

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>1-4735</u> , <u>24.04.09</u>
Състав: <u>31 / 10.02.09</u>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КЛИМЕН

2 mg / 1 mg обвити таблетки
естрадиолов валерат / ципротеронов ацетат

CLIMEN

2 mg / 1 mg coated tablets
Estradiol valerate / Cyproterone acetate

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка бяла обвита таблетка съдържа естрадиолов валерат 2 mg, а всяка розова обвита таблетка съдържа естрадиолов валерат 2 mg и ципротеронов ацетат 1 mg.

Помощни вещества: лактоза монохидрат, захароза и др.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хормоно-заместителна терапия (ХЗТ) при климактерични оплаквания, промени по кожата и уrogenиталния тракт, подтиснато настроение по време на климактериума, хормонална недостатъчност, дължаща се на естествена менопауза или хипогонадизъм при кастрация или първична овариална недостатъчност при жени с интактна матка.

Профилактика на постменопаузална остеопороза.

Контрол на арегулярно месечно кървене.

Първична и вторична аменорея.

4.2 Дозировка и начин на приложение

- Как се започва приемът на Климен

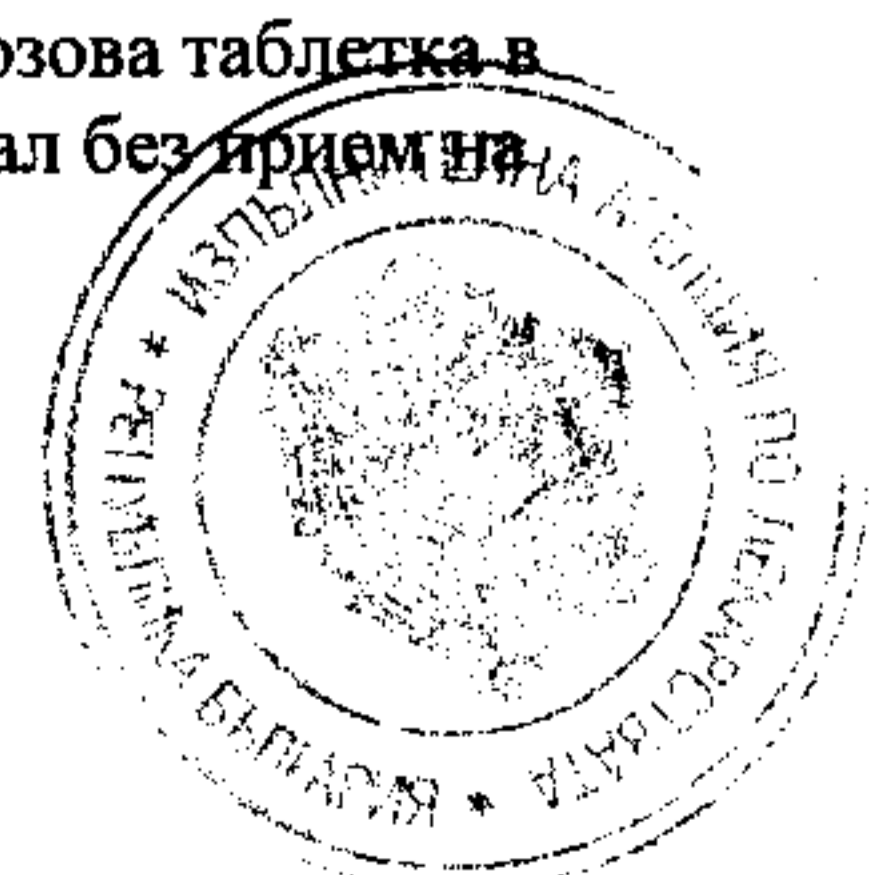
В случай, че пациентката има менструация, лечението трябва да започне на 5-ят ден от цикъла (1-ят ден на кървене = на 1 ден на цикъла).

При пациентки с аменорея или нередовен цикъл или при пациентки в постменопауза, лечението може да започне по всяко време. Важно е преди началото на терапията да се изключи бременност (вж. 4.6 Бременност и кърмене).

- Дозировка

В продължение на 11 дни се приема по 1 бяла таблетка дневно, последвана от 1 розова таблетка в останалите 10 дни. След горния цикъл, който трае 21 дни, следва 7 дневен интервал без прием на таблетки.

- Начин на употреба



Всяка опаковка Климен покрива 21 дневен лечебен цикъл. Започването на следващата опаковка трябва да става след 7 дневния интервал без прием на таблетки, на същия ден от седмицата, на който е започната и предишната опаковка.

Таблетките се преглъщат цели с малко течност.

Таблетките трябва да бъдат приемани по възможност по едно и също време на деня.

- Пропускане на таблетка

В случай че пациентката забрави да вземе таблетката в обичайното време, трябва да я вземе възможно най-скоро. Ако са минали повече от 24 часа, не е необходимо да се взема допълнителна таблетка. Ако са пропуснати повече таблетки, може да се появи кървене.

Обичайно кървене се появява през 7 дневния интервал без прием на таблетки, няколко дни след като е приета последната таблетка.

4.3 Противопоказания

Хормоно-заместителната терапия (ХЗТ) не трябва да се започва в нито един от изброените по-долу случаи. Лечението се прекратява незабавно ако настъпи някое от тези състояния.

- Бременност и кърмене;
- Вагинално кървене с неясен произход;
- Диагностициран рак на гърдата или съмнение за такъв;
- Преканцерози и малигнени заболявания или съмнение за такива, в случай че са хормонално-зависими;
- Доброкачествени или злокачествени чернодробни тумори или анамнеза за такива;
- Тежко чернодробно заболяване;
- Остра артериална тромбемболия (напр. инфаркт на миокарда, инсулт);
- Дълбока венозна тромбоза, тромбоемболични нарушения или анамнеза за такива;
- Изразена хипертриглицеридемия;
- Известна свръхчувствителност към някоя от съставките на Климен.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Климен не може да се използва като контрацепция.

Когато е показано, трябва да се използват нехормонални методи на контрацепция (с изключение на календарния и температурния методи).

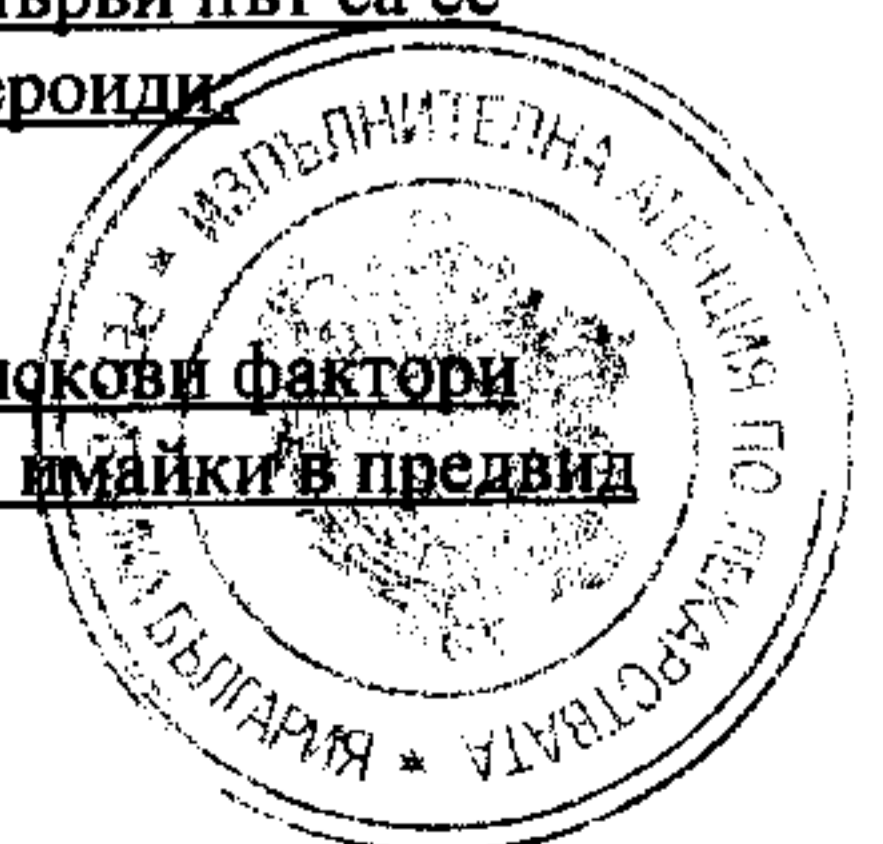
При възможност за забременяване приема на таблетки трябва да се прекрати, докато не се изключи бременност (вж. 4.6 Бременност и кърмене).

Преди началото на терапията всички състояния/рискови фактори, споменати по-долу, е необходимо да се преценят при индивидуалното определяне на съотношението риск/полза.

По време на ХЗТ, терапията трябва да бъде преустановена незабавно, в случай че се установи наличие на противопоказание, както и при следните случаи:

- преходно или често и необичайно тежко главоболие, което се появява за първи път или при други симптоми, които могат да са предвестници на церебро-вакуларна оклузия;
- рецидив на холестатична жълтеница или холестатичен пруритус, които за първи път са се появили по време на бременност или при предишна употреба на полови стероиди;
- симптоми на тромботични случаи или съмнение за такива.

В случай на нова поява или при влошаване на състоянието или при наличие на рискови фактори индивидуалният анализ на съотношението риск/полза трябва да бъде преоценен, имайки в предвид необходимостта от преустановяване на терапията.



- **Венозен тромбоемболизъм**

Контролирани-рандомизирани и епидемиологични проучвания показват относително повишен риск за развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. дълбока венозна тромбоза или белодробна емболия. Съотношението полза/риск трябва да бъде внимателно преценено при жени с рискови фактори за ВТЕ, когато се предписва ХЗТ.

Общопризнати рискови фактори за ВТЕ са анамнезата на пациентката, фамилната анамнеза (ВТЕ при роднини в относително ранна възраст може да показва генетична предиспозиция), затлъстяване. Рискът от ВТЕ се повишава с възрастта. Няма консенсус относно ролята на варикозните вени при ВТЕ.

Рискът от ВТЕ може да се увеличи при продължително обездвижване, голяма селективна или посттравматична хирургична интервенция или травми. В зависимост от продължителността на обездвижване или от природата на инцидента, може да се наложи временно прекратяване на ХЗТ.

Лечението трябва да се прекрати веднага, ако има признаци или съмнение за тромбоемболизъм.

- **Артериален тромбоемболизъм**

Две клинични проучвания с непрекъсната комбинирана терапия с конюгирани естрогени (СЕЕ) и медроксипрогестерон ацетат (МРА), показват възможно увеличаване на риска от сърдечно-съдово заболяване (ИБС) през първата година на употреба и липса на благоприятен ефект след това.

Обширно клинично проучване, проведено само с СЕЕ, показва потенциално намаляване честотата на ИБС при жени на възраст 50-59 години и липса на общ благоприятен ефект при всички, участвали в проучването. Като допълнителен резултат, в две обширни клинични проучвания с СЕЕ самостоятелно или в комбинация с МРА, в 30-40 % е установен повишен риск от инсулт.

До момента не е изяснено дали това се отнася и до други продукти за ХЗТ, както и при парентерален път на приложение.

- **Заболявания на жлъчния мехур**

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

- **Деменция**

Има ограничени данни за клинични проучвания с продукти, съдържащи СЕЕ, че хормоналната терапия може да увеличи риска от евентуална деменция, ако е започната при жени на възраст 65 и повече години. Рискът може да бъде намален, ако терапията е започната в ранната менопауза, както е наблюдавано при други проучвания. Не е известно дали това се отнася и до други продукти за ХЗТ.

Тумори

- **Рак на гърдата**

В рамките на клинични и постмаркетингови проучвания е съобщено, че има повишен риск от диагностициране на рак на гърдата при жени на ХЗТ в продължение на няколко години. Тези резултати могат да се дължат на по-ранна диагноза, на ефекти, стимулиращи растежа на вече съществуващи тумори, или на комбинация от двете.

Очакванията за общия относителен риск от диагностициран рак на гърдата в повече от 50 епидемиологични проучвания се оценява в повечето от проучванията между 1 и 2.

Относителният риск нараства с увеличаването на продължителността на терапията и вероятно е по-нисък или неутрален при продукти, съдържащи само естроген.

Две обширни рандомизирани проучвания с СЕЕ като самостоятелна терапия или продължително комбиниран с МРА са показали вероятен риск от 0.77 (0.95 % CI: 0.59-1.01) или 1.24 (95 % CI: 1.01-1.54) 6 години след употребата на ХЗТ. Не е известно дали увеличеният риск се отнася и за други продукти за ХЗТ.

Подобно увеличение на диагностициран рак на гърдата е наблюдавано напр. при закъсняване на естествената менопауза, прием на алкохол или затлъстяване.



Увеличен риск не се наблюдава няколко години след спиране на ХЗТ.

Повечето проучвания съобщават, че диагностицираните тумори при пациентки, използващи или използвали напоследък ХЗТ, са по-добре диференцирани в сравнение с тези, открити при не употребяващите ХЗТ. Данните относно разпространение извън гърдата не са убедителни.

ХЗТ увеличава плътността на мамографските изображения, което в някои случаи може да намали възможността за откриване на рак на гърдата.

- **Рак на ендометриума**

Продължителното лечение само с естрогени увеличава риска от развитие на хиперплазия или рак на ендометриума. Проучванията показват, че е удачно добавянето на прогестини към лечението, което елиминира този повишен риск.

- **Чернодробни тумори**

В редки случаи след прилагане на хормонални вещества, каквито се съдържат в лекарствата, употребявани за ХЗТ, се наблюдават доброкачествени, по-рядко злокачествени чернодробни тумори. В единични случаи те могат да доведат до живото-застрашаващи абдоминални кръвоизливи. При необичайни болки в горната част на корема, които не преминават спонтанно, увеличен черен дроб или признаци на интраабдоминален кръвоизлив, в диференциалната диагноза трябва да се включи и тумор на черния дроб.

Други състояния

Не е установена зависимост между ХЗТ и развитието на хипертония. При някои жени на ХЗТ е отбелязано слабо повишаване на кръвното налягане. Клинично-значимите случаи на хипертония са рядкост. В случай, че по време на употребата на ХЗТ се развие постоянна, клинично значима хипертония, може да се обсъди прекратяване на ХЗТ.

При нарушения на чернодробната функция, които не са тежки, включително хипербилирубинемии като синдром на Dubin-Johnson или синдром на Rotor е необходимо стриктно наблюдение и периодичен контрол на чернодробната функция.

Жени с умерено повишаване на триглицеридите се нуждаят от наблюдение. ХЗТ при тези пациентки може да се свърже с бъдещо увеличаване на триглицеридите и риск от остър панкреатит.

Въпреки, че ХЗТ може да влияе върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, не е необходима промяна на лечебния режим при диабетички, които използват ХЗТ. Въпреки това, диабетичките трябва да се проследяват внимателно по време на прием на ХЗТ.

При някои пациентки може да се развият нежелани прояви на естрогенно стимулиране при ХЗТ като абнормно утеринно кървене. Често или персистиращо кървене по време на лечението налага преглед за оценка на ендометриума.

Ако лечението на нередовен менструален цикъл не е успешно, чрез подходящи диагностични методи трябва да се изключат възможните органични заболявания.

Размерът на миомите в матката може да се увеличи под действието на естрогени. В такъв случай употребата им трябва да се преустанови.

Ако по време на лечението се реактивира ендометриозата, се препоръчва прекратяването му.

Ако съществува съмнение за пролактином, тази диагноза трябва да се изключи преди започване на лечението.



Понякога може да се получи хлоазма, особено при жени с анамнестични данни за хлоазма гравидарум. Жените с предразположеност към хлоазма трябва да избягват излагането на слънце или облъчване с ултравиолетови лъчи по време на ХЗТ.

Съобщава се, че следните заболявания могат да се появят или да се влошат по време на ХЗТ. Въпреки че връзката с ХЗТ не е доказана, жените с тези заболявания трябва да бъдат внимателно проследявани по време на ХЗТ.

- епилепсия;
- доброкачествени заболявания на млечните жлези;
- астма;
- мигрена;
- порфирия;
- отосклероза;
- системен лупус еритематодес;
- хорея минор.

4.4.1 Лекарски преглед / консултация

Преди започване или възобновяване на ХЗТ трябва да се снесе пълна анамнеза и да се направи преглед, насочен към противопоказанията (вж. 4.3) и предупрежденията (вж. 4.4), който трябва да се повтаря периодично. Честотата и естеството на тези прегледи трябва да се основава на установените от практиката указания и да се адаптира индивидуално, но главно включва изследване на тазовите органи, включително рутинна цервикална намазка с цитология, преглед на корем, млечните жлези и контрол на кръвното налягане.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Хормоналната контрацепция трябва да се преустанови, когато започне ХЗТ и пациентката да бъде посъветвана да прилага нехормонални контрацептивни мерки, ако е необходимо.

- **Лекарствени взаимодействия**

Продължителното лечение с лекарства индуциращи чернодробни ензими (напр. някои антиепилептични и антимикробни продукти) може да увеличи клирънса на половите хормони и да намали клиничната им ефективност. Такива свойства са установени за хидантоин, барбитурати, примидон, карбамазепин и рифампицин и са суспектни за окскарбазепин, топирамат, фелбамат и гризеофулвин.

Максимална ензимна индукция се наблюдава обикновено след 2-3 седмици, но може да се поддържа най-малко 4 седмици след прекратяване на лечението.

В редки случаи при едновременна употреба с някои антибиотици (напр. пеницилини и тетрациклини) се наблюдава понижена концентрация на естрадиол.

Веществата, които се подлагат на значително конюгиране (напр. парацетамол) могат да увеличат бионаличността на естрадиол чрез компететивно инхибиране на конюгиращата система по време на абсорбцията.

В отделни случаи може да се промени нуждата от орални антидиабетни продукти или инсулин в резултат от ефекта върху глюкозния толеранс.

- **Взаимодействия с алкохол**

Приемът на алкохол по време на ХЗТ може да предизвика повишение в концентрацията на естрадиол в циркулацията.

- **Взаимодействие с лабораторните тестове**

Употребата на полови стероиди може да влияе върху биохимичните функционални параметри на черния дроб, щитовидната жлеза, надбъбреците и бъбреците, плазмените концентрации на протеини



– носители, като кортикостероид-свързващия глобулин и липидни/липопротеинни фракции, параметрите на въглехидратния метаболизъм и параметрите на кръвосъсирване и фибринолиза.

4.6 Бременност и кърмене

ХЗТ не е показана за употреба по време на бременност и кърмене. Ако пациентката забременее, терапията с Климен трябва да се преустанови незабавно.

Продължителни епидемиологични проучвания със стероидни хормони не показват повишен риск от вродени дефекти при деца, родени от майки, които са употребявали такива хормони преди забременяването, нито тератогенен ефект при жени, които по невнимание са приемали такива хормони по време на ранна бременност.

Малки количества полови хормони може да се екскретират в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Климен не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Повечето сериозни нежелани реакции, които се свързват с употребата на ХЗТ, са изброени в точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Връзката с употребата на Климен и други нежелани реакции, които се съобщават при употребяващите ХЗТ (постмаркетингови данни), не е нито потвърдена, нито отхвърлена. Те са:

Система Орган Клас MedDRA 8.0	Често ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Не често ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Рядко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Нарушения на имунната система		Хиперсензитивна реакция	
Нарушения на метаболизма и храненето	Увеличаване на телесното тегло или Намаляване на телесното тегло		
Психични нарушения		Депресивни настроения	Безпокойство, Намалено либидо или Увеличено либидо
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване	Мигрена
Очни нарушения		Зрителни нарушения	Непоносимост към контактни лещи
Сърдечни нарушения		Палпитации	
Гастро-интестинални нарушения	Абдоминална болка, Гадене	Диспепсия	Подуване, Повръщане
Кожа и подкожие	Зачервяване, Сърбеж	Erythema nodosum, уртикария	Хирзутизъм, акне
Мускулно-скелетни и съединително тъканни нарушения			Мускулни крампи
Репродуктивна система и гърди	Маточно/вагинално кървене, включващо зацапване (нерегулярно кървене обикновено отминава в хода на терапията)	Болка в гърдите, Напрежение в гърдите	Дисменорея, Вагинална секреция, Пременструално подобен синдром, Увеличаване на гърдите

Система Орган Клас MedDRA 8.0	Често ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Не често ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Рядко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Едем	Умора

Изброени са най-подходящите MedDRA термини (версия 8.0) за описване на конкретните реакции. Симптоми или подобни състояния не са изброени, но също трябва да се имат в предвид.

4.9 Предозиране

Изследванията за остра токсичност не показват риск от нежелани реакции при случаен прием на доза, многократно по-висока от дневната терапевтична доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Климен съдържа естроген-естрадиолов валерат, който се превръща в естествения човешки 17- β естрадиол. Ципротеронов ацетат е синтетично производно на хидроксипрогестерон с прогестогенни, антигонадотропни и антиандрогенни свойства.

Съставът и цикличната схема на Климен, включваща 11 дневна естрогенна монофаза, 10 дневна фаза с комбинация от естроген и прогестерон и 7 дневен интервал без прием на таблетки, осигуряват менструален цикъл при жени с интактна матка, при редовен прием.

По време на употребата на Климен, овулацията не се подтиска и не се засяга ендогенното образуване на хормони. Поради двуфазовия състав продуктът може да се прилага при по-млади жени за развитие и регулиране на цикъла, както и при жени в перименопауза за лечение на нередовно маточно кървене.

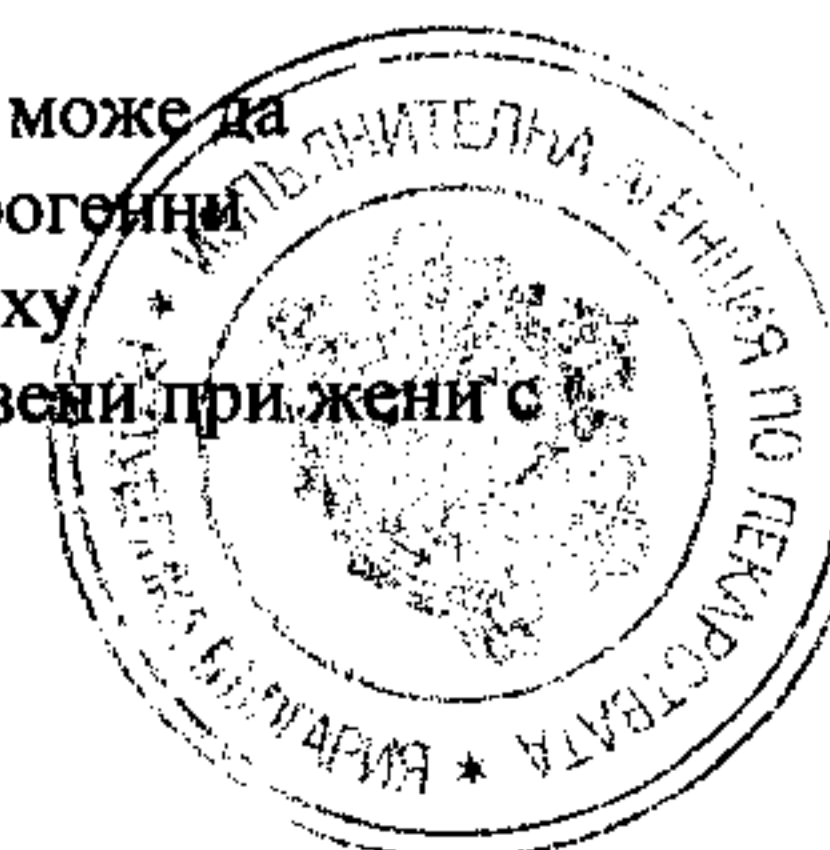
По време на климактериума намаляването и накрая прекратяването на секрецията на естрадиол от яйчниците може да предизвика нестабилност на терморегулацията, която води до горещи вълни, свързани със смущения на съня и силно изпотяване. Инволютивните промени на кожата и лигавиците (особено в пикочо-половите пътища) могат да се повлияят благоприятно.

По-малко специфични, но често споменавани като част от климактеричния синдром са сърдечно-съдовите оплаквания, палпитации, раздразнителност, нервност, липса на енергия и способност за концентрация, забравяне, загуба на либидо, както и ставни и мускулни болки. ХЗТ облекчава много от тези симптоми на недостиг на естрадиол при жените в менопауза.

ХЗТ с Климен намалява резорбцията на костно вещество и забавя или задържа загубата му по време на постменопауза.

Продължителното лечение с ХЗТ намалява риска от периферни фрактури при жени в постменопауза. При спиране на ХЗТ костната маса намалява със скорост, подобна на тази в началния период на постменопауза. Няма доказателства, че ХЗТ възстановява костната маса до нивата в пременопауза. ХЗТ оказва положително влияние и върху съдържанието на колаген в кожата и нейната дебелина и може да забави образуването на бръчки. Освен това антиандрогенните свойства на ципротеронов ацетат може да спомагат за благоприятния ефект на Климен при смущения, свързани с андрогени (акне, себорея, андрогенна алопеция).

ХЗТ с Климен променя липидния профил. Тя понижава тоталния и LDL-холестерол и може да увеличи концентрацията на триглицериди и HDL-холестерол. Поради липсата на андрогенни свойства липсват или са много малко негативните ефекти на ципротеронов ацетат върху метаболитното действие на естрогена в Климен. Ефектите на Климен са особено изразени при жени с изразен атерогенен липопротеинен профил.



Прибавянето на прогестоген към естрогенния заместителен режим за най-малко 10 дни от цикъла, както е в Климен, намалява риска от ендометриална хиперплазия и от аденокарцином при жени с интактна матка. Добавянето на прогестоген към естрогенно заместителния режим не пречи на ефективността на естрогена при одобрените показания.

Наблюденията от постмаркетингови проучвания, както и от клиничното проучване Women's Health Initiative (WHI) с конюгирани конски естрогени СЕЕ плюс медроксипрогестерон ацетат (МРА), показват намаляване на заболеваемостта от рак на дебелото черво при жени в постменопауза, които са на ХЗТ. Не е известно дали това се отнася и до други ХЗТ продукти.

5.2 Фармакокинетични свойства

- Естрадиолов валерат

Абсорбция

Естрадиоловият валерат се абсорбира бързо и напълно. Стероидният естер се разгражда до естрадиол и валерова киселина по време на абсорбцията и първото преминаване през черния дроб.

Същевременно естрадиолът се метаболизира до естрон, естриол и естрион сулфат. Само около 3% естрадиол остава непроменен след перорален прием на естрадиол валерат. Храната не влияе върху бионаличността на естрадиол.

Разпределение

Максимални серумни концентрации от около 30 pg/ml обикновено се достигат за 4-9 часа след приема. След 24 часа те намаляват приблизително до 15 pg/ml.

Естрадиол се свързва с албумин и с глобулина свързващ полови хормони. Несвързаната част на естрадиол в серума е около 1-1,5%, а частта свързана със специфичния глобулин е от порядъка на 30-40 %.

Привидният обем на разпределение на естрадиол след единично интравенозно приложение е около 1 l/kg.

Метаболизъм

След разграждане на естерната връзка на екзогенно приложения естрадиолов валерат метаболизмът е по схемата на биотрансформация на ендогенния естрадиол. Естрадиол се метаболизира главно в черния дроб, но и извън него напр. в червата, бъбреците, скелетните мускули и прицелните органи. Тези процеси включват образуване на естрон, естриол, катехолестрогени и сулфатни и глюкуронидни конюгати на тези съединения, като всички от тях са значително по-малко естрогенни или не са естрогенни.

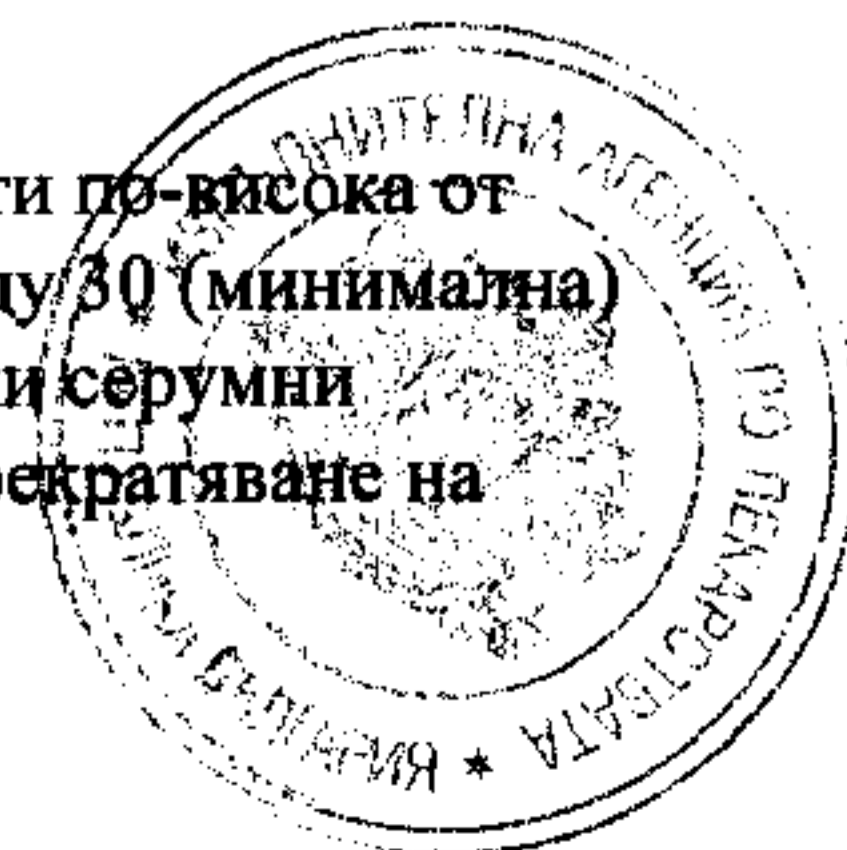
Елиминиране

Тоталният серумен клирънс на естрадиол след единично интравенозно приложение показва големи различия от порядъка на 10-30 ml/min/kg.

Известна част от естрадиоловите метаболити се екскретира в жлъчката и се подлага на така наречената ентерохепатална циркулация. По-голяма част от естрадиоловите метаболити се екскретират в урината под форма на сулфати и глюкурониди.

Равновесни състояния

След многократно приложение серумната концентрация на естрадиол е около 2 пъти по-висока от тази след прилагане на единична доза. Средно концентрацията на естрадиол е между 30 (минимална) и 60 pg/ml (максимална). Естрон, по-неефективен естроген достига 8 пъти по-високи серумни концентрации, а естрон сулфат – около 150 пъти по-високи концентрации. След прекратяване на



лечението с Климен, концентрациите на естрадиол и естрон за 2 –3 дни достигат стойностите преди започване на лечението.

- Ципротеронов ацетат

Абсорбция

След перорално приложение ципротерон ацетат се резорбира бързо и напълно в широк порядък на дозите. Абсолютната бионаличност на ципротерон ацетат след перорално приложение, е около 88% от приетата доза.

Разпределение

Максимални серумни концентрации на ципротерон ацетат около 8 ng/ml се достигат за 1-2 часа след единичен прием на 1 mg ципротерон ацетат, след което спадат двуфазово с време на полуелиминиране 0,8 часа и 2,3 дни.

Ципротерон ацетат почти изцяло е свързан със серумния албумин. Около 3,5-4% от общото серумно съдържание на ципротерон ацетат не е свързано с протеини. Свързването на ципротерон ацетат с плазмените протеини е главно неспецифично и само малки количества са свързани с термолабилните протеини като глобулин свързващ полови хормони и глобулин свързващ кортикостероиди, което показва, че промените в глобулина свързващ полови хормони не влияят върху фармакокинетиката на ципротерон ацетат.

Биотрансформация

Ципротерон ацетат се метаболизира по различни схеми, включващи хидроксилиране и конюгиране. Главният метаболит в човешкия серум е 15-β-хидрокси производно.

Елиминиране

Общият серумен клирънс на ципротерон ацетат е 3,6 ml/min/kg.

Част от приетата доза се екскретира непроменена с жлъчния сок, а по-голямата част се екскретира под форма на метаболити в урината и съответно в жлъчния сок в съотношение 3:7 и времето на полуелиминиране е около 1,9 дни. Метаболитите са с подобен плазмен елиминационен полуживот – 1,7 дни.

Равновесни състояния

Поради дългия плазмен елиминационен полуживот може да се очаква кумулиране на ципротерон ацетат в серума с фактор 2-2.5 по време на един терапевтичен цикъл.

5.3 Предклинични данни за безопасност

- Естрадиолов валерат

Токсичният профил на естрадиолов валерат е добре известен. Липсват предклинични данни, които да предоставят допълнителна към вече изложената в други раздели информация по безопасност.

- Ципротеронов ацетат

Системна токсичност



Предклинични данни за ципротеронов ацетат, базирайки се на конвенционални проучвания за токсичност при многократни дози, не предоставят информация за наличие на специфичен риск при хора.

Генотоксичност и карциногенност

Признатите основни тестове за генотоксичност извършени с ципротеронов ацетат са отрицателни, но други тестове показват, че ципротеронов ацетат е способен да предизвика разклонение на ДНК (и увеличение на възстановителната активност на ДНК) в чернодробните клетки от плъхове и маймуни, а също и в прясно изолирани човешки хепатоцити. В чернодробните клетