

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-1419 21.01.08
Одобрено:	9/ 04.12.07

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Klimodien
Климодиен

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка обвита таблетка съдържа: estradiol valerate 2.0 mg и dienogest 2.0 mg.
За помощни вещества виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки
Светло розови, лъскави, кръгли

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Хормонално-заместителна терапия при симптоми на естрогенна недостатъчност при постменопаузални жени, които са повече от една година след менопауза, и при които матката не е отстранена.

Опитът с лечение на жени на възраст над 65 години е ограничен.

4.2. Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Взема се по една таблетка дневно. Един лечебен цикъл включва 28 дни приложение. Лечението е непрекъснато, което означава, че следващата опаковка се започва веднага без прекъсване. Обвитите таблетки се приемат цели с малко течност.

При жени, които не провеждат хормонално-заместителна терапия, или при жени, които преминават от продукт за продължителна комбинирана хормонално заместителна терапия, новото лечение може да започне в произволно избран ден.

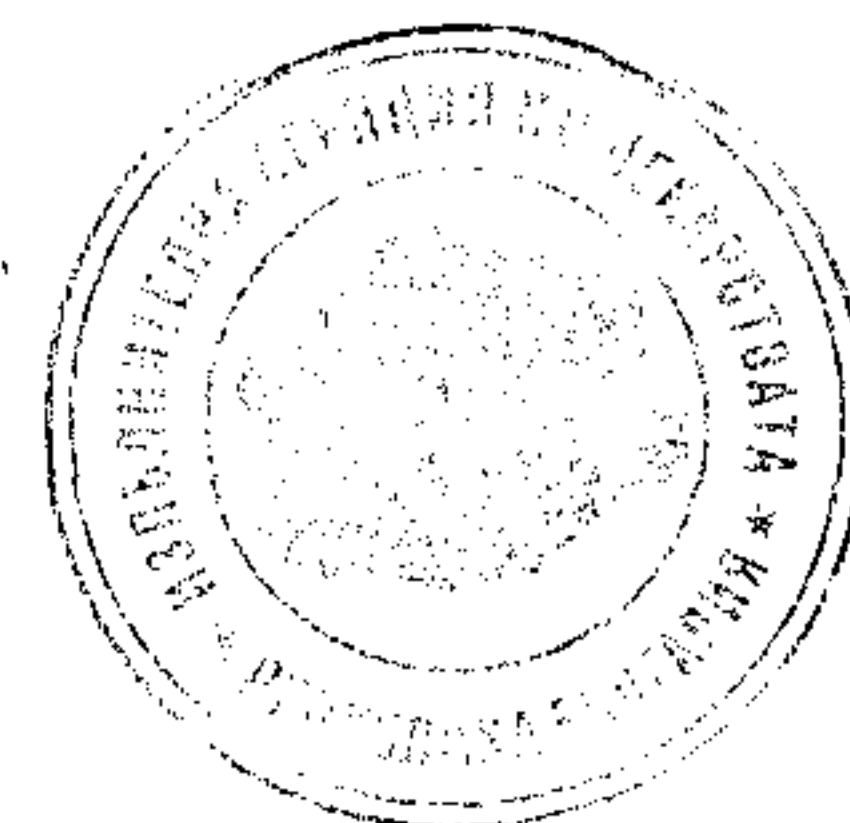
При жени, които преминават от схема на циклична хормонално-заместителна терапия, новото лечение следва да започне в деня последващ приключването на предната схема.

Препоръчва се таблетките да се вземат по едно и също време всеки ден.

При пропускане на таблетка:

В случай, че се пропусне прием на таблетка, тя трябва да бъде приета колкото е възможно по-скоро. Ако са минали повече от 24 часа, не трябва да се приема допълнителна таблетка. Ако се пропуснат няколко таблетки, може да се появи кървене.

За започване и продължаване на лечението при постменопаузални симптоми, трябва да се прилага най-ниската ефективна доза, за най-кратка продължителност (виж раздел 4.4).



4.3. Противопоказания

- Рак на гърдата - доказан или suspekten, или анамнеза за рак на гърдата
- Известни или suspectни естроген-зависими злокачествени тумори (рак на ендометриума)
- Недиагностицирано генитално кървене
- Нелекувана хиперплазия на ендометриума
- Анамнеза за идиопатичен или потвърден активен венозен тромбемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм)
- Активна артериална тромбемболия или наскоро прекаран епизод на такава (стенокардия, миокарден инфаркт)
- Остро или хронично чернодробно заболяване или анамнеза за чернодробно заболяване, при положение, че чернодробните лабораторни проби не са в норма
- Анамнестични данни за повишена чувствителност към активните съставки или някое от помощните вещества
- Порфирия

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За лечение на постменопаузални симптоми, ХЗТ трябва да бъде започната само при 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 прегледи/проследяване

Преди започване или подновяване на хормонално-заместителна терапия, трябва да се снесе пълна индивидуална и фамилна анамнеза. При физикалния преглед (включително таз и гърди), трябва да се имат пред вид противопоказанията и предупрежденията за приложение. По време на лечението се препоръчва извършването на периодични прегледи, като честотата и вида им следва да се определят индивидуално.

Жените трябва да бъдат съветвани какви промени в гърдите трябва да бъдат съобщавани на техния лекар или сестра. Изследвания, включително мамография, трябва да се провеждат в съответствие с общоприетите правила на скрининг, съобразени с нуждите на индивида.

Състояния които налагат проследяване

- Ако се открие някое от описаните по-долу състояния, или има данни, че те са били регистрирани преди това и/или са се влошавали по време на бременност или предхождаща хормонално-заместителна терапия, следва пациентката стриктно да се наблюдава. Трябва да се има пред вид, че тези състояния могат в редки случаи да се появят отново или да се влошат при лечение с Klimodien:

- Лейомиома (фиброми на матката) или ендометриоза
- Анамнестични данни или рискови фактори за тромбемболични нарушения (виж по-долу)
- Анамнестични данни за повишен риск от естроген-зависими тумори напр. първа степен наследственост за рак на гърдата
- Хипертония



- Чернодробни увреждания (чернодробен аденом)
- Захарен диабет без или със засягане на съдовете
- Холелитиаза
- Мигрена или (тежко) главоболие
- Системен лупус еритематодес
- Анамнеза за хиперплазия на ендометриума (виж по-долу)
- Епилепсия
- Астма
- Отосклероза

Причини за незабавно прекратяване на терапията: Терапията следва да се прекрати в случай ,че се открие контраиндикация и в следните ситуации:

- Жълтеница или влошаване на чернодробната функция
- Значително покачване на кръвното налягане
- Поява за пръв път на мигренозен тип главоболие
- Бременност

Хиперплазия на ендометриума

- При жени с интактна матка рискът от ендометриална хиперплазия и карцином се увеличава, когато естрогените се прилагат самостоятелно за продължително време (виж раздел 4.8). Добавянето на прогестоген за поне 12 дни на всеки цикъл при нехистеректомирани жени значително намалява този риск.
- През първите месеци на лечение може да се появят пробивно кървене и зацапване. Ако пробивното кървене и зацапването се появяват след известно време в хода на терапията или продължават след прекратяване на терапията, причината трябва да се изследва, което може да включва ендометриална биопсия за изключване на злокачествен процес.

Карцином на гърдата

Едно рандомизирано плацебо- контролирано проучване Women's Health Initiative Study (WHI), 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 видим допълнителният риск, който се повишава с продължителността на употреба на ХЗТ, но се връща до изходни стойности в рамките на няколко (най-много пет) 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 прогестоген, независимо циклично или непрекъснато и независимо от типа на прогестогена. Няма доказателства за разлика в риска между различните начини на приложение.

В проучването WHI, продължителното комбинирано лечение с конюгирани конски + медроксипрогестеронацетатацетат (CEE +MPA) се свързва с карциноми 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-прогестогени терапия, повишава плътността на мамографските изображения, което може да повлияе неблагоприятно радиологичното откриване на карцинома на гърдата.

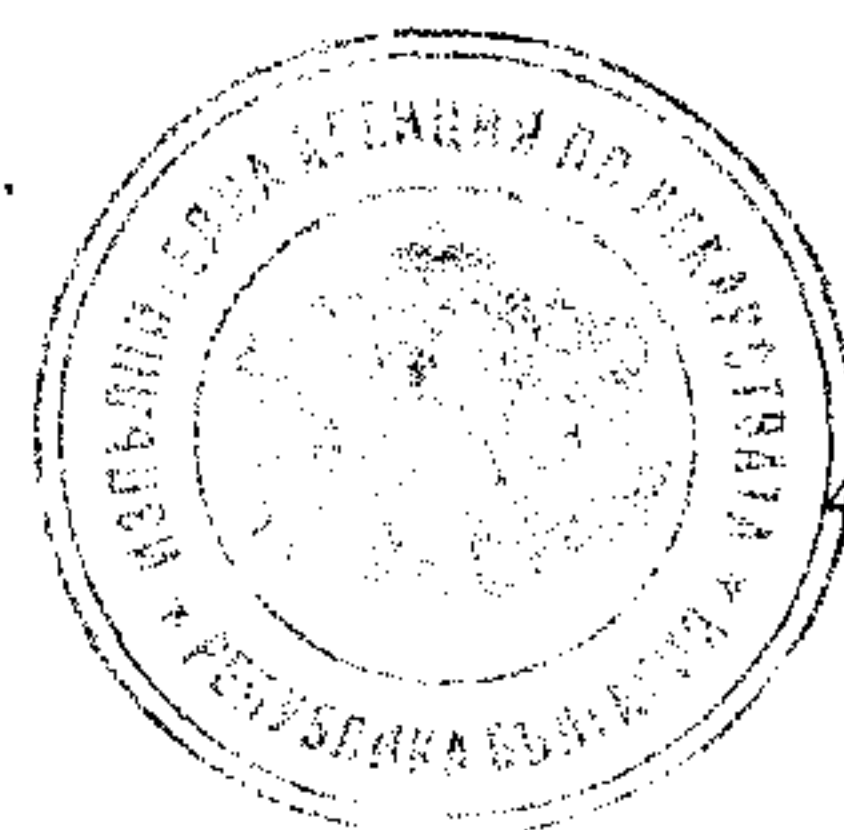
Венозен тромбоемболизъм

- ХЗТ е свързана с относително по-висок риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Едно рандомизирано контролирано проучване и епидемиологични проучвания показват два до три пъти по-висок риск при прилагането в сравнение с тези, които не го прилагат. При неизползваща терапия е изчислено, че броят на случаите на ВТЕ, които ще се появят за пет годишен период е около 3 на 1000 жени на възраст 50-59 и 8 на 1000 жени на възраст 60-69 години. Изчислено е че при здрави жени, които прилагат ХЗТ за 5 години, броят на допълнителните случаи ВТЕ за 5 годишен период ще бъде между 2 и 6 (средно=4) на 1000 жени на възраст 50-59 и между 5 и 15 (средно=9) на 1000 жени на възраст 60-69 години. Появата на подобен епизод е по-вероятна през първата година на ХЗТ отколкото по-късно.
- Общоприетите рискови фактори за ВТЕ включват анамнестични данни (собствена или фамилна анамнеза) за затлъстяване (Индекс на телесна маса $> 30 \text{ kg/m}^2$) и системен лупус еритематозес (СЛЕ). Няма консенсус относно ролята на варикозните вени по отношение на ВТЕ.
- Пациентки с анамнестични данни за ВТЕ или известни тромбоемболни състояния имат повишен риск от ВТЕ. ХЗТ може да увеличи този риск.

Лична или фамилна анамнеза за тромбоемболизъм или рекурентни спонтанни аборти трябва да бъдат изследвани, за да се изключи предиспозиция към тромбоемболизъм. Употребата на ХЗТ при такива пациенти трябва да се счита за контраиндицирана, докато не се направи пълна оценка на тромбоемболните фактори или не се започне антикоагулантно лечение. Жените, които вече са на антикоагулантно лечение, налагат внимателна преценка на съотношението риск/полза от прилагане на ХЗТ.

Рискът от ВТЕ може да бъде временно повишен при продължително обездвижване, големи травми или хирургични интервенции. Както при всички пациентки в следоперативен период, сериозно внимание следва да се обърне на профилактичните мерки за предотвратяване на ВТЕ. Когато след елективно хирургично лечение се очаква продължително обездвижване, особено при коремни и ортопедични операции на долен крайник, следва да се прецени доколко е целесъобразно ХЗТ да бъде временно прекратена четири до шест седмици по-рано, ако това е възможно. Лечението не трябва да се възобновява докато жената не се раздвижи напълно.

Ако след започване на лечението се развие ВТЕ или има подозрения в тази посока, лечението следва да бъде преустановено. Пациентките следва да бъдат инструктирани незабавно да се консултират със своя лекар, ако забележат появата на потенциални симптоми на тромбоемболия (напр. болезнено подуване на крака, внезапна болка в гърдите, задух).



ИБС

Няма доказателства от рандомизирани контролирани проучвания за сърдечно-съдови ползи от продължително комбиниране на конюгирани естрогени и медроксипрогестеронацетатацетат.

Две големи клинични проучвания (WHI и HERS i.e.Heart and Estrogen/progestin Replacement study) са показали възможен повишен риск от сърдечно-съдова заболяемост през първата година на употреба и липса на полза като цяло. За другите продукти за ХЗТ има само ограничени данни от рандомизирани, контролирани проучвания, оценяващи ефектите върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Затова не е сигурно дали тези находки засягат другите продукти за ХЗТ.

Инсулт

Едно голямо рандомизирано клинично проучване (проучването WHI) е открило като вторичен резултат повишен риск от исхемичен инсулт при здрави жени по време на продължително лечение с комбинирани конюгирани естрогени и медроксипрогестеронацетатацетат. При жени, които не използват ХЗТ, е изчислено, че броят на случаите с инсулт, които се проявяват за 5-годишен период е около 3 на 1000 жени на възраст 50-59 и 11 на 1000 жени на възраст 60-69 години.

Изчислено е, че при жените, които употребяват конюгирани естрогени и медроксипрогестеронацетат за 5 години, броят на допълнителните случаи ще е между 0 и 3 (средно 1) на 1000 пациента на възраст между 50-59 години и между 1 и 9 години (средно 4) на 1000 пациента на възраст между 60-69 години. Не е известно дали повишеният риск се отнася за други ХЗТ продукти.

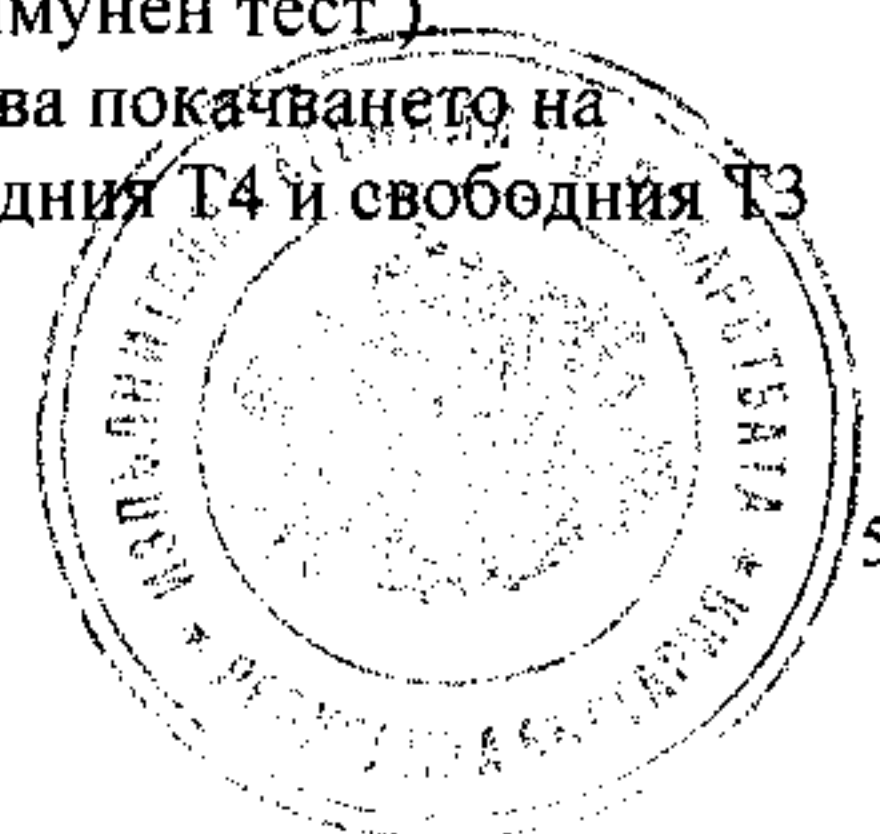
Рак на яйчника

Според някои епидемиологични проучвания дългогодишната употреба (поне 5-10 години) на самостоятелна терапия с естрогени за ХЗТ при хистеректомирани жени е асоциирана с повишен риск от рак на яйчника. Не е сигурно дали дългогодишната употреба на комбинирана ХЗТ води до различен риск в сравнение със самостоятелната естрогенна терапия.

Други състояния

- Естрогените могат да предизвикат задръжка на течности и поради това пациентки със сърдечна или бъбречна дисфункция трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение. Пациентки с терминална бъбречна недостатъчност трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение, тъй като се очаква повишаване концентрацията в кръвта на лекарствените вещества на Klimodien.
- При лечение на жени с доказана хипертриглицеридемия те трябва да бъдат наблюдавани внимателно при приложение на естрогенна или хормоно-заместителна терапия, тъй като са наблюдавани редки случаи на силно повишаване на плазмените триглицериди, водещо до панкреатит.

Естрогените повишават тироксин свързващия глобулин (TBG) и така водят до повишаване на циркулиращия общ тиреоиден хормон, измерен чрез протеин – свързания йод (PBI), нивата на T4(чрез колона или радиоимунен тест) или T3 (радиоимунен тест). Поемането на T3 от смола (resin uptake) е намалено, което отразява покачването на тироксин свързващия глобулин (TBG). Концентрациите на свободния T4 и свободния T3



не се променят. Серумните нива на някои други свързващи протеини могат да бъдат повишени, например кортикоид свързващия глобулин (CBG), секс хормон свързващия глобулин (SHBG), които водят до повишаване на циркулиращите кортикостероиди и полови хормони съответно. Концентрацията на свободните или биологично активни хормони не се променя. Други плазмени протеини също могат да бъдат повишени (ангиотензиноген/ренин субстрат, алфа 1антитрипсин, церулоплазмин)

- Няма убедителни доказателства за подобряване на когнитивната функция. Има някои доказателства от проучването WHI за повишен риск от възможна деменция при жени,които след 65 годишна възраст са започнали да приемат продължително комбинирани конюгирани естрогени и медроксипрогестеронацетат . Не е известно дали тези находки се отнасят за по-млади жени в постменопауза или за други продукти за ХЗТ.

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

- Взаимодействие с лекарствени продукти

Метаболизмът на estrogen и dienogest може да бъде повишен при едновременна употреба на субстанции, които са индуктори на чернодробните ензими, по-специално на ензимите от системата на цитохром P450. Такива са антиконвулсантите (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозните продукти (рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц). Ритонавир и Нелфинавир, въпреки че са известни като мощни инхибитори, показват индуциращи свойства когато се използват заедно със стероидни хормони. Растителни продукти съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат да индуцират метаболизма на estrogen и dienogest. Клинично повишеният метаболизъм може да доведе до намален ефект и промени в характеристиката на маточно кървене.

4.6. Бременност и кърмене

Klimodien не е показан по време на бременност. Ако в хода на лечение с Klimodien възникне бременност, лечението незабавно следва да се преустанови. Няма клинични данни за излагане на Klimodien по време на бременност. Проучванията върху животни не показват репродуктивна токсичност (виж 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Резултатите от повечето епидемиологични проучвания до момента валидни за случайна фетална експозиция на комбинация от естрогени и други прогестогени не показват данни за тератогенен или фетотоксичен ефект.

Klimodien не е показан по време на кърмене.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността да се шофира или работи с машини.

4.8. Нежелани реакции



Тежките нежелани лекарствени реакции свързани с прилагането на хормонално-заместителна терапия са споменати и в раздела "Специални предупреждения и предпазни мерки при приложение".

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на клинични изпитвания с не по-малко от шест цикъла на прилагане на Klimodien при 1834 жени са спонтанно кървене (24 %) и повишена чувствителност/болка в гърдите (13 %).

Система	Чести нежелани лекарствени реакции > 1/100, < 1/10	Нечести нежелани лекарствени реакции >1/1000, < 1/100	Редки нежелани лекарствени реакции > 1/10000, < 1/1000
Нервна система	Главоболие, мигрена, световъртеж/уморяемост, тревожност, депресивно състояние	Безсъние, нервност	Депресия, зрителни нарушения
Сърдечно-съдова система	Хипертензия/влошаване на налична хипертензия	Тромбофлебит, венозна тромбоза, болка по вените, болка в долен крайник	Палпитации
Стомашно-чревна система	Гадене, коремна болка, диария, повишени стойности на гама ГТ	запек, подуване на корема, гастрит	Диспепсия, нарушения в чернодробните ензими
Кожа и придатъци		Обилно потене, екзантем, екзема, акнеiformен дерматит, косопад	
Репродуктивна система и гърда	Нарастване дебелината на ендометриума, вулвовагинит, увеличение на гърдите	промени във вагиналната секреция, фиброкистоза на гърдата	Увеличение на размера на маточни миоми, гъбични инфекции
Организма като цяло	Топли вълни	Реакции на свръхчувствителност	
Разни	Променени в телесното тегло, кандидоза	Отоци по краката, променени кръвни липиди, повишени стойности на кръвна захар, променено либидо, мускулни крампи, анемия	Повишен апетит

Според доказателствата от голям брой епидемиологични проучвания и от едно рандомизирано, плацебо контролирано проучване, the Women's Health Initiative (WHI), цялостният риск от рак на гърдата се увеличава с нарастване продължителността на употреба на ХЗТ при жени, които използват или доскоро са използвали ХЗТ.

За самостоятелната естроген – заместителна терапия, изчисленията на



относителния риск (RR) от повторния анализ на оригиналните данни от 51 епидемиологични проучвания (при които > 80% от употребата на ХЗТ е била само естроген-заместителна терапия) и от епидемиологичното проучване Million Women Study (MWS) са подобни, съответно 1.35 (95% CI 1.21-1.49) и 1.30 (95% CI 1.21-1.40). За естроген плюс прогестоген комбинираната ХЗТ терапия няколко епидемиологични проучвания докладват като цяло по-висок риск за рак на гърдата в сравнение със самостоятелно приложение на естрогени.

Проучването MWS открива, че в сравнение с жени, които никога не са използвали ХЗТ, употребата на различни типове естроген-прогестоген комбинирана ХЗТ се свързва с по-висок риск от рак на гърдата

(RR=2.00, 95% CI 1.88-2.12) в сравнение със самостоятелно приложение на естрогени (RR=1.30, 95% CI 1.21-1.40) или употреба на tibolone (RR=1.45, 95% CI 1.25-1.68)

Проучването WHI докладва изчислен риск от 1.24 (95% CI 1.01-1.54)

след 5.6 години на употреба на естроген-прогестоген комбинирана ХЗТ (CEE+MPA) при всички използващи в сравнение с плацебо.

Абсолютният риск изчислен от MWS и WHI е представен по-долу.

Според известната средна честота на рак на гърдата в развитите страни проучването MWS оценява че:

- При жени неупотребяващи ХЗТ, около 32 на всеки 1000 се очаква да имат карцином на гърдата, диагностициран във възрастта между 50 и 64 години.
- На 1000 жени с настояща или скорошна употреба на ХЗТ, броят на допълнителните случаи за съответния период ще бъде

- При употребяващите само естроген-заместителна терапия

Между 0 и 3 (средно 1.5) за 5 години употреба

Между 3 и 7 (средно 5) за 10 години употреба

- При употребяващите естроген плюс прогестоген комбинирана ХЗТ

Между 5 и 7 (средно 6) за 5 години употреба

Между 18 и 20 (средно 19) за 10 години употреба

Проучването WHI показва че след 5.6 години на проследяване на жени на възраст между 50 и 79 години, допълнително 8 случая на инвазивен рак на гърдата ще се дължат на естроген-прогестоген комбинираната ХЗТ (CEE+MPA) на 10 000 жени годишно.

Според изчисленията от данните от проучването е пресметнато че:

- На 1000 жени в плацебо групата около 16 случая на инвазивен рак на гърдата ще бъдат диагностицирани за 5 години.
- на 1000 жени, които са използвали естроген-прогестоген комбинираната ХЗТ (CEE+MPA) броят на допълнителните случаи ще бъде между 0 и 9 (средно 4) за 5 години употреба.

Броят на допълнителните случаи на карцином на гърдата от ХЗТ е много подобен при жени, които са започнали ХЗТ, независимо от възрастта на започване на употребата (между 45-65 години) виж раздел 4.4.

Ендометриален карцином

При жени с интактна матка, рискът от ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином се увеличава с увеличаване продължителността на самостоятелната употреба



на естрогени. Според данните от епидемиологичните проучвания, средният риск от карцином на ендометриума , при жени неупотребяващи ХЗТ е 5 на 1000, диагностициран на възраст между 50-65 години.

В зависимост от продължителността на лечение и естрогенната доза, докладваният повишен риск от ендометриален карцином сред използващите самостоятелно естрогенна терапия (без добавен прогестоген) варира от 2 до 12 в сравнение с неизползващите. Допълването на прогестоген към самостоятелната терапия с естрогени значително намалява този повишен риск.

Във връзка с проведено лечение с естроген/прогестоген се съобщават и други нежелани реакции:

- Доброкачествени и злокачествени естроген-зависими неоплазми, ендометриален карцином
- Венозен тромбемболизъм, т.е. венозна тромбоза на дълбоките вени на крайниците или таза и белодробен емболизъм, който е по-чест при прилагащите ХЗТ отколкото при не прилагащите такова лечение. За допълнителна информация виж раздел 4.3 Противопоказания и 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при приложение.
- Инфаркт на миокарда и инсулт
- Заболяване на жлъчния мехур
- Кожни и подкожни нарушения: хлоазма, еритема мултиформе еритема нодозум, и съдова пурпура.
- Възможна деменция (виж раздел 4.4)

4.9. Предозиране

Проучванията върху острата токсичност показват, че дори при инцидентен прием на доза многократно надвишаваща терапевтичната, не се очакват прояви на остра токсичност. Предозирането може да предизвика гадене и повръщане, а при някои жени и кървене след прекратяване на лечението. Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: прогестогени и естрогени, фиксирана комбинация,
АТС код: G03F A

Estradiol valerate: Лекарственото вещество, синтетичен 17 β Естрадиол, който е химично и биологично идентичен с ендогенния човешки естрадиол. Той се явява заместител при липса на естрогенна продукция у жени след менопауза и премахва симптомите, характерни за менопауза.



Dienogest: Dienogest е нортестостероново производно, с афинитет *in vitro* към рецепторите на прогестоген 10-30 пъти по-слаб от останалите синтетични прогестогени. Данните от проучванията *in vivo* върху животни показват силна прогестационна активност. Dienogest няма значима андрогенна, минералкортикоидна или глюкокортикоидна активност *in vivo*.

Тъй като естрогените стимулират нарастването на ендометриума, самостоятелното му прилагане повишава риска от ендометриална хиперплазия и рак. Добавянето на прогестоген намалява, но не елиминира естроген индуцирания риск от хиперплазия на ендометриума при нехистеректомирани жени.

Информация от клинично проучване

- Облекчаване на симптомите на естрогенен дефицит и тенденция към кървене
- Облекчаване на менопаузалните симптоми е постигнато през първите няколко седмици на лечение
- Аменорея се открива при 83-86% от жените през първите 10-12 месеца на лечение. Пробивно кървене и/или зацапване се появяват при 28-33% от жените през първите три месеца на лечение и 14-17% през 10-12 месеца на лечение.

5.2. Фармакокинетичен свойства

- Estradiol valerate

След перорално приложение estradiol valerate се абсорбира напълно. Разцепването на естрадиол и валеровата киселина става при абсорбирането в чревната лигавица или при първото преминаване през черния дроб.

От тук се получават естествен естрадиол и неговите метаболити естрон и естриол. Валерианова киселина се метаболизира много бързо. След перорално приложение около 3-6% от дозата е директно бионалична като естрадиол.

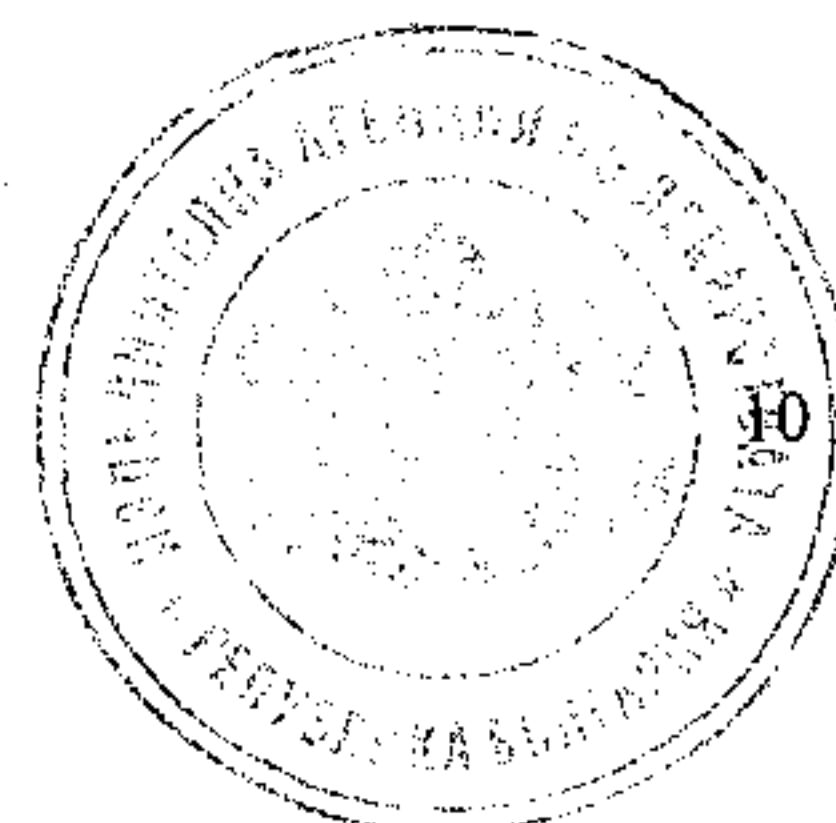
При прилагането на 2 mg estradiol valerate високи плазмени нива се достигат за 30-60 минути. Максимална серумна концентрация се достига след 2-10 часа, като отношението естрон-естрадиол е 4:1.

Плазмения елиминационен полуживот на циркулиращия естрадиол е около 90 минути. Метаболитите се екскретират най-вече с урината и само около 10% се екскретират с изпражненията.

След многократно ежедневно приложение на Klimodien средните стационарни концентрации на естрадиол са около 61 pg/ml. C_{max} е 105 pg/ml, а минималното ниво е 51 pg/ml.

- Dienogest

Dienogest се абсорбира бързо и почти напълно, при абсолютна бионаличност над 90 %.



Максимални плазмени концентрации след перорално приложение се достигат след 1-2 часа.

След повторен еднократен прием на Klimodien средните стационарни концентрации на Dienogest са около 26 ng/ml. C_{max} е 66 ng/ml и минималното ниво е 11 ng/ml.

Dienogest се свързва приблизително в 90% с протеините. Не се свързва със специфични транспортни протеини като SHBG (глобулин свързващ половите хормони) и CBG (глобулин свързващ кортикостероидите).

Плазмения елиминационен полуживот е между 6.5 и 12 часа. Така dienogest се акумулира много слабо след 3 лечебни цикъла (фактор на акумулиране основан на $AUC_{(0-24h)} = 1.3$). Общият клирънс (Cl/F) на dienogest след перорално приложение на Klimodien при жени след менопауза е около 3.2 l/h.

Приблизително 86% от приложената доза се елиминира до 6 часа след приема, а приблизително 60% до 24 часа. Фармакокинетиката на dienogest е пропорционална на дозата в дозовия диапазон 1 - 8 mg. След многократно ежедневно приложение на Klimodien стационарната концентрация на dienogest се постига след третото приложение, при средна концентрация около 26 ng/ml. Фармакокинетиката на dienogest при многократно приложение на Klimodien може да бъде прогнозирана на основа фармакокинетиката при еднократна доза.

Dienogest се метаболизира предимно чрез хидроксилиране и конюгация, най-често с формирането на ендокринологично неактивни метаболити. Тези метаболити много бързо се елиминират от плазмата и поради това в плазмата при хора не се наблюдават съществени метаболити освен непроменен dienogest.

Няма фармакокинетична информация за Klimodien при пациентки с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

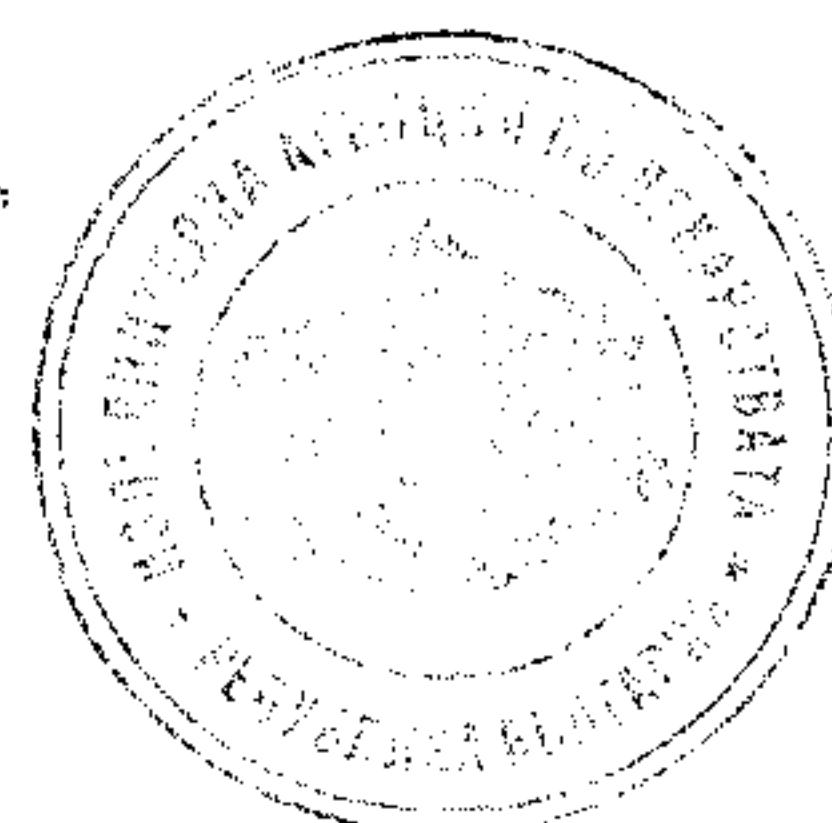
5.3. Предклинични данни за безопасност

Estradiol: Токсичният профил на estradiol е добре известен. Не съществуват предклинични данни, в допълнение към вече изнесените в другите раздели на Кратката характеристика на продукта, които биха били важни за предписващия.

Dienogest: Предклиничните данни не разкриват специфична опасност за хора. Това показват проучванията за фармакологична безопасност, токсичност при еднократна доза, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност, репродуктивна токсичност и карциногенен потенциал. Предклиничните данни не показват специфична опасност за хора извън информацията, включена в останалите раздели на Кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества



Сърцевина: лактозен монохидрат, царевично нишесте, царевично нишесте прежелатинизирано, повидон, магнезиев стеарат.

Обвивка: сукрозатечна глюкоза, калциев карбонат, повидон, макрогол 35000, пчелен восък, титаниев диоксид E171, железен диоксид червен E172.

6.2. Несъвместимости

Няма данни

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Няма.

6.5. Вид и описание на опаковката

Блистърна опаковка (PVC/алуминий) съдържаща 28 обвити таблетки.

Доставят се в картонена опаковка с 28 или 3 x 28 обвити таблетки

6.6. Инструкции за употреба

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Schering AG
Muellerstrasse 178,
D-13342 Berlin, Germany

8. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Schering AG
Muellerstrasse 178,
D-13342 Berlin, Germany

Schering GmbH und Co. Productions KG, Dobereinerstr.20,
99427 Weimar, Germany

9. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

26.03.2004

