

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**КЛОСТИЛБЕГІТ®**  
**(CLOSTILBEGYT®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить 50 мг кломіфену цитрату;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль картопляний, тальк, магнію стеарат, кислота стеаринова, желатин.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі, плоскі таблетки з фаскою, з гравіруванням «CLO» з одного боку, білого, жовтувато-білого або сірувато-білого кольору; без або майже без запаху.

**Фармакотерапевтична група.** Стимулятори овуляції, синтетичні. Код АТХ G03G B02.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Кломіфен є антиестрогеном нестероїдної структури, який стимулює овуляцію. Механізм дії пояснюється здатністю специфічно зв'язуватися з рецепторами естрогенів у гіпоталамусі та яєчниках. У малих дозах препарат посилює секрецію гонадотропних гормонів (пролактину, фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого) і стимулює овуляцію. У великих дозах препарат гальмує секрецію гонадотропінів. Не проявляє гестагенної та андрогенної активності.

*Фармакокінетика.*

Після застосування повністю всмоктується з травного тракту. Метаболізується у печінці. Виводиться в основному з жовчю, підлягає ентерогепатичній рециркуляції і виділяється переважно з фекаліями. Період напіввиведення становить 5-7 днів.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Лікування порушень овуляції, у тому числі індукція овуляції у жінок з ановуляторним циклом для того, щоб завагітніти.

Вторинні аменореї різної етіології (у тому числі аменорея після застосування протизаплідних засобів). Синдром Штейна-Левенталя. Олігоменорея. Синдром Кіарі-Фроммеля (синдром пролонгованої післяпологової аменореї-галактореї). Олігоспермія.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Захворювання печінки або порушення функції печінки в анамнезі.

Кіста яєчника (за винятком синдрому полікістозу яєчників).

Зниження функції гіпофіза.

Функціональні розлади щитовидної або надниркових залоз.

Маткові кровотечі нез'ясованої етіології.

Гормонально-залежні пухлини.

Порушення зору (недавнє або хронічні порушення зору).

Вагітність.

Пацієнтам з дискінезією яєчників, під час менопаузи або з іншими станами при яких не може застосовуватися препарат.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Не встановлена.

### **Особливості застосування.**

Перед початком лікування рекомендовано перевіряти функцію печінки, гормональний стан і рівень гонадотропіну при нирковій екскреції, провести ретельне гінекологічне обстеження. Застосування препарату рекомендоване лише у випадках, коли рівень загального гонадотропіну сечі є нижчим за нижню межу норми або є нормальним, коли пальпуються нормальні за розміром яєчники і є нормальною функція щитовидної залози і надниркових залоз.

У разі відсутності овуляції потрібно виключити та коригувати інші можливі причини безпліддя до початку терапії кломіфеном. Якщо спостерігається збільшення яєчників або їх кістозна трансформація, лікування препаратом не дозволяється до тих пір поки яєчники не стануть нормального розміру. У подальшому доза або курс лікування повинні бути зменшені.

Під час лікування слід регулярно обстежувати яєчники.

Під час лікування Клостилбегітом® дуже важко визначити час овуляції та як наслідок часто зустрічається недостатній вихід жовтого тіла, тому рекомендується після зачаття почати профілактичне лікування прогестероном.

Препарат повинен застосовуватися під постійним наглядом гінеколога!

Застереження.

Хороший рівень ендогенного естрогену (виходячи із оцінки вагінальних мазків, біопсії ендометрію, кількості естрогену в сечі, або кровотечі ендометрію викликані прогестероном) надає сприятливий прогноз для овуляції, під час прийому Клостилбегіту®.

Низький рівень естрогену, хоча клінічно менш вигідний, не виключає успішного результату терапії. Терапія Клостилбегітом® є неефективною у пацієнтів з первинною недостатністю функції гіпофізу або яєчників. Терапія Клостилбегітом® не може замінити специфічного лікування в інших випадках овуляторної дисфункції, таких як захворювання щитоподібної залози або наднирників.

