

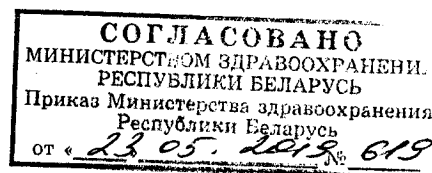
**ИНСТРУКЦИЯ**  
**(информация для пациентов)**  
**по медицинскому применению препарата**  
**КЛИМОНОРМ (KLIMONORM)**

**Торговое название**

Климонорм®

**Лекарственная форма**

Драже

**Состав**

Активные компоненты:

- 1 желтое драже содержит 2,0 мг эстрадиола валерата
- 1 коричневое драже содержит 2,0 мг эстрадиола валерата и 0,15 мг левоноргестрела.

Вспомогательные вещества:

лактоза моногидрат, картофельный крахмал, желатин, магния стеарат, тальк, сахараза, глюкоза, макрогол 35 000, повидон К25, магния карбонат основной, кальция карбонат, титана диоксид Е171, железа оксид желтый Е172, железа оксид красный Е172, железа оксид коричневый, карнаубский воск.

**Описание**

Круглые драже желтого цвета (9 драже) и коричневого цвета (12 драже).

**Фармакотерапевтическая группа**

Прогестагены и эстрогены, комбинации для последовательного приёма.

Код АТХ G03FB09

**Фармакологические свойства**

Климонорм содержит оба типа гормонов (эстроген и прогестаген), уровень которых снижается во время климактерического периода. Климактерический период характеризуется симптомами, обусловленными постепенным снижением выработки гормонов яичниками. Кроме того, у некоторых женщин снижение уровня этих гормонов может привести к уменьшению плотности костной ткани (постменопаузальному остеопорозу).

Содержащийся в Климонорм эстрадиол предупреждает или облегчает болезненные симптомы (климактерические жалобы), такие как «приливы», повышенное потоотделение, нарушения сна, повышенная нервная возбудимость, головокружение, головные боли, а также непроизвольное мочеиспускание, сухость и чувство жжения во влагалище, боль во время полового сношения. Благодаря добавлению гестагена (левоноргестрела) и 7-дневному перерыву в приеме драже у женщин с неудаленной маткой устанавливается регулярный менструальный цикл.

Добавление гестагена (левоноргестрела) в течение 12 дней каждого цикла предупреждает развитие гиперплазии и рака эндометрия.

Климонорм предупреждает потерю костной массы, вызванную дефицитом эстрогенов (постменопаузальный остеопороз).

Климонорм также способствует нормализации уровня холестерина и показателей

липидного спектра крови.

### **Показания к применению**

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при симптомах недостаточности эстрогена после менопаузы. Опыт применения у женщин старше 65 лет ограничен.

### **Противопоказания**

Не рекомендуется начинать заместительную гормональную терапию (ЗГТ), при наличии любого из перечисленных ниже состояний. Если какое-либо из данных состояний возникнет во время ЗГТ, то следует немедленно прекратить использование препарата и сообщить об этом врачу.

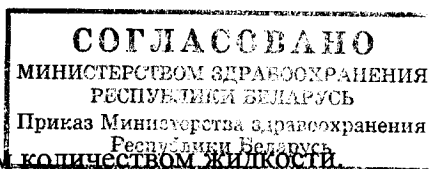
- Беременность и лактация
- Влагалищное кровотечение неясного происхождения
- Подтверждённый или предполагаемый диагноз рака молочной железы
- Подтверждённый или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественные опухоли (прежде всего рак эндометрия)
- Тяжелые заболевания печени, или перенесенные заболевания печени до нормализации значений печеночных ферментов.
- Тромбофилия (дефицит протеина С, протеина Б, или антитромбина)
- Острый или недавно перенесенный артериальный тромбоз или тромбоэмболия (такие как инфаркт миокарда, инсульт)
- Тромбоз глубоких вен в стадии обострения, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе
- Выраженная гипертриглицеридемия
- Порфирия
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата Климонорм.

