

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Climara, Climara Forte
Климара, Климара Форте

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Трансдермална система съдържаща estradiol:

Climara: 12.5 cm² пластир съдържащ 3.8 mg estradiol (еквивалентен на 3.9 mg estradiol hemihydrate), който освобождава 50 микрограма за 24 часа

Climara Forte: 25 cm² пластир съдържащ 7.6 mg estradiol (еквивалентен на 7.8 mg estradiol hemihydrate), който освобождава 100 микрограма за 24 часа

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Трансдермална система, представляваща пластир съдържащ estradiol в акрилат адхезивна матрица. Пластирът отделя estradiol трансдермално в продължение на 7 дни

Активната съставка на системата е estradiol. Останалите компоненти на системата са фармакологично неактивни.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**4.1. Лечебни показания**

Хормонално-заместваща терапия (ХЗТ) при лечение на прояви и симптоми на естрогенен дефицит поради естествена менопауза или отстраняване на яйчниците.

Предотвратяване на постменопаузна остеопороза.

4.2. Дозировка и начин на приложение

- Контрол на симптоматика при климактериум

Лечението следва да започне с пластир Climara с най-ниската доза. Ако се прецени, че е необходимо, следва да се използва пластир с по-висока доза. След като лечението се прецизира, следва да се прилага най-ниската ефективна доза, при която се постига потискане на симптоматиката.

- Предотвратяване развитието на остеопороза



Лечението за предотвратяване на постменопаузната загуба на костна маса следва да започне колкото е възможно по-рано след менопаузата. Лечението следва да се основава на индивидуална преценка. Препоръчва се продължително лечение.

Лечението може да се провежда непрекъснато или на отделни цикли.

Не следва да се провежда лечение само с естрогени, освен ако пациентката не е била хистеректомирана. При всички останали случаи следва да се прилага подходяща доза прогестоген, обикновено в продължение на 10-14 дни всеки месец.

Пластирите следва да се поставят един път седмично за продължителен период от време, като всеки поставен пластир се сваля след 7 дни и се поставя нов пластир на различно място.

Пластирите могат да се предписват и за циклично лечение. Ако се предпочете този начин на приложение, пластирите следва да се поставят един път седмично в продължение на 3 последователни седмици и след това да има свободен интервал от 7 дни, през който не се поставя пластир, преди да започне следващият курс.

Обикновено 2-3 дни след края на периода, през който се провежда лечение с естрогени, се появява подобно на менструация кървене.

- Начин на поставяне на пластира

След като се свали защитното фолио, залепващата част на Climara се поставя върху чист, сух участък от кожата на торса или глутеалната област. Пластирите Climara не трябва да се поставят върху или в близост до гърдите. Избраният участък следва да не бъде омазнен, с нарушена цялост или възпален. Следва да се избягва талията, тъй като тясно облекло може да стане причина пластира да се отлепи.

Пластира следва да се постави веднага след като се отвори опаковката и се свали защитното фолио. Пластира следва да се притисне рязко с дланта на ръката за около 10 секунди и да се провери дали е осигурен добър контакт с кожата, особено по ръбовете.

Мястото на приложение следва да се сменя, като между приложението на едно и също място да има не по-малко от една седмица.

Ако пластира се постави правилно, пациентката може да се къпе във вана или взема душ както обичайно. В същото време, при много гореща вана или в сауна, пластира може да се отлепи от кожата.



Ако пластира падне, трябва да се постави нов пластир за останалите дни до края на 7-дневния период на приложение.

4.3. Противопоказания

Хормонално-заместваща терапия (ХЗТ) не следва да се започва при наличие на някое от описаните по-долу състояния. Ако някое от тези състояния се развие по време на прилагане на ХЗТ, лечението следва незабавно да се преустанови.

- Бременност и кърмене
- Недиagnostицирано вагинално кървене
- Доказан или susпектен карцином на гърдата
- Доказани или susпектни премалигнени състояния или злокачествени заболявания, ако се влияят от прилагане на полови хормони
- Наличие на анамнестични данни за чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени)
- Активна дълбока венозна тромбоза, тромбемболични нарушения или документирана анамнеза за такива състояния
- Доказана повишена чувствителност към някой от компонентите на пластирите Climara.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при приложение

Ако някое от описаните по-долу състояния се развие или влоши, следва да се направи индивидуален анализ риск-полза преди да се започне или продължи ХЗТ.

- Венозен тромбоемболизъм

Епидемиологичните проучвания показват, че е възможно да съществува връзка между хормонално-заместващата терапия (ХЗТ) и повишения относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм. Поради това следва да се направи внимателна оценка на съотношението риск/полза за пациента, когато ХЗТ се предписва на жени с рисков фактор за развитие на ВТЕ.

Общоприетите рискови фактори за ВТЕ включват лична анамнеза, фамилна анамнеза (поява на ВТЕ при близък роднина в относително ранна възраст може да е показателно за генетично предразположение) и изразено затлъстяване. Рискът от ВТЕ нараства и с възрастта. Няма консенсус по отношение на вероятната роля на варикозните вени при ВТЕ.

Рискът от ВТЕ може временно да се увеличи при продължително обездвижване, тежка травма, обширна хирургична намеса – елективна или след травма. В зависимост от характера на събитието и продължителността на



имобилизацията следва да се прецени доколко е уместно временно да се прекрати ХЗТ.

Лечението следва да бъде незабавно преустановено, ако се появят симптоми на тромботично усложнение или подозрения за това.

- Рак на ендометриума

Продължителното приложение само на естрогени повишава риска от развитие на ендометриална хиперплазия или карцином. Резултатите от проучванията показват, че добавянето на прогестогени към терапията намалява риска от ендометриална хиперплазия и/или карцином.

- Рак на гърдата

Мета-анализ върху 51 епидемиологични проучвания показва, че е налице умерено повишение на риска от диагностициране на рак на гърдата при жени, които са провеждали ХЗТ по-продължително от пет години. Причината за тези находки може да бъде ранната диагноза, биологичният ефект на ХЗТ или комбинация от двете. Относителният риск нараства с продължителността на лечението

(с 2.3% за всяка година на приложение). Тази находка е сравнима с повишения риск от рак на гърдата наблюдаван при жени с всяка година забавяне на естествената менопауза (2.8% за всяка година забавяне). Повишеният риск постепенно намалява в хода на първите пет години след прекратяване на ХЗТ.

Ракът на гърдата, който се открива при жени провеждащи ХЗТ е с по-голяма вероятност да бъде неразпространен отколкото рака, диагностициран при жени, не провеждали подобно лечение.

- Тумор на черния дроб

След прилагане на хормонални вещества като тези съдържащи се в пластирите Climara, се наблюдават, макар и рядко, доброкачествени, а в много по-редки случаи – и злокачествени тумори на черния дроб. В отделни случаи тези тумори са причинили живото-застрашаващи интраабдоминални кръвоизливи.

В диференциално-диагностично отношение следва да се има пред вид чернодробен тумор, когато има оплаквания от горна коремна болка, увеличен черен дроб или белези на интраабдоминален кръвоизлив.

- Заболявания на жлъчния мехур

Известно е, че естрогените увеличават литогенността на жлъчката. Някои жени са предразположени към заболявания на жлъчния мехур при лечение с естрогени.

- Други състояния



Лечението следва да се прекрати незабавно, ако се появи за първи път мигренозно главоболие, често и необикновено тежко главоболие или други белези, които могат да бъдат с предупредителен характер за цереброваскуларна тромбоза.

Ако е налице персистиращо кожно дразнене (напр. персистиращ еритем или пруритус на мястото на приложение), независимо че местата на приложение се сменят според указанията, следва да се прецени дали е необходимо да се преустанови трансдермалното лечение.

Няма установена обща връзка между приложение на ХЗТ и клинична проява на хипертензия. Има съобщения за леко повишение на кръвното налягане при жени провеждащи ХЗТ, но клинично значимо повишение се наблюдава рядко. В същото време, ако в единични случаи на провеждане на ХЗТ се развие продължително състояние на клинично значима хипертензия, би следвало да се прекрати провеждането на това лечение.

При пациенти с увредена чернодробна функция, половите хормони може да бъдат с нарушен метаболизъм. Независимо че при трансдермално приложение се избягва метаболизирането при първо преминаване през черния дроб, при такива пациенти ХЗТ следва да се прилага с повишено внимание.

Рецидивирването на холестатичен иктер или холестатичен пруритус, появили се за първи път по време на бременност или предходно приложение на полови стероидни хормони налага незабавното преустановяване на ХЗТ.

Някои пациентки може да развият нежелана проява на естрогенна стимулация под влияние на ХЗТ, като абнормно маточно кървене.