При гіперпролактинемії є інший ефективний засіб лікування. Клостилбегіт® не є першим засобом для лікування низької ваги пов'язаної з аменореєю, безпліддям і це не залежить від високого рівня ФСГ (фолікулостимулюючого гормону), який спостерігається під час ранньої менопаузи.

### Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ).

Про синдром гіперстимуляції яєчників повідомлялося у пацієнтів, які приймали кломіфен для підсилення овуляції.

Синдром гіперстимуляції яєчників спостерігався після циклічного прийому кломіфену або при застосуванні у комбінації з гонадотропіном.

Також повідомлялось про наступні синдроми, які були асоційовані з даним синдромом під час терапії кломіфеном: ексудативний перекардит, анасарка, гідроторакс, гострий живіт, ниркова недостатність, набряк легенів, кровотеча яєчників, тромбоз глибоких вен, прекручення яєчника та гострий респіраторний дистрес-синдром.

Якщо результати концепції буде швидко прогресувати, може виникнути тяжка форма синдрому.

Лікар може зменшити дозу препарату або призначити його лише на короткий час.

Лікування необхідно проводити з використанням мінімально ефективних доз препарату. Не рекомендується проводити більше 6 курсів.

Пацієнтку слід попередити про необхідність проінформувати лікаря про появу болю внизу живота або в області тазу, збільшення маси тіла, дискомфорт після застосування препарату. У разі виникнення болю внизу живота під час прийому кломіфену необхідно провести ретельне обстеження пацієнтки і, якщо виявляється збільшення яєчників, лікування слід припинити до нормалізації розмірів яєчників. У таких випадках дозу і тривалість застосування препарату під час наступного циклу слід зменшувати.

Деякі пацієнтки із синдромом полікістозу яєчників чутливі до гонадотропіну, тому можуть бути більш чутливими до звичайних доз Клостилбегіту®.

Пацієток, які також скаржаться на черевний біль або біль в області тазу, дискомфорт, здуття після прийому кломіфену, повинні бути обстежені у зв'язку з можливістю наявності кіст або інших захворювань.

Більшість пацієток повинно лікуватися консервативно. Дозу та/або тривалість наступного курсу лікування слід зменшити.

#### Порушення зору.

Пацієнти повинні бути попереджені про виникнення проблем з зором такі як нечіткість зору або інші симптоми такі як плями або спалахи (мигтлива скотома), які виникають під час або невдовзі після припинення лікування Клостилбегітом®.

Порушення зору як правило зворотні; однак випадки тривалого порушення зору були зареєстровані в тому числі і після припинення лікування.

Порушення зору можуть бути і незворотними, особливо при застосуванні високої дози або під час тривалого лікування.

Природа порушення зору не зрозуміла. Але якщо у пацієнта виникли будь-які симптоми, лікування потрібно припинити і провести ретельний огляд офтальмологом.

Пацієнтів треба попередити про дані симптоми, та що у такому випадку не слід керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами, особливо під час зміни освітлення.

У разі розвитку порушень зору повторно Клостилбегіт® не призначати.

#### Допоміжні речовини.

Клостилбегіт® містить лактозу, тому пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не можна застосовувати цей препарат.

#### **Запобіжні заходи.**

##### Гіпертригліцеридемія.

Про випадки гіпертригліцеридемії повідомлялося у постмаркетингових дослідженнях кломіфену (див. розділ «**Побічні реакції**»). Ризик виникнення гіпертригліцеридемії може бути пов'язаний як з прийняттям доз вище ніж рекомендовано або з більш тривалим курсом лікування так і з існуючою гуперліпідемією або існуючою сімейною історією хвороби.

Для таких хворих призначається моніторинг тригліцеридів у плазмі крові.

##### Багатоплідна вагітність.

Існує можливість підвищення частоти виникнення багатоплідної вагітності під час терапії Клостилбегітом®.

Потенційне ускладнення та ризики слід обговорити з пацієнткою.

##### Позаматкова вагітність.

При лікуванні препаратом збільшується ризик появи позаматкової вагітності.

Інформації про декілька вагітностей одночасно, у тому числі внутрішньоутробної та позаматкової вагітностей, не надходило.

##### Міома матки.

Необхідно з обережністю застосовувати препарат пацієнткам з міомою матки у зв'язку з можливим подальшим збільшенням міоми.

##### Втрата вагітності та вроджені аномалії.

Загальна частота зареєстрованих вроджених аномалій під час вагітності, пов'язаних з прийомом препарату під час вагітності (до або після зачаття) під час досліджень, була в межах того, що повідомлялося в опублікованих даних для населення в цілому.

В літературних даних з'явилися спонтанні повідомлення про вродженні аномалії, як окремі випадки, такі як частковий дефект нервової трубки, який був пов'язаний з овуляцією, як результат прийому Клостилбегіту®, але це не було підтверджено даними досліджень на людях.

Лікар повинен роз'яснити пацієнтам про ризики вагітності не залежно від того як вона відбулася за допомогою препарату або природно.

Пацієнт повинен також бути проінформований про великі ризики, пов'язані з вагітністю такі як, вік партнерів, аборти в історії хвороби, резус фактор, проблеми менструального циклу, безпліддя в анамнезі (незалежно від причин), захворювання серця, цукровий діабет, вплив

інфекційних хвороб, таких як краснуха, також про вроджені сімейні аномалії та інші фактори ризику, які можуть мати відношення до пацієнта, для яких розглядається можливість застосування кломіфену. Призначення препарату може базуватися на оцінці пацієнта та після консультації з генетиком.

#### Рак яєчників.

Були рідкісні повідомлення стосовно виникнення раку яєчників під час прийому препаратів для лікування безпліддя: але безпліддя є основним фактором ризику виникнення даного захворювання.

Епідеміологічні дані свідчать про те, що тривале застосування Клостилбегіту® може збільшити ризик захворювання на рак яєчників. Тому не слід перевищувати тривалість лікування.

Після успішного завершення курсу лікування Клостилбегітом® лікар може призначити профілактичне лікування прогестероном.

Препарат слід застосовувати під постійним наглядом гінеколога.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Призначення Клостилбегіту® протипоказане у період вагітності.

Після індукції овуляції кломіфеном спостерігалися певні вроджені вади розвитку, але їх частота не перевищувала таку у звичайній популяції (< 1 %): вроджені серцеві аномалії, синдром Дауна, деформація стопи, аномалії розвитку кишечника, гіпоспадія.

Щоб уникнути випадкового прийому препарату на ранній стадії вагітності, потрібно використовувати тести на визначення овуляції перед кожним курсом лікування. А також робити тест на вагітність також перед кожним наступним курсом лікування.

Не відомо чи проникає кломіфен у грудне молоко, але препарат може знижувати лактацію. Тому у період годування груддю його застосовують лише після ретельної оцінки співвідношення ризику та користі.

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

На початку лікування може спостерігатися тимчасове погіршення зору, у такому випадку не слід керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози.**

У випадку безпліддя доза і тривалість лікування залежать від чутливості (здатності реагувати) яєчників. У разі регулярних циклічних кровотеч рекомендується розпочинати лікування на 5-й день циклу (або на 3-й день циклу у випадку ранньої овуляції якщо фолікулярна фаза коротше 12 днів). У пацієнтів з аменореєю лікування можна розпочинати у будь-який період циклу.

I схема лікування: дозу 50 мг на добу призначати протягом 5 днів під контролем реакції яєчників шляхом проведення клінічних і лабораторними досліджень. Овуляція здебільшого відбувається у період між 11-м і 15-м днями циклу. У разі відсутності овуляції у відповідь на наведене лікування необхідно перейти до схеми лікування II.

II схема лікування: з 5-го дня наступного циклу призначати 100 мг щодня протягом 5 днів. Якщо у цей час також не настає овуляція, те ж саме лікування (100 мг на добу) слід повторити ще раз. У разі відсутності овуляції слід зробити тримісячну перерву і рекомендувати провести ще один трицикловий курс лікування. Якщо після цього не відбулася овуляція, повторювати лікування не рекомендується. Загальна доза препарату протягом будь-якого одного циклу не має перевищувати 750 мг.

