему лечения больных сахарным диабетом при проведении ЗГТ, обычно не возникает. Тем не менее, женщины, страдающие сахарным диабетом, при проведении ЗГТ должны находиться под наблюдением.У некоторых пациенток под действием ЗГТ могут развиться нежелательные проявления стимуляции эстрогенами, например патологическое маточное кровотечение. Частые или персистирующие патологические маточные кровотечения на фоне лечения являются показанием для исследования эндометрия.Если лечение нерегулярных менструальных циклов не даст результатов, следует провести обследование для исключения заболевания органического характера.Под влиянием эстрогенов миомы матки могут увеличиться в размерах. В этом случае лечение должно быть прекращено. Рекомендуется прекратить лечение при развитии рецидива эндометриоза на фоне ЗГТ. При подозрении на наличие пролактиномы перед началом лечения следует исключить это заболевание.В некоторых случаях может наблюдаться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Во время проведения ЗГТ

женщины со склонностью к возникновению хлоазмы должны избегать длительного пребывания на солнце или ультрафиолетового излучения.Следующие состояния могут могут возникать или усугубляться на фоне ЗГТ. Хотя их взаимосвязь с ЗГТ не доказана, женщины с этими состояниями при проведении ЗГТ должны находиться под наблюдением врача: эпилепсия; доброкачественная опухоль молочной железы; бронхиальная астма; мигрень; порфирия; отосклероз; системная красная волчанка, малая хорея.Медицинское обследование и консультированиеПеред началом или возобновлением ЗГТ женщине рекомендуется пройти тщательное общемедицинское и гинекологическое обследование (включая исследование молочных желез и цитологическое исследование цервикалыюй слизи), исключить беременность. Кроме того, следует исключить нарушения системы свертывания крови. Периодически следует проводить контрольные обследования.Влияние на результаты лабораторных исследованийПрием половых стероидов может влиять на биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, на содержание в плазме транспортных белков, таких как кортикостероидсвязывающий глобулин и липидные/липопротсиновые фракции, показатели углеводного обмена, коагуляции и фибринолиза.Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмамиНе влияет.