### **Применение с осторожностью**

Климонорм следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет (см. «Меры предосторожности»), мигрень или (сильные) головные боли, системная красная волчанка, гиперплазия эндометрия в анамнезе (см. «Меры предосторожности»), эпилепсия.

### **Беременность и лактация**

ЗГТ не назначается во время беременности или кормления грудью. Если при терапии лекарственным средством Климонорм пациентка забеременела, лечение следует немедленно прекратить. Клинические данные ограниченного числа беременностей при приеме лекарственного средства не показали побочного действия левоноргестрела на плод. Большинство доступных в настоящее время эпидемиологических исследований, связанных с непреднамеренным воздействием эстрогена и прогестагена на плод, не показали тератогенного или фетотоксического воздействия.



### Способ применения и дозы

Драже проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости.

Если у Вас все еще продолжаются менструации, лечение следует начинать на 5-ый день менструального цикла (1-й день менструального кровотечения соответствует 1-му дню менструального цикла). В любом другом случае врач может рекомендовать Вам начинать лечение препаратом Климонорм немедленно.

Каждая упаковка рассчитана на 21-дневный приём.

Ежедневно в течение первых 9 дней принимают по одному желтому-драже, а затем в течение 12 дней - ежедневно по одному коричневому драже. После 21-дневного приема препарата следует 7-дневный перерыв в приеме препарата, во время которого наступает менструальноподобное кровотечение, вызванное отменой препарата (обычно на 2-3 день после приема последнего драже).

После 7-дневного перерыва в приеме препарата начинают новую упаковку Климонорм, принимая первое драже в тот же день недели, что и первое драже из предыдущей упаковки. Время суток, когда вы принимаете препарат, не имеет значения, однако, если Вы начали принимать драже в какое-либо конкретное время, то должны придерживаться этого времени и дальше.

**Если Вы забыли принять драже, то можете принять его в течение ближайших 12 - 24 часов. Если лечение прервано на более длительное время, возможно возникновение вагинального кровотечения.**

### Побочное действие

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:*

*часто:* неоплазия груди (доброкачественная мастопатия), боль в груди; *иногда:* изменение интенсивности маточных кровотечений, прорывные кровотечения, межменструальные кровянистые выделения (обычно ослабляющиеся в ходе терапии), вульво-вагинальные жалобы (дисменорея, изменения вагинальных выделений, состояние, подобное предменструальному синдрому), болезненность, напряжение и/или увеличение молочных желез; *редко:* изменение либидо.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта*

*тогда:* диспепсия, вздутие живота, тошнота, рвота, боль в животе, запоры.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки*

*иногда:* кожная угревая сыпь, кожный зуд; *редко:* выпадение волос.

*Со стороны ЦНС*

*часто:* головная боль, мигрень, *иногда:* головокружение, нарушение памяти; тревожность или депрессивные симптомы, перепады настроения; *редко:* нарушение сна.

*Прочие*

*часто:* гипертония; *иногда:* повышение уровня сахара в крови, анемия, изменения массы тела, билирубинемия, нарушения зрения, инфекции органов дыхания/бронхит, тахикардия, геморрой, нарушения сердечного кровообращения, приливы жара, астения, отеки/ «тяжелые ноги», боли в области таза, мышечные судороги, аллергические реакции, холангит, холецистит, нарушения функций печени; *редко:* венозный тромбоз, поверхностный тромбофлебит, гипотония.

### Рак молочной железы

У женщин, получающих терапию эстрогеном в комбинации с гестагеном на протяжении более 5 лет, риск развития рака молочной железы был выше.

Повышение риска развития рака молочной железы у пациентов, получающих эстроген содержащие лекарственные средства значительно ниже, чем у пациентов, получающих комбинированные эстроген-гестаген содержащие лекарственные средства.

Повышение риска развития рака молочной железы зависит от продолжительности применения препарата.

Результаты масштабного рандомизированного исследования с контролем плацебо (исследование «Инициатива по охране здоровья женщин», WHI) показали постоянное увеличение риска рака молочной железы у женщин, принимающих комбинации эстрогена и прогестерона. Повышенный риск проявлялся примерно через три года.

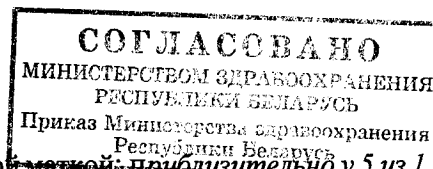
а также масштабного эпидемиологического исследования («Миллион женщин», MWS) показали следующее:

Исследование «Миллион женщин» (MWS) - оценка повышения риска развития рака молочной железы после 5 лет заместительной гормональной терапии

Возрастная группа (лет)	Дополнительные случаи возникновения заболевания у 1 000 не использующих ЗГТ на протяжении 5 лет*	Относительный риск #	Дополнительные случаи возникновения заболевания у 1 000 использующих ЗГТ на протяжении 5 лет (доверительный интервал 95 %)
<b>Монотерапия эстроген-содержащим препаратом</b>			
50-65 9-12		1,2	1-2 (0-3)
<b>Терапия комбинированным эстроген-гестаген-содержащим препаратом</b>			
50-65	9-12	1,7	6(5-7)
* относительно исходной частоты случаев заболевания в промышленно развитых странах # Относительный риск в целом. Относительный риск не является постоянной величиной, он растет вместе с продолжительностью применения. Указание: так как исходная частота случаев заболевания раком молочной железы различна в разных странах ЕС, соответственно варьируется количество дополнительных случаев заболевания раком молочной железы.			

Исследование «Инициатива по охране здоровья женщин» в США - увеличение риска возникновения рака молочной железы после 5 лет применения заместительной гормональной терапии

Возрастная группа (лет)	Частота случаев заболевания у 1 000 женщин в группе плацебо на протяжении 5 лет	Относительный риск (доверительный интервал 95 %)	Дополнительные случаи возникновения заболевания у 1 000 использующих ЗГТ на протяжении 5 лет (доверительный интервал 95 %)
<b>Монотерапия эстроген-содержащим препаратом (CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>Эстроген и гестаген (CEE + MPA) #</b>			
50-79	17	1,2 (0,0-1,5)	+4 (0-9)
CEE: конъюгированный лошадиный эстроген; MPA: медроксипрогестерона ацетат * Исследование «Инициатива по охране здоровья женщин» у женщин без матки, которое не показало повышения риска возникновения рака молочной железы. # При оценке женщин, которые до исследования не принимали ЗГТ, риск возникновения рака молочной железы не увеличился в течение 5 первых лет применения: после 5 лет риск стал выше, чем у женщин, не получающих терапию.			



### *Гиперплазия и карцинома эндометрия*

Женщины в постменопаузальном периоде с интактной маткой ~~приблизительно у 5 из 1 000 женщин~~ с интактной маткой, которые не получают ЗГТ, развивается карцинома эндометрия.

Женщинам с интактной маткой не рекомендуется применение эстроген-содержащих препаратов, поскольку риск возникновения карциномы эндометрия повышается.

В зависимости от длительности монотерапии эстроген-содержащими препаратами и дозы эстрогена риск развития карциномы эндометрия увеличивался в эпидемиологическом исследовании в 5-55 случаях на 1 000 женщин в возрасте от 50 до 65 лет.

При добавлении гестагена к монотерапии эстроген-содержащим на протяжении по меньшей мере, 12 дней одного цикла можно избежать повышения такого риска. В исследовании «Миллион женщин» риск развития карциномы эндометрия не повышался после 5-летнего применения комбинированной ЗГТ (последовательной или непрерывной) (относительный риск 1,0 (доверительный интервал 95 % [0,8-1,2])).

Если кровотечение возникает спустя некоторое время в ходе терапии или прекращается после окончания терапии, необходимо определить их причину: биопсия эндометрия может быть выполнена, чтобы исключить злокачественные заболевания эндометрия.

### Рак яичников

Длительное применение эстроген-содержащих лекарственных препаратов и комбинированных эстроген-гестаген-содержащих препаратов в качестве заместительной гормональной терапии связано с незначительным повышением риска развития рака яичников.

Исследование «Миллион женщин» выявило после 5 лет ЗГТ один дополнительный случай возникновения данного заболевания на 2 500 пользователей.,

### Венозная тромбоземболия

Риск возникновения венозной тромбоземболии (ВТЭ), например, тромбоза глубоких вен нижних конечностей или таза или эмболии лёгочной артерии, увеличивается в 1,3 - 3 раза при ЗГТ.

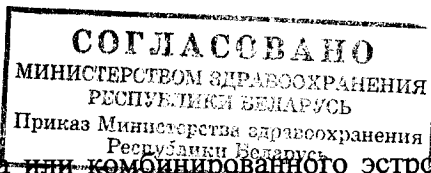
Возникновение таких случаев в течение первых лет лечения более вероятно, чем в течение последующих лет лечения. Результаты исследований «Инициатива по охране здоровья женщин» касательно этого представлены ниже:

Исследования «Инициатива по охране здоровья женщин» - дополнительный риск развития ВТЭ после 5-летней ЗГТ

Возрастная группа (лет)	Частота случаев заболевания у 1 000 женщин в группе плацебо на протяжении 5 лет	Относительный риск (доверительный интервал 95 %)	Дополнительные случаи возникновения заболевания у 1 000 использующих ЗГТ на протяжении 5 лет (доверительный интервал 95 %)
Пероральная монотерапия эстроген-содержащим препаратом*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 -10)
Комбинированная терапия пероральным эстроген-гестаген-содержащим препаратом			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5(1-13)
* Исследования у женщин без матки			

### Ишемическая болезнь сердца

У пользователей комбинированной ЗГТ эстроген-гестагенным препаратом в возрасте старше 60 лет риск развития ишемической болезни сердца слегка повышен.



## Инсульт

Применение эстроген-содержащего препарата или комбинированного эстроген-гестаген-содержащего препарата связано с увеличением риска развития ишемического инсульта в 1,5 раза. Риск возникновения геморрагического инсульта при ЗГТ не повышается.

Этот относительный риск не зависит от возраста или длительности применения. Поскольку исходный риск во многом зависит от возраста, суммарный риск у женщин, получающих ЗГТ, повышается с возрастом.

Комбинированные исследования «Инициатива по охране здоровья женщин» - дополнительный риск развития ишемического инсульта\* после 5-летней ЗГТ

Возрастная группа (лет)	Частота случаев заболевания у 1 000 женщин в группе плацебо на протяжении 5 лет	Относительный риск (доверительный интервал 95 %)	Дополнительные случаи возникновения заболевания у 1 000 использующих ЗГТ на протяжении 5 лет (доверительный интервал 95 %)
50-59	8	1,30,1-1,6)	-3(1-5)

\* Различий между ишемическим и геморрагическим инсультом не наблюдалось.

В связи с лечением эстроген/гестаген-содержащими препаратами сообщается о следующих нежелательных явлениях при приеме данного лекарственного препарата:

- Заболевания желчного пузыря
- Заболевания кожи и подкожной клетчатки: хлоазма, полиморфная эритема, узловатая эритема, васкулярная пурпура
- Вероятна деменция у женщин в возрасте старше 65 лет
- У женщин с наследственным ангионевратическим отеком могут возникнуть или усугубиться симптомы отека Квинке, индуцированные поступлением экзогенных эстрогенов.

### *Сообщение о нежелательных реакциях*

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных средств.

## **Передозировка**

Исследования острой токсичности не выявили риска острых побочных эффектов при случайном приеме препарата Климонорм в количестве, многократно превышающем суточную терапевтическую дозу. Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, вагинальное кровотечение. Специфического антидота нет, лечение симптоматическое. В случае передозировки следует обратиться к врачу.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Необходимо ознакомиться с инструкциями по применению других лекарственных средств на возможные взаимодействия.

Всегда сообщайте врачу, назначающему Вам Климонорм, какие лекарственные средства Вы принимаете. Сообщайте врачу, назначающему Вам другие лекарственные средства, что

37 39 - 20 19



Вы принимаете Климонорм. Если у Вас возникают сомнения относительно любого используемого Вами лекарственного средства, проконсультируйтесь с врачом.

Перед началом использования ЗГТ необходимо прекратить применение гормональных контрацептивов. При необходимости контрацепции посоветуйтесь с врачом о том, какие противозачаточные средства Вам можно использовать.

#### *Вещества с различным воздействием на клиренс половых гормонов:*

Многие комбинации ингибиторов ВИЧ-протеазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, включая комбинации с ингибиторами HCV, половые гормоны могут увеличивать или уменьшать плазменную концентрацию эстрогенов или гестагенов при совместном введении. Эффект этих изменений могут быть клинически значимыми в некоторых случаях.

#### *Вещества, которые уменьшают клиренс половых гормонов (ингибиторы ферментов):*

Сильные и умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как азол противогрибковых агенты (например, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол), верапамил, макролиды (кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут увеличивать плазменную концентрацию эстрогенов или прогестагенов.

#### *Другие формы взаимодействия*

Эстрогены могут усиливать действие и побочные эффекты имипрамина.

При одновременном введении циклоспорина может повышаться уровень циклоспорина, креатинина и трансаминаз в крови за счет снижения печеночной экскреции циклоспорина. Прием эстрогенов может привести к увеличению эффекта кортикостероид-содержащих лекарственных средств. При одновременном приеме с гормоном щитовидной железы, левотироксином, всасывание последнего увеличивается. При нарушении кишечной флоры в результате использования активированного угля и / или антибиотиков, таких ампициллин или тетрациклин, наблюдается снижение уровня активных компонентов лекарственного средства Климонорм, поэтому эффект лекарственного средства может быть ослаблен. Сообщалось об усилении кровотечений при менструации.

Необходимость приема или корректировка дозы пероральных гипогликемических средств или инсулина могут быть связаны с влиянием эстрогенов на толерантность к глюкозе (снижается) и изменением чувствительности к инсулину.

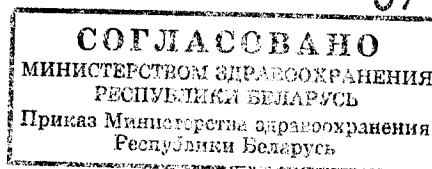
Некоторые лекарственные средства могут снижать эффективность препарата Климонорм. К ним относятся лекарственные средства, используемые для лечения эпилепсии (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, примидон) и туберкулеза (например, рифампицин, рифабутин, невирапин и другие), антибиотики для лечения других инфекционных заболеваний (например, пенициллин и тетрациклины).

#### *Лабораторные показатели*

Использование половых гормонов может повлиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая биохимические параметры печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, уровни в плазме белков(-носителей), кортикостероид-связывающего глобулина, липидных / липопротеиновых фракций, параметров углеводного обмена и параметров свертывания крови и фибринолиза. Изменения обычно остаются в пределах нормального диапазона.

#### *Взаимодействие с алкоголем*

Чрезмерное потребление алкоголя во время проведения заместительной гормональной терапии препаратом Климонорм оказывает влияние на эффективность лекарственного средства.



## Меры предосторожности

### Медицинские осмотры

Перед началом или повторным приемом ЗГТ необходимо изучить полный личный и семейный анамнез пациентки. Обследования (включая брюшную полость и грудную клетку) должны соответствовать данным истории болезни, противопоказаниям и мерам предосторожности. Во время лечения рекомендуются регулярные контрольные осмотры, которые проводятся по частоте и типу в зависимости от индивидуальной ситуации пациентки.

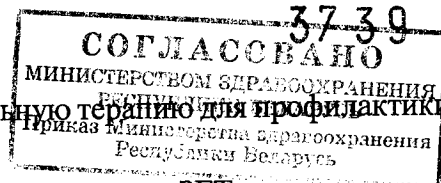
Женщины должны быть проинформированы об изменениях в области груди, которые они должны сообщить врачу (см. «Рак молочной железы» ниже). Обследования, включая методы визуализации, такие как маммография, должны проводиться в соответствии с текущим стандартом медицинской помощи и клиническими потребностями каждой женщины. До начала лечения следует исключить наличие аденомы передней доли гипофиза.

Если заместительную гормональную терапию проводят при одном из заболеваний или состояний, перечисленных ниже, Вам может понадобиться тщательное врачебное наблюдение. Поэтому, если выявлено одно из этих состояний, необходимо сообщить врачу, прежде чем начать прием Климонорм:

- фибромиома матки;
- эндометриоз в настоящее время или в прошлом;
- заболевания печени или желчного пузыря. После перенесенного гепатита назначение препарата возможно не ранее чем через 6 месяцев (до нормализации показателей функции печени);
- желтуха во время предшествующей беременности или предшествующего приема половых гормонов;
- сахарный диабет;
- артериальная гипертензия (высокое артериальное давление);
- хлоазма (желтовато-коричневые пигментные пятна на коже) в настоящее время или в прошлом. Если они имеются, избегайте длительного пребывания на солнце или ультрафиолетового излучения;
- эпилепсия;
- доброкачественные заболевания молочных желез (мастопатия);
- бронхиальная астма;
- мигрень;
- повышенный уровень триглицеридов в крови;
- порфирия;
- отосклероз;
- системная красная волчанка;
- малая хорей;
- повышенный риск тромбоза вен. Риск повышается с возрастом. Он может также увеличиваться в случае имевшегося тромбоза у Вас или Ваших родственников, при варикозном расширении вен; избыточной массе тела. Риск возникновения тромбоза глубоких вен временно повышается в результате операции, серьезных травм или длительной неподвижности.

Если Вы используете Климонорм, сообщите врачу о любой планируемой госпитализации или хирургическом вмешательстве (за 4-6 недель).





Не следует применять заместительную гормональную терапию для профилактики инфаркта или инсульта.

Следующие предупреждения, относящиеся к использованию ЗГТ, следует учитывать и при использовании препарата Климонорм.

### **ЗГТ и опухоли**

#### *Гиперплазия и рак эндометрия*

При длительном применении одних только эстрогенов вероятность рака слизистой оболочки матки (рак эндометрия) возрастает. Прогестаген, используемый в Климонорм снижает этот риск.

Сообщите Вашему лечащему врачу, если на фоне приема Климонорм у Вас часто бывают нарушения цикла или прорывные кровотечения.

У женщин с интактной маткой повышен риск гиперплазии карциномы эндометрия при длительной монотерапии эстрогенами. Сообщаемое увеличение риска развития рака эндометрия при монотерапии эстрогенами варьирует от двукратного до двукратного увеличения по сравнению с женщинами, не принимающими ЗГТ, в зависимости от продолжительности использования и уровня дозы эстрогена. После завершения лечения риск может оставаться повышенным в течение не менее 10 лет.

#### *Рак молочной железы*

Исследование WHI не показало повышенный риск рака молочной железы у женщин с гистерэктомией при монотерапии эстрогенами. Наблюдательные исследования в целом показали немного повышенный риск диагностики рака молочной железы при монотерапии эстрогенами, но значительно ниже, чем риск у пациенток, принимающих комбинацию эстроген-прогестаген.

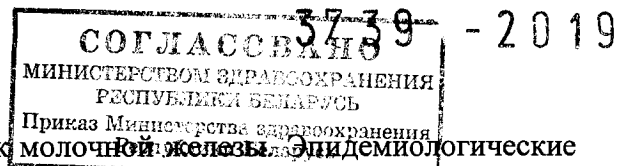
Повышенный риск появляется после нескольких лет использования, но возвращается к основному возрастному риску через несколько (максимум пять) лет после окончания лечения. ЗГТ, в частности комбинированное лечение эстрогенами и прогестинами, приводит к увеличению плотности ткани в молочной железе, что может оказать неблагоприятное влияние на рентгенологическую диагностику рака молочной железы при маммографии.

Результаты нескольких исследований показали, что у женщин, которые применяли заместительную гормональную терапию (ЗГТ) в течение нескольких лет, рак молочной железы наблюдается несколько чаще, чем у их ровесниц, никогда не использовавших ЗГТ. 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 злоупотреблении алкоголем.

Неизвестно, объясняется ли это различие ЗГТ. Возможно, оно вызвано тем, что женщины, использующие ЗГТ, чаще обследуются, и поэтому наличие у них рака молочной железы обнаруживается на более ранних стадиях.

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 затруднить рентгенологическое выявление рака молочной железы. По этой причине врач может выбрать другие методы диагностики.



### *Рак яичников*

Рак яичников встречается гораздо реже, чем рак молочной железы. Эпидемиологические данные, полученные в результате большого метаанализа, свидетельствуют о несколько более высоком риске у женщин, принимающих моно-препараты эстрогена или комбинированные лекарственные средства, содержащие эстроген-прогестаген, в течение 5 лет использования и после лечения в течение некоторого времени. уменьшается.

Несколько других исследований, в том числе исследование WHI, показывают, что риск, связанный с использованием комбинированной ЗГТ, сопоставим или немного ниже.

### *Венозная тромбоэмболия*

ЗГТ связана с повышенным риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в 1,3-3 раза по сравнению с тромбозом глубоких вен или легочной эмболии. В первый год использования ЗГТ возникновение ВТЭ более вероятно, чем последующем использовании. Пациенты с известной тромбофилией имеют повышенный риск ВТЭ. ЗГТ может увеличить этот риск и поэтому противопоказана этим пациентам.

Общепризнанные факторы риска ВТЭ включают: использование эстрогенов, пожилой возраст, крупные операции, длительную иммобилизацию, значительное ожирение ( $ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ ), беременность / послеродовой период, наличие системной красной волчанки (СКВ) и рак. Нет единого мнения о возможной роли варикозно-расширенных вен в ВТЭ.

Как и у всех пациентов в послеоперационном периоде, должны применяться профилактические меры для предотвращения ВТЭ. При длительной иммобилизации после запланированной операции рекомендуется прекратить ЗГТ за 4-6 недель до операции. Лечение следует возобновлять только тогда, когда женщина снова полностью мобилизована.

У женщин без истории ВТЭ, но с родственниками первой степени, у которых развивается ВТЭ в молодом возрасте, может быть рассмотрен скрининг на тромбофилию. Перед этим пациент должен быть подробно проинформирован об ограниченном сроке действия этой процедуры (идентифицируется только часть дефектов, ведущих к тромбофилии). Если обнаружен тромбофильный дефект и, кроме того, тромбоз известен родственникам, или если обнаруженный дефект является серьезным (например, дефицит антитромбина, белка S и/или белка C или комбинация дефектов), применение ЗГТ противопоказано.

Для пациентов, находящихся на постоянном лечении антикоагулянтами, соотношение польза-риск должно быть тщательно рассмотрено до использования ЗГТ.

Если ВТЭ развивается после начала применения ЗГТ, прием лекарственного средства следует прекратить. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу, если они заметят какие-либо симптомы тромбоэмболии (болезненный отек ноги, внезапные боли в груди, одышка).

### *Ишемическая болезнь сердца*

В рандомизированных контролируемых исследованиях нет данных о том, что комбинированная ЗГТ с эстрогеном и прогестагеном или монотерапия эстрогеном защищают женщин от инфаркта миокарда, независимо от того, имеют переживали ли они ишемическую болезнь сердца или нет.

Относительный риск ишемической болезни сердца слегка повышен при комбинированной ЗГТ с эстрогеном и прогестагеном. Поскольку первоначальный риск развития ишемической болезни сердца сильно связан с возрастом, число дополнительных случаев, связанных с ЗГТ при приеме эстрогена и прогестагена очень низко у женщин в период предменопаузы. Тем не менее, риск увеличивается с возрастом.

В рандомизированных контролируемых исследованиях не было выявлено повышенного

риска развития ишемической болезни сердца у женщин с гипертонией при монотерапии эстрогенами.

Комбинированное лечение с применением эстрогена, прогестина и монотерапии эстрогеном повышает риск развития инсульта в 1,5 раза. Относительный риск не зависит от возраста и времени, прошедшего после менопаузы. Однако, поскольку основной риск инсульта сильно зависит от возраста, общий риск инсульта для женщин на ЗГТ увеличивается с возрастом.

#### *Иные состояния*

Эстрогены могут вызывать задержку жидкости; таким образом, пациенты с сердечной или почечной дисфункцией должны находиться под тщательным мониторингом. Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности должны тщательно контролироваться, поскольку предполагается, что уровни циркулирующих в крови активных ингредиентов лекарственного средства Климонорм повышены.

Женщины с уже существующей гипертриглицеридемией должны находиться под тщательным наблюдением во время заместительной терапии эстрогенами или комбинацией эстроген-прогестаген по причине редких случаев значительного повышения уровня триглицеридов в плазме, связанных с панкреатитом.

Эстрогены увеличивают концентрацию тироксинсвязывающего глобулина (ТБГ), что приводит к увеличению общего циркулирующего гормона щитовидной железы, что измеряется с помощью связанного с белками йода (РВІ), Т4 (посредством разделения на колонках или радиоиммуноанализом) или Т3 (радиоиммуноанализ). Концентрации свободных Т4 и Т3 не изменяются.

Содержание других связывающих белков может быть повышено в сыворотке, таких как кортикоидсвязывающий глобулин (СВГ) и связывающий половые гормоны глобулин (SHBG), что приводит к увеличению циркулирующих кортикостероидов или половых гормонов. Концентрации свободного или биологически активного гормона остаются неизменными.

Уровни других плазменных белков могут быть повышены (ангиотензиноген / ренин субстрат,  $\alpha$ 1-антитрипсин, церулоплазмин).

При применении ЗГТ когнитивные способности не улучшаются. Имеются данные о повышенном риске вероятной деменции у женщин старше 65 лет при начале непрерывной комбинированной ЗГТ или монотерапии эстрогенами.

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

#### *Другие компоненты*

Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости фруктозы, нарушения всасывания глюкозы-галактозы или недостаточности сахарозы-изомальтазы не следует применять лекарственное средство Климонорм.

#### **Причины для немедленного прекращения приема Климонорм**

Терапия должна быть прекращена, если возникают противопоказания и в следующих ситуациях:

- Желтуха или ухудшение функции печени;
- значительное повышение артериального давления;
- впервые возникший приступ мигрени (характеризующийся пульсирующей головной болью и тошнотой, которым предшествуют нарушение зрения);
- обострение имеющейся мигрени; любые необычно частые или необычно тяжелые

головные боли;

- внезапные нарушения зрения или слуха;
- воспаление вен (флебит);

Если на фоне приема Климонорм у Вас возник тромбоз или есть подозрение, что подобное могло произойти, Вам следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу. Настораживающими признаками возможного тромбоза относятся:

- кашель с кровью;
- необычные боли в руках или ногах или их отечность;
- внезапная нехватка воздуха - потеря сознания.

Прием Климонорм также следует немедленно прекратить в случае беременности или развития желтухи.



### **Влияние на результаты лабораторных исследований**

Прием половых стероидов может влиять на результаты некоторых лабораторных исследований. Всегда информируйте врача, если используете препарат Климонорм.

### **Климонорм 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 препарата до тех пор, пока беременность не будет исключена.

### **Влияние на способность управлять автомобилем и использовать механизмы**

Не влияет.

### **Форма выпуска**

Календарная упаковка (ПВХ/алюминиевый блистер), содержащая 9 драже желтого цвета и 12 драже коричневого цвета. По 1 блистеру по 21 драже вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

5 лет. Нельзя применять по истечению срока годности, указанного на упаковке!

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

### **Держатель регистрационного удостоверения**

Алвоген ИПКО С.а.р.л,

Ул. Хайенхафф 5, 1736, Зеннингерберг, Люксембург

### **Производитель**

Байер Веймар ГмБХ и Ко.КГ, Доберейнерштрассе, 20, D-99427, Веймар, Германия.