Честото или персистиращо абнормно маточно кървене по време на лечение е показание за оценка на състоянието на ендометриума.

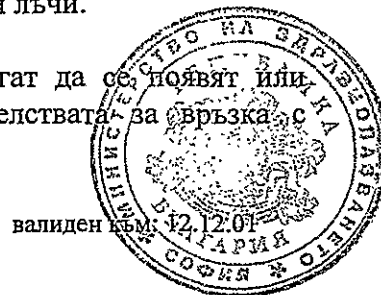
Под влияние на естрогените маточните миоми могат да увеличат размера си. При наблюдаване на подобна реакция лечението следва да бъде преустановено.

Ако по време на лечението се реактивира ендометриоза, препоръчва се то да бъде прекратено.

При поява на съмнения за пролактином, това състояние следва да бъде изключено преди започване на лечението.

В единични случаи се появява хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма при бременност. Жените, които са склонни към хлоазма, по време на ХЗТ следва да избягват излагане на слънце или ултравиолетови лъчи.

Има съобщения, че изложените по-долу състояния могат да се появят или влошат при провеждане на ХЗТ. Макар че доказателствата за връзка с



прилагането на ХЗТ се непълни, жени с подобни състояния, провеждащи ХЗТ трябва да бъдат под непрекъснат контрол.

епилепсия
доброкачествени заболявания на гърдата
астма
мигрена
порфирия
отосклероза
системен лупус еритематозус
хореа минор

4.4.1 Медицински прегледи/консултации

Преди започване или възобновяване на ХЗТ следва да се снемат пълна анамнеза и статус, като водещи са противопоказанията (раздел 4.3) и предупрежденията (раздел 4.4). Това се повтаря периодично. Честотата и характера на тези прегледи трябва да бъде според установените правила за действие, като се адаптират към всяка жена индивидуално, но по принцип следва да включват преглед на тазови органи, включително рутинна цервикална цитология, изследване на корем, гърди и кръвно налягане.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При започване на ХЗТ хормоналната контрацепция следва да се преустанови, а пациентката да бъде посъветвана при нужда да предприема нехормонални противозачатъчни мерки.

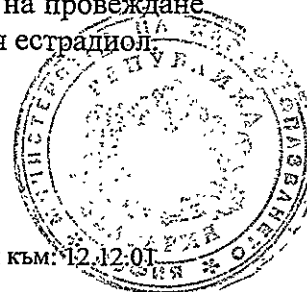
- Взаимодействие с лекарствени продукти

Продължителното лечение с лекарствени продукти, индуктори на чернодробните ензими (напр. някои антиконвулсанти и антимикробни средства) може да увеличи клирънса на половите хормони и да намали клиничната им ефективност. Подобни индуциращи чернодробните ензими свойства са открити при хидантоините, барбитуратите, primidone, carbamazepine и rifampicin, като се подозират и при oxcarbazepine, topiramate, felbamate и griseofulvin. Максимална ензимна индукция не се проявява по-рано от 2-3 седмици, но след това може да се задържи и 4 седмици след прекратяване на лекарствената терапия.

- Взаимодействие с алкохол

Приемането на голямо количество алкохол еднократно по време на провеждане на ХЗТ може да доведе до повишаване в нивата на циркулиращия естрадиол.

- Взаимодействие с лабораторни изследвания



Прилагането на полови стероидни хормони може да окаже влияние върху биохимичните параметри напр. на черния дроб, щитовидната жлеза, надбъбречната и бъбречна функции, плазмените нива на протеините (транспортни) като кортикостероид свързващия глобулин и липид/липопротеинови фракции, параметрите на въглехидратния метаболизъм и параметрите на кръвосъсирването и фибринолизата.

4.6. Бременност и кърмене

ХЗТ не е показана по време на бременност и кърмене.

Обстойните епидемиологични проучвания със стероидни хормони, прилагани за контрацепция и хормонално-заместваща терапия показват, че няма нито риск за вродени дефекти при деца, родени от майки прилагали такива хормони преди бременността, нито от развитието на тератогенни дефекти, когато те са били приемани по невнимание в началото на бременността.

Малки количества полови хормони могат да бъдат екскретирани в кърмата при хора.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваната нежелана реакция е дразнене на кожата в мястото на приложение.

Възможни са и следните нежелани реакции:

- Пикочно-полова система – промени в характера на менструалното кървене, пробивно кървене и зацапване, увеличаване размера на маточни миоми, промяна в количеството на цервикалния секрет.
- Гърди – напрегнатост, увеличаване.
- Стомашно-чревни – гадене, повръщане, стомашна болка, коремна болка, подуване на корема, холестатичен иктер.
- Кожа – хлоазма или мелазма, които могат и да персистират. В отделни случаи може да се развие алергичен контактен дерматит, пост-възпалителен пруритус и генерализиран екзантем.
- Централна нервна система – главоболие, мигрена, замайване.
- Разни – промяна в телесното тегло, влошаване на порфирия, отоци, променено либидо, мускулни крампи.



4.9. Предозиране

При този път на приложение, предозирането е малко вероятно. Предозирането може да причини гадене и повръщане, а при някои жени и кървене при прекъсване на лечението. Няма специфичен антидот. Лечението следва да бъде симптоматично и пластира(ите) трябва да бъдат отстранени.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Загубата на овариална функция, съпроводена с намаленото продуциране на естроген, води до развитието на менопаузален синдром, характеризиращ се с вазомоторно-вегетативни и органични симптоми. Хормонално-заместващата терапия цели преодоляване на тези оплаквания. От всички естествени естрогени, естрадиолът е най-мощният, с най-висок афинитет към естрогенните рецептори.

В чувствителните на естроген таргетни органи, и особено в матка, хипоталамус, хипофиза, влагалище, утроба, гърди, кости (остеокласти) естрадиолът действа подобно на другите стероидни хормони, като регулира транскрипцията на ограничен брой гени. След дифузия през клетъчната мембрана естрадиолът се свързва с висок афинитет към естрогенния рецептор. Следва активиране на комплекса хормон-рецептор от естрадиоловата връзка, при което активираният комплекс се транслоцира в ядрото, където се свързва със специфични ДНК последователности (отговарящи на хормона елементи), което усилва транскрипцията на близко стоящите гени. Пълният брой протеини индуцирани от естрогена не е известен, но се определя на около 50 до 100.

След менопаузата продукцията на естрадиол при жените чувствително намалява. Останалият естрадиол основно се синтезира от прекурсори, продуцирани в кората на надбъбрека, чрез ароматизиране от андростендион и в малка степен – от тестостерон чрез ензима ароматаза, при което съответно от естрон се получава естрадиол. Естрон се конвертира в естрадиол чрез ензима 17-хидроксистероид-дехидрогеназа. И двата ензима се намират в черния дроб, в мастната и мускулна тъкани. Отношението естрадиол/естрон при постменопаузни жени е приблизително 0.2 в сравнение с >1.0 при жени преди менопауза.

Климактеричните смущения могат да бъдат лекувани с хормонално-заместваща терапия като средните трансдермални дози са между 25 и 100 µg естрадиол дневно.

Независимо от начина на приложение, дозите естроген, които са необходими за благоприятно повлияване на менопаузни оплаквания, имат дозо-зависим



стимулиращ ефект върху митозата и пролиферацията на ендометриума. Монотерапията с естроген повишава честотата на ендометриална хиперплазия и с това риска от ендометриален карцином. За да се предотврати ендометриалната хиперплазия се препоръчва последователно приложение на прогестоген в продължение на 10-14 дни при нехистеректомирани жени в постменопауза.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След дермално приложение на Climara естрадиол се абсорбира добре през кожата. Номиналната средна скорост на абсорбция 50 µg/ден, 100 µg/ден е изчислена съответно за прилагане на Climara -50 и Climara -100.

Разпределение

Схемата с прилагане един път седмично на пластири Climara може да се сравни с продължителна венозна инфузия на ниска доза, имаща за цел постигането на равни, стабилни, плато-подобни серумни нива на естрадиол, подобни на тези в ранна/средна фоликуларна фаза през репродуктивния цикъл. При трансдермално приложение се избягват високите флукутиращи нива на естрадиол и метаболитите му в серума, наблюдавани след орална заместителна терапия с естрадиол, като се избягва и натоварването на черния дроб с големи количества естрадиол и метаболитите му поради високата степен на пресистемно метаболизиране на съединението ("ефект на първото преминаване") след орално приложение. По този начин при трансдермално приложение на естрадиол не се наблюдават ефекти върху чернодробния белтъчен синтез.

При схемата на приложение един път седмично на пластири Climara се постигат гладки и постоянни профили на серумните нива на естрадиол и естрон, в границите на желанния диапазон. Абсолютната висока стойност на профила на серумното ниво на естрадиол е пряко пропорционална на площта на пластира. Средните серумни нива на естрадиол в състояние на устойчиво равновесие са приблизително 35 pg/ml (пластир 12.5 cm²) и 70 pg/ml (пластир 25 cm²).

Около 61% от естрадиола се свързва неспецифично със серумния албумин, а около 37% с глобулина свързващ половите хормони (SHBG). Действителният обем на разпределение на естрадиол след еднократно венозно приложение е около 1 L / kg.

Метаболизъм

След трансдермално приложение метаболизирането на естрадиол до естрон и естрадиол конюгати остава във физиологичния диапазон наблюдаван при ранната фоликуларна фаза от репродуктивния жизнен цикъл, което се определя като



отношение на серумните нива на естрадиол/естрон приблизително равно на 1. Избягват се нефизиологично високите нива на естрон в резултат на интензивен метаболизъм "първо преминаване" при орално прилагана хормонално-заместваща терапия, изразяващи се в отношения естрадиол/естрон около 0,1.

Биотрансформацията на трансдермално прилагания естрадиол е същата като тази на ендогенния хормон: Естрадиол се метаболизира основно в черния дроб, но и извънхепатално, напр. в стомашно-чревния тракт, бъбреците, скелетната мускулатура и таргетните органи. Тези процеси включват формирането на естрон, естриол, катехолестрогени и сулфат и глюкоронид конюгати на тези съединения, които всички са чувствително по-малко естрогнни или дори неестрогнни.

Елиминиране

Общият серумен клирънс на естрадиол след еднократно венозно приложение е с висока степен на променливост, в диапазона 10-30 ml/min/kg. Определена част от метаболитите на естрадиол се екскретират в жлъчката и преминават през т.н. ентерохепатална циркулация. Метаболитите на естрадиола се екскретират основно като сулфат и глюкорониди с урината.

Състояния на устойчиво равновесие

След многократно прилагане на едноседмични пластири не се наблюдава акумулиране на естрадиол или естрон. Съответно серумните нива в състояние на устойчиво равновесие и за двете съединения отговарят на тези при еднократно приложение.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При началните проучвания за кожно дразнене, прилагането на пластири Climara води до леко дразнене характерно за механичната травма при сваляне на пластира. При проучвания върху промяна на чувствителността, пластирите Climara не показват потенциал за промяна на дермалната чувствителност.

Обстойно са проучени два компонента от залепващата матрица на пластирите Climara (мономер и полимер), като е установено, че рискът при съответно прилагане на хора би бил нисък. Останалите компоненти на залепващата матрица се приемат по принцип или за безопасни за приложение в хранителни съставки или се приемат за допустими като неактивни съставки за предписване и локално трансдермални продукти.

Гърбът на залепващата част и освобождаващият слой при пластирите Climara също са тествани биологично и се приемат за съвместими с биологични системи.



6. Лекарствена характеристика

6.1. Списък на помощните вещества

Ethyl oleate
Isopropyl myristate
Glycol monolaurate
Acrylate copolymer

6.2. Несъвместимости

не са известни

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Не съхранявайте при температура над 30°C.

Не съхранявайте извън опаковката на пластира. След като свалите защитното фолио, незабавно поставете пластира.

6.5. Вид и състав на опаковката

Защитна опаковка съдържа пластир Climara- с площ 12.5 cm² Climara Forte-25 cm²

Пластирите се състоят от два слоя. От видимата страна към страната, която се залепва за кожата, те са: полупрозрачен полиетиленов филм; резервоар с естрадиол в акрилат адхезивна (залепваща) матрица; защитен слой от пропусклив полиестерен филм се прикрепва към залепващата повърхност и трябва да се свали непосредствено преди употреба. Опаковка съдържа също и десикант.

Опаковка с 4 пластира.

6.6. Инструкции за употреба

Пластира следва да се използва съгласно инструкциите в раздел

4.2. Дозировка и начин на приложение.

Съхранявайте всички медикаменти правилно и ги пазете на място недостъпно за деца.



7. **НОСИТЕЛ НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА**
SCHERING AG
D-13342 Berlin, Germany

8. **ПРОИЗВОДИТЕЛ**
SCHERING GmbH and Co Pr
Dobereinerstrabe 20
D-999427 Weimar, Germany

9. **ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

12.12.01



валиден към: 12.12.01