При аменореї після застосування протизаплідних засобів доза становить 50 мг на добу протягом 5 днів.

*Діти.* Призначення Клостилбегіту® дітям протипоказане.

#### **Передозування.**

Симптоми передозування: нудота, блювання, вазомоторні феномени, розлади зору (нечіткість зору, спалахи, скотоми), збільшення яєчників, біль у животі.

Крім усунення активної субстанції, при передозуванні можна використовувати лише підтримуючу терапію.

Немає даних щодо ефективності діалізу для виведення кломіфену.

### ***Побічні реакції.***

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність; виснаження, судоми, нервово напруження, безсоння, непритомність, порушення мозкового кровообігу, церебральні тромбози, неврологічні порушення, дезорієнтація та ррозлади мовлення.

*З боку органів зору:* розлади зору (світлочутливість, двоїння в очах, розмиті контури, світлобоязнь, спалахи, скотоми); після зображення, катаракта, неврит зорового нерва; скотома, фосфени (спалахи), зниження гостроти зору.

*З боку травного тракту:* блювання, нудота, «гострий живіт», діарея, запор, біль у животі, здуття живота, панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:* відхилення від норми показників функції печінки, гепатит, жовтяниця.

*З боку серцевої системи:* тахікардія, серцебиття.

*З боку сечовидільної системи:* збільшення частоти сечовипускання.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* алергічний дерматит, висипання, свербіж, пухирі, оборотна втрата волосся; мультиформна еритема, екхімоз, ангіоневротичний набряк, алопеція, кропив'янка.

*Метаболічні порушення:* збільшення або зменшення маси тіла, підвищення апетиту, гіпертригліцеридемія.

*З боку судинної системи:* вазомоторні феномени, припливи; тромбоз судин головного мозку.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* патологічні маткові кровотечі, дисменорея, збільшення яєчників, болючі менструації, болючість та дискомфорт у молочних залозах; сухість слизової оболонки піхви; синдром гіперстимуляції яєчників, поява або погіршення проявів ендометріозу, ектопічна вагітність. Повідомлялося про появу гармонозалежних пухлин або погіршення їх перебігу, рак яєчників. Міжменструальні кров'яністі виділення або менорагія.

*Психічні розлади:* депресія, параноїдальний психоз.

Припливи жару, які спостерігаються протягом лікування, припиняються після закінчення лікування. Також може спостерігатися кістозне збільшення яєчників, особливо при синдромі Штейна-Левенталя. У цих випадках яєчники можуть збільшуватися до 4-8 см, тому потрібно перевіряти температуру тіла, і коли вона стає двофазною, слід припинити лікування. Зростає імовірність багатоплідної вагітності.

*Вагітність, післяпологовий та пренатальний період:* багатоплідна вагітність; одночасна внутрішньоутробна та позаматкова вагітність; позаматкова вагітність.

*Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначеної етіології (включаючи кісти та поліпи):* новоутворення або пухлини залежні від ендокринної системи; рак яєчників.

*З боку імунної системи:* алергічні реакції.

Побічні ефекти є доза-залежними і часто з'являються при застосуванні великих доз та при подовженому курсі лікування, як було зазначено в дослідженнях.

При лікуванні в рекомендованих дозах, побічні реакції не помітні не впливають на лікування. Збільшення яєчників.

При застосуванні препарату у рекомендованих дозах, збільшення яєчників спостерігається не часто, хоча при зміні циклу розмір яєчників може збільшуватися. Аналогічним чином, може посилюватися біль в яєчниках при зміні циклу (овуляторний синдром).

Також при збільшенні дози та тривалому курсі лікування, результатом збільшення яєчників може бути виникнення кіст та подовження лютеїнової фази циклу.

Спостерігалися випадки аномального збільшення яєчників. В такому випадку більшості пацієнтів рекомендується консервативне лікування.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

10 таблеток у коричневому флаконі; по 1 флакону у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

9900, м. Керменд, вул. Матяш кірай, 65, Угорщина.