

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Klimonorm

Климонорм

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка опаковка за един цикъл съдържа 21 (9 жълти и 12 кафяви) обвити таблетки.

Всяка жълта таблетка съдържа:

estradiol valerate 2.00 mg

Всяка кафява таблетка съдържа:

estradiol valerate 2.00 mg

levonorgestrel 0.15 mg

За помощни вещества виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Хормонално заместителна терапия (ХЗТ) при симптоми на естрогенен дефицит при пост- и перименопаузални жени.

Профилактика на остеопороза при постменопаузални жени с повишен риск от бъдещи фрактури, които са показали непоносимост или са противопоказани за лечение с други лекарствени продукти, предназначени за профилактика на остеопороза.

Опитът при лечение на жени над 65 годишна възраст е ограничен.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Klimonorm е продукт за комбинирана циклична ХЗТ.

В продължение на първите 9 дни се приема по една жълта таблетка дневно, след което се продължава с по една кафява таблетка следващите 12 дни.

След като всички таблетки са приемани в продължение на три седмичен курс, следва седем дневен свободен интервал, по време на който се очаква регулярно кървене, подобно на менструално.

След седем дневна пауза се започва опаковката за следващия цикъл, независимо дали кървенето е спряло или все още продължава.

Кога се започва терапия с Klimonorm?

- Ако не е провеждана преди това ХЗТ

Първата таблетка Klimonorm се приема на петия ден след началото на менструалния цикъл, ако пациентката все още има менструация (пременопауза).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-15148/07.12.07	
707/21.11.07	<i>[Signature]</i>



Терапията може да започне по всяко време при пациентки в аменореа или такива с големи интервали между спонтанен мензис. Евентуална бременност трябва да бъде изключена.

- Преминаване от друг лекарствен продукт за ХЗТ

Пациентки, които преминават от продукт за продължителна комбинирана ХЗТ, могат да започнат веднага на следващия ден, след приключване на предходната терапия.

При жени, преминаващи от комбинирана циклична ХЗТ, приемът трябва да започне в деня след свободния от прием на таблетки интервал.

Необходимо е таблетките да бъдат поглъщани цели, за предпочитане вечер, за да се избегнат гастро-интестинални нарушения.

Най-добре е таблетките да се приемат по едно и също време на деня.

Продължителността на терапията е индивидуална за всяка пациентка.

Възрастни

Няма специфична дозировка за пациентки в напреднала възраст.

Деца

Да не се използва при деца.

Пропуснатата таблетка

Ако е пропусната таблетка, необходимо е тя да бъде приета до 12 часа след обичайното време на прима; в противен случай таблетката се пропуска и поредната таблетка се приема на следващия ден. Ако се пропусне таблетка, се увеличава вероятността от поява на пробивно кървене или спотинг.

4.3. Противопоказания

- Рак на гърдата – доказан или suspekten или анамнеза за рак на гърдата
- Известни или suspectни естроген-зависими злокачествени тумори (напр. ендометриален карцином)
- Недиагностицирано генитално кървене
- Нелекувана ендометриална хиперплазия
- Анамнеза за идиопатичен или активен венозен тромбоемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм)
- Активно или скорошно артериално тромбоемболично заболяване (като ангина пекторис, миокарден инфаркт)
- Остро чернодробно заболяване или данни за чернодробно заболяване в миналото до връщане на функционалните чернодробни изследвания в норма
- Известна свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества на Klimonorm
- Порфирия

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

За лечение на постменопаузални симптоми, ХЗТ трябва да бъде започната само за симптоми, които негативно повлияват качеството на живот. Във всички случаи, трябва да се прави внимателна преценка за



рисковете и ползата, поне веднъж годишно и ХЗТ да бъде продължена само ако ползата превъзхожда риска.

Медицински преглед/проследяване

Преди започване или подновяване на ХЗТ трябва да се снесе пълна медицинска и семейна анамнеза. Според това и според противопоказанията и предупрежденията за употреба трябва да се предприеме физикален преглед (включително на таза и гърдите). По време на лечението се препоръчват периодични прегледи, като честотата и същността им се адаптират индивидуално за всяка жена. Жените трябва да бъдат уведомени за какви промени в гърдите трябва да съобщават на своя лекар или медицинска сестра. Трябва да бъдат направени изследвания, включително мамография, в съответствие с настоящите скринингови практики, адаптирани според клиничните нужди на пациентката.

Състояния, изискващи наблюдение

Ако някое от следните състояния е налично, появявало се е вминалото и/или се е обостряло по време на бременност или предходна хормонална терапия, се налага пациентката да бъде наблюдавана. Трябва да се вземе предвид, че тези състояния могат да се повторят или да се влошат по време на лечението с Klimonorm, и особено при:

- Лейомиома (маточни фиброзни тумори) или ендометриоза,
- Анамнеза или рискови фактори за тромбоемболични нарушения (виж по-долу)
- Рискови фактори за естроген-зависими тумори, т.е. 1-ва степен наследственост на рак на гърдата
- Хипертензия
- Чернодробни нарушения (напр. чернодробен аденом)
- Захарен диабет със или без съдови усложнения
- Холелитиаза
- Мигрена или (тежко) главоболие
- Системен лупус еритематодес
- Анамнеза за ендометриална хиперплазия (виж по-долу)
- Епилепсия
- Астма
- Отосклероза

Причини за незабавно прекъсване на терапията:

Терапията трябва да бъде прекъсната в случай, че е открито противопоказание, както и в следните случаи:

- Жълтеница или влошаване на чернодробните функции
- Значително повишаване на кръвното налягане
- Нов пристъп на мигренозен тип главоболие
- Бременност



Ендометриална хиперплазия

Рискът от ендометриална хиперплазия или карцином се увеличава, когато естрогените се приемат самостоятелно за продължителен период от време. Добавянето на прогестоген за най-малко 12 дни на цикъл при не-хистеректомирани жени, значително намалява този риск. През първите месеци на лечение може да се появят пробивно кървене и спотинг. Ако пробивното кървене или спотингът се появи известно време след терапията или продължи след прекъсването и, трябва да бъдат направени изследвания за установяване на причината, включително и ендометриална биопсия, за да се изключи ендометриално малигнено заболяване.

Рак на гърдата

Едно рандомизирано плацебо контролирано проучване Women's Health Initiative Study (WHI) и епидемиологични проучвания включително Million Women Study (MWS) показват увеличен риск от карцином на гърдата при жени, приемащи естроген или комбинация естроген/прогестоген или tibolone за ХЗТ за няколко години (виж раздел 4.8).

При всички ХЗТ продукти в рамките на няколко години на употреба, става явен ексцесивния риск, който се повишава с продължителността на употреба на ХЗТ, но се връща до изходни стойности в рамките на няколко (най-много 5) години след прекратяване на лечението.

В проучването MWS, относителният риск за карцином на гърдата с конюгирани естрогени (CEE) или estradiol (E2) е по-голям, когато се добави прогестин, независимо секвенциално или продължително и независимо от типа на прогестина. Няма доказателства за разлика в риска между различните начини на приложение.

В проучването WHI, лечението с естрогени+прогестини се свързва с карцином на гърдата, които са малко по-големи по размери и с по-голяма честота имат метастази в локалните лимфни възли в сравнение с плацебо.

ХЗТ, особено комбинираната естрогени-прогестини терапия, повишава плътността на мамографските изображения, което може да повлияе неблагоприятно радиологичното откриване на карцинома на гърдата.

Венозен тромбоемболизъм

ХЗТ е свързана с по-голям относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (VTE), като дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм. Резултатите от едно рандомизирано контролирано проучване и епидемиологични проучвания показват два до три пъти по-висок риск за тези, които провеждат ХЗТ в сравнение с тези, които не провеждат такава. При жени, неприлагащи ХЗТ е изчислено, че броят на случаите на VTE, които ще се появят за период от 5 години, е около 3 на 1 000 жени на възраст между 50-59 години.



на 1 000 жени на възраст между 60-69 години. Установено е, че при здрави жени, които използват ХЗТ в продължение на 5 години, броят на допълнителните случаи на ВТЕ ще бъде между 2 и 6 (best estimate = 4) на 1 000 жени на възраст 50-59 години и между 5 и 15 (best estimate = 9) на 1 000 жени на възраст 60-69 години. Появата на такова събитие е вероятна през първата година на ХЗТ отколкото по-късно. Общоприетите рискови фактори за ВТЕ включват лична или семейна анамнеза за това, тежка форма на затлъстяване ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) и системен лупус еритематодес (SLE). Няма общо становище относно вероятната роля на варикозните вени при ВТЕ.

Пациенти с данни за ВТЕ или известни тромбофилични състояния са с повишен риск от ВТЕ. ХЗТ може да допринесе за този риск. Данни от личната или силно насочващи данни от семейната анамнеза за тромбоемболизъм или повтарящи се спонтанни аборти, трябва да се проучат, за да се изключи предразположение към тромбофилия. Докато се направи пълна оценка на тромбофилните фактори или докато се започне лечение с антикоагуланти, провеждането на ХЗТ при такива пациенти трябва да се разглежда като противопоказно. При жени, които вече са на лечение с антикоагуланти, следва внимателно да се преценят ползите и рисковете от провеждане на ХЗТ.

Рискът от ВТЕ може да бъде временно повишен при продължително обездвижване, тежка травма или по-сериозна хирургическа намеса. Както при всички пациенти в следоперативен период, трябва да се обърне сериозно внимание на профилактичните мерки за предпазване от ВТЕ след хирургическата намеса. Когато хирургическа намеса е последвана от продължително обездвижване, особено при коремна или ортопедична операция на долните крайници, трябва да се обмисли временно прекъсване на ХЗТ 4 до 6 седмици преди операцията, ако това е възможно. Терапията не трябва да се подновява докато жената не е напълно раздвижена.

Ако ВТЕ се развие след започване на терапията, приемът трябва да бъде спрял. Пациентките трябва да бъдат информирани, че следва незабавно да уведомят своите лекари, когато забележат потенциални тромбоемболични симптоми (това са болезнено подуване на крака, внезапна болка в гърдите, диспнея).

Исхемична болест на сърцето (ИБС)

Няма данни от рандомизирани контролирани клинични проучвания за благоприятен ефект върху сърдечно-съдовата система при непрекъснатата комбинирани ХЗТ, включваща конюгирани естрогени и медроксипрогестерон ацетат (МРА). Две големи клинични проучвания (WHI и HERS проучване) показват наличието на възможен повишен риск от сърдечно-съдова заболяемост през първата година на употреба и липса на общ благоприятен ефект. Относно други използвани за ХЗТ продукти, има само ограничени данни от рандомизирани контролирани изпитвания, проучващи въздействията при сърдечно-съдова



заболяемост или смъртност. Следователно, не може със сигурност да се каже, че тези резултати се отнасят и за други използвани за ХЗТ продукти.

Инсулт

Едно голямо рандомизирано клинично проучване (WHI-проучване) показва, като вторичен изход, наличие на повишен риск от исхемичен инсулт при здрави жени по време на непрекъсната комбинирана ХЗТ с конюгирани естрогени и МРА. За жени, които не прилагат ХЗТ, е установено, че броят на случаите на инсулт, които ще се появят за период от 5 години е около 3 на 1 000 жени на възраст от 50-59 години и 11 на 1 000 жени на възраст от 60-69 години. Преценено е, че за жени, които използват конюгирани естрогени в продължение на 5 години, броят на допълнителните случаи ще бъде между 0 и 3 (best estimate = 1) на 1 000 потребители на възраст от 50-59 години и между 1 и 9 (best estimate = 4) на 1000 потребители на възраст от 60-69 години. Не е известно доколко повишеният риск може да се отнесе и към други продукти за ХЗТ.

Овариален карцином

В някои епидемиологични проучвания продължителната (не по-малко от 5-10 години) употреба на продукти за ХЗТ, съдържащи само естроген, при хистеректомирани жени, се свързва с повишен риск от овариален карцином. Не е известно дали продължителната употреба на комбинирана ХЗТ е причина за разлика в риска в сравнение с продукти съдържащи само естроген.

Други състояния

Естрогените могат да причинят задържане на течности и следователно пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност трябва да бъдат под наблюдение. Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност трябва внимателно да бъдат наблюдавани, т.к. се очаква да се повиши нивото на циркулиращите лекарствени вещества на Klimonorm.

Жени със съществуваща преди това хипертриглицеридемия трябва да бъдат под контрол по време на заместването на естроген или хормонално заместителна терапия, тъй като има съобщения за единични случаи на значително повишение на плазмените триглицериди, водещо до панкреатит, при лечението с естроген при такова състояние.

Естрогените повишават нивото на тироксин свързващия глобулин (TBG), което води до повишение на общия циркулиращ тиреоиден хормон, определено с йод-свързващ протеин (PBI), нивата на T4 (чрез колона или с радиоимуниен метод) или нивата на T3 (чрез радиоимуниен метод). Усвояването на T3 резин е намалено, което се отразява на повишения TBG. Концентрацията на свободни T4 и свободни



непроменени. Други свързващи протеини могат да повишат нивата си в серума, като кортикоид-свързващ глобулин (CBG), свързващ половия хормон глобулин (SHBG), което води до повишена циркулация съответно на кортикостероидите и половите стероиди. Нивата на свободните или биологично активните хормони са непроменени. Други плазмени протеини могат да повишат стойностите си (ангиотензин/ренин субстрат, алфа-I-антитрипсин, церулоплазмин).

Има повишен риск от заболявания на жлъчния мехур при жени, приемащи естрогени през менопаузата.

В редки случаи са наблюдавани доброкачествени, а в още по-редки злокачествени чернодробни тумори, водещи в изолирани случаи до живото застрашаваща интраабдоминална хеморагия, след приема на хормонални вещества като тези, съдържащи се в Klimonorm. Ако се появят остри болки в горния абдомен, увеличен черен дроб или белези на интраабдоминална хеморагия, трябва да се има в предвид и чернодробен тумор в диференциалната диагноза.

Няма убедителни доказателства за подобрене на познавателната функция. Има известни доказателства от WHI проучването за повишен риск от възможна деменция при жени, които започват да използват непрекъсната комбинирана ХЗТ (CEE и МРА) след 65 годишна възраст. Не е известно дали резултатите се отнасят и за по-млади постменопаузални жени или други продукти за ХЗТ.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

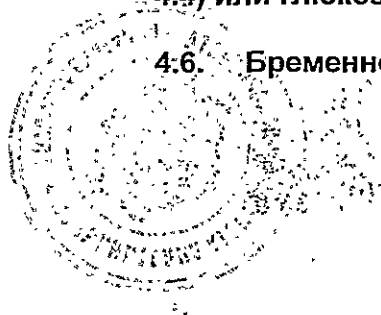
Метаболизмът на естрогените и прогестогените може да бъде ускорен при съпровождащо приложение на съединения, за които е известно, че индуцират метаболизиращите медикаментите ензими, особено цитохром Р450 ензимите. Такива продукти са антиконвулсанти (като phenobarbital, phenytoin, carbamazepine) и анти-инфекциозни продукти (като rifampicin, rifabutin, nevirapine, efavirenz).

Ritonavir и nelfinavir, макар и известни като силни инхибитори, обратно - показват силни индуциращи свойства при едновременно приложение със стероидни хормони. Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum Perforatum*) могат да индуцират метаболизма на естрогените и прогестогените.

В клиничен аспект ускореният метаболизъм на естрогени и прогестогени може да доведе до намален ефект и промени в характеристиките на маточното кървене.

Необходимостта от орални антидиабетни продукти или инсулин може да бъде променена като резултат от ефекта върху глюкозния толеранс. Някои лабораторни тестове, като тестовите за щитовидната жлеза (виж 4.4) или глюкозния толеранс, могат да бъдат повлияни от естрогените.

4.6. Бременност и кърмене



Бременност

Klimopomt не трябва да се използва по време на бременност. Ако се установи бременност по време на лечение с Klimopomt, терапията трябва незабавно да се спре.

Резултатите от повечето епидемиологични проучвания към днешна дата съответстващи на непреднамерена експозиция на плода на комбинации от естрогени с други прогестогени не показват наличие на тератогенен или фетотоксичен ефект.

Кърмене

Klimopomt не е показан за приложение по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е наблюдаван ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани реакции

Следните нежелани реакции, които могат да бъдат свързани с употребата на Klimopomt, са били съобщавани по време на клинични проучвания:

Органна система	Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
НЕРВНА СИСТЕМА	Главоболие	Мигрена, нарушена концентрация, депресивни промени в настроението, замаяност
СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА	Хипертония	тахикардия, варикозни вени, хемороиди
ГАСТРО-ИНТЕСТИНАЛНА СИСТЕМА		Гадене, метеоризъм, абдоминална болка, констипация, диспептични оплаквания
КОЖА		Акне, пруритус
РЕПРОДУКТИВНА СИСТЕМА И ГЪРДИ	Доброкачествена мастопатия	Интерменструално кървене, напрежение/болка в гърдите, мастит, вагинит, промяна във вагиналната секреция, задебеляване на ендометриума, жлезисто-кистична ендометриална хиперплазия, рак на гърдата*
ДИХАТЕЛНА СИСТЕМА		Инфекция на горните дихателни пътища
ОЧИ		Зрителни нарушения



Органна система	Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
ЧЕРЕН ДРОБ И ЖЛЪЧКА		Холангит, холецистит, промени в чернодробните параметри, билирубинемия
ОРГАНИЗМА КАТО ЦЯЛО	Горещи вълни	Алергични реакции, астения
РАЗНИ		Високи нива на кръвната захар, липометаболитни нарушения, едем, промяна в телесното тегло, анемия, тазова болка, тиреоидни възли

***Рак на гърдата**

виж също т. 4.3 Противопоказания и 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба.

Според резултатите от голям брой епидемиологични проучвания и едно рандомизирано плацебо-контролирано клинично изпитване - Women's Health Initiative (Инициатива за женско здраве) (WHI), общият риск от рак на гърдата се повишава с удължаване продължителността на ХЗТ при жени, провеждащи сега или неотдавна ХЗТ.

За ХЗТ само с естроген, оценката на относителния риск (RR) от повторен анализ на оригинални данни от 51 епидемиологични проучвания (при които $>80\%$ от провеждащите ХЗТ са прилагали ХЗТ само с естроген) и от епидемиологичното проучване Million Women Study (Проучване милион жени)(MWS) е близка - съответно 1.35 (95%CI 1.21 – 1.49) и 1.30 (95%CI 1.21 – 1.40).

При комбинирана естроген плюс прогестоген ХЗТ, няколко епидемиологични проучвания съобщават за по-висок общ риск от рак на гърдата в сравнение с прилагането само на естроген.

MWS проучването съобщава, че в сравнение с тези, които никога не са използвали такива продукти, прилагането на различни комбинации естроген-прогестоген ХЗТ е съпроводено с по-висок риск от рак на гърдата (RR = 2.00, 95%CI: 1.88 – 2.12) отколкото при прилагането само на естрогени (RR = 1.30, 95%CI: 1.21 – 1.40) или прилагането на tibolone (RR=1.45; 95%CI 1.25-1.68).

WHI проучването съобщава за оценка на риска от 1.24 (95%CI 1.01 – 1.54) след 5.6 години приложение на естроген-прогестоген комбинирана ХЗТ (CEE + MPA) при всички прилагали в сравнение с плацебо.

Абсолютният риск изчислен на база MWS и WHI е представен по-долу: MWS определят, на база известна средна честота на карцином на гърдата в развитите страни, че:



- При жени, които не прилагат ХЗТ, около 32 от всеки 1 000 ще бъдат с диагностициран рак на гърдата на възраст между 50 и 64 години.
- За 1000 прилагащи сега или доскоро ХЗТ, броят на допълнителните случаи за съответния период ще бъде:
 - За прилагащи заместителна терапия само с естроген между 0 и 3 (best estimate = 1.5) за приложение от 5 години между 3 и 7 (best estimate = 5) за приложение от 10 години.
 - За прилагащи естроген плюс прогестоген комбинирана ХЗТ, между 5 и 7 (best estimate = 6) за приложение от 5 години между 18 и 20 (best estimate = 19) за приложение от 10 години

WHI проучването показва, че след 5.6 години проследяване на жени на възраст между 50 и 79 години, допълнителни 8 случая на инвазивен карцином на гърдата ще бъдат причинени от естроген-прогестоген комбинирана ХЗТ (CEE + MPA) на 10,000 жени-години.

На база изчисления върху резултатите от клиничното проучване, може да се направи следната оценка:

- За 1 000 жени в плацебо-групата
- около 16 случая на инвазивен карцином на гърдата ще бъдат диагностицирани в рамките на 5 години.
- За 1000 жени, които прилагат естроген + прогестоген комбинирана ХЗТ (CEE + MPA), броят на допълнителните случаи ще бъде
- между 0 и 9 (най-добра оценка = 4) за 5 години приложение.

Броят на допълнителните случаи на карцином на гърдата при жени, които прилагат ХЗТ е в широк аспект близък до този на жени, които започват ХЗТ независимо от възрастта в началото на терапията (между 45-65 години) (виж Раздел 4.4).

Ендометриален карцином

При жени с интактна матка рискът от ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином нараства с увеличаване на продължителността на приложение на естрогени самостоятелно. Според данните от епидемиологичните проучвания най-добрата оценка за риска при жени, които не прилагат ХЗТ е около 5 на всеки хиляда, за които се очаква да бъдат с диагностициран ендометриален карцином на възраст между 50 и 65 години. В зависимост от продължителността на лечението и дозата на естрогена, регистрираното повишение на риска от карцином на ендометриума при прилагащи само естроген е 2 до 12 пъти в сравнение с не прилагащите. Добавянето към естрогена на прогестаген силно намалява този повишен риск. Венозен тромбоемболизъм, напр. дълбока венозна тромбоза на крака или тазова венозна тромбоза и белодробен емболизъм, са по-често срещани сред жени, употребяващи ХЗТ, отколкото сред неупотребяващи. За повече информация виж т. 4.3 Противопоказания.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба.



Много рядко са съобщавани случаи на хлоазма, еритема мултиформе, еритема нодозум и хеморагична диатеза при жени, употребяващи ХЗТ.

4.9. Предозиране

Предозирането може да се прояви с гадене и повръщане. Ако предозиране се установи два до три часа след приема и е толкова изявено, че се налага терапия, може да се предприеме стомашен лаваж. Няма специфичен антидот за предозиране и по-нататъшното лечение трябва да е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: прогестогени и естрогени, секвенциални продукти

АТС код: G03F B09

Estradiol valerate

Estradiol valerate е перорално активен естер на 17 β -estradiol. Той има същите генитални и екстрагенитални ефекти, както естествения estradiol, но при перорално приложение притежава по-висока биологична активност. Estradiol, биологично активната форма, се получава след хидролиза на стероиден естер.

Той замества отпадналата естрогенна продукция при менопаузални жени и облекчава менопаузните симптоми. Естрогените предотвратяват загубата на костно вещество след менопауза или овариектомия. Централните му ефекти са по-слаби от тези на синтетичния ethinylestradiol. Дозировките estradiol valerate, съдържащи се в Klimonorm, не инхибират овулацията.

Таргетните органи на estradiol са матка, вулва, влагалище и гърди.

Естрогените стимулират разрастването и кръвообращението на матката. Те имат пролиферативен ефект върху ендометриума.

Пролиферативната доза estradiol valerate е 60 mg/14 дни. В доза от 2 mg дневно този естроген има съвсем слаб ефект върху ендометриума.

Estradiol стимулира секреторните клетки на цервикалния епител и води до пролиферация и втечняване на цервикалния мукус. Естрогените причиняват характерни изменения във влагалището. Estradiol улеснява пролиферацията на влагалищната лигавица. Могат да бъдат демонстрирани увеличаване на кариопикнотичния индекс, както и промени във физико-химичните реакции, напр. pH.

В допълнение към тези ефекти върху женските полови органи, естрогените имат и многобройни екстрагенитални ефекти. Например, естрогенови рецептори са доказани в костите, аортата, коронарните артерии и миокарда.

Естрогените имат вазодилататорен ефект и стимулират циркулацията. Равновесието тромбоксан/простаглицин се повлиява положително от подтискане на образуването на тромбоксан.

В многобройни продължителни проучвания е доказана ефективността на естрогените за профилактика на постменопаузална остеопороза.

Estradiol има чист анти-катаболен ефект. Естрогените активират реналната 1 α -витамин-D хидроксилаза, като по този начин повишават кръвните нива на високо ефективните метаболити на витамин D₃ и



повлияват благоприятно равновесието на калций. Секрецията на калцитонин вероятно се улеснява от действието на естрогена. В последно време се обсъжда дали естрогените инхибират директно действието на паратхормона върху костите.

Естрогените профилактират костната загуба след менопауза или овариектомия. Профилактика на остеопорозата:

Естрогенният дефицит през менопауза се свързва с повишена костна обмяна и намаляване на костна маса. Ефектът на естрогените върху костната минерална плътност е дозо-зависим. Протекцията показва че е ефективна колкото по- продължително е лечението. След спиране на ХЗТ, костната маса се губи в степен подобна на тази на нелекуваните жени. Доказателствата от проучването WHI

и метаанализите на проучванията показват, че настоящата употреба на ХЗТ, самостоятелно или в комбинация с прогестин-давани на здрави жени-намалява риска от остеопоротични фрактури на таза, прешлените и други. ХЗТ може също да профилактира фрактури при жени с ниска костна плътност и /или установена остеопороза, но доказателствата за това са ограничени.

В кожата и други органи и системи се стимулира активността на фибробластите и синтеза на колаген.

Levonorgestrel

Levonorgestrel е биологично активна d-конфигурация на норгестрел и има голяма прогестагенна мощност. Най-важният му прогестационен ефект е секреторната трансформация на ендометриума.

Трансформационната доза при овариектомирани жени, които преди са били лекувани адекватно с естрогени, възлиза на 5 до 6 mg.

Levonorgestrel подтиска секрецията на гонадотропин в аденохипофизата. Дозата за инхибиране на овулацията е 0.06 mg дневно.

В допълнение към прогестационната ефективност, levonorgestrel има относително силно изразени анти-естрогенни и по-слаби андрогенни свойства, които са наблюдавани при гризачи като вирилизация на женските фетуси. Слабият частичен андрогенен ефект при хора може да се обясни със свързване на levonorgestrel с глобулин, свързващ полови хормони (SHBG). В този процес, част от протеин-свързания тестостерон се измества, което води до повишаване на серумните концентрации на свободния, биологично активен тестостерон.

Клинично, частичният андрогенен ефект се наблюдава много рядко.

При жени, които са особено чувствителни към андрогени, не може напълно да се изключи появата на слабо изразени признаци на андрогенизация (напр. акне, загрубяване на гласа).

Анти-естрогенният компонент се проявява със значително намаляване на еластичността на цервикалния мукус и изчезване на феномена на кристализация.

Levonorgestrel притежава термогенен ефект близък до този на прогестерона.



5.2. Фармакокинетични свойства

Estradiol valerate

След перорално приложение estradiol се абсорбира напълно. Разграждането на estradiol valerate на естрадиол и валерова киселина става по време на абсорбцията в тънкочревната мукоза, както и по време на първото преминаване през черния дроб. Образуват се естествен естрадиол и неговите метаболити, естрон и естриол. Валеровата киселина се метаболизира много бързо. След перорално приложение приблизително 3 % от дозата има директна бионаличност под формата на естрадиол. При прием на 2 mg estradiol valerate, в рамките на 30 до 60 минути се достигат високи плазмени нива. Максимални серумни концентрации се достигат след 2 до 3 часа, съотношението естрон-естрадиол е 4 : 1. Полу-животът на циркулиращия естрадиол е приблизително 90 минути. Естрадиоловите метаболити се екскретират главно в урината и само 10% във фекалиите.

Levonorgestrel

След перорално приложение levonorgestrel има пълна бионаличност. Той се абсорбира бързо, максимални серумни концентрации се достигат 1 до 2 часа след поглъщане. Не е установен ефект на първо преминаване. По време на фазата на разпределение полу-животът е 2 часа, а по време на фазата на елиминиране - 24 часа. Плазменият клирънс е 106 ml/h/kg. Малки количества levonorgestrel преминават в кърмата. 93 до 95% от levonorgestrel е свързан с албумина в плазмата и специално със глобулина свързващ половите хормони (SHBG). Levonorgestrel се екскретира под формата на редуцирани и/или хидроксилирани метаболити, главно конюгирани с глюкуронова и сярна киселина. Екскрецията се осъществява по равно в урината и фекалиите.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Estradiol valerate

Estradiol valerate показва само слабо изразена остра и субхронична токсичност. Токсикологичните изследвания при плъхове и кучета не дават индикации за нарушения, свързани с веществото. LD₅₀ след перорално приложение при кучета е била 1 g/kg телесно тегло.

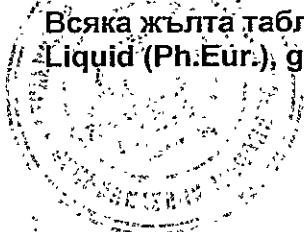
Levonorgestrel

Levonorgestrel притежава съвсем слабо изразена токсичност. LD₅₀ за плъх (мъжки и женски животни) след перорално и подкожно приложение е > 4.0 g levonorgestrel/kg телесно тегло.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Помощни вещества

Всяка жълта таблетка съдържа: lactose monohydrate, sucrose, glucose, Liquid (Ph.Eur.), gelatin, potato starch, talc, magnesium stearate (Ph.Eur.),



magnesium carbonate, calcium carbonate, povidone, macrogol 35 000, carnauba wax, titanium dioxide (dye E 171), iron(III)oxide (dye E 172)

Всяка кафява таблетка съдържа: lactose monohydrate, sucrose, glucose, Liquid (Ph.Eur.), gelatin, potato starch, talc, magnesium stearate (Ph.Eur.), magnesium carbonate, calcium carbonate, povidone, macrogol 35 000, carnauba wax, titanium dioxide (dye E 171), iron(III)oxide, iron oxide hydrate (dye E 172)

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

4 години.

Да не се използва след изтичане срока на годност.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5. Данни за опаковката

Блистерна опаковка от вакуумиран PVC филм (250 µm) и обратна част от алуминиево фолио (20 µm).

Опаковка от 21 (9 жълти и 12 кафяви) обвити таблетки в опаковка за един цикъл (календарна опаковка).

6.6. Препоръки при употреба/боравене

Няма специални инструкции.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

JENAPHARM GmbH & Co. KG a SCHERING group company

Otto-Schott-Str. 15

D-07745 Jena

Germany

8. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Schering GmbH and Co.Pr.Kg.

Dobereiner strabe 20

99427 Weimar,Germany

ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

2004 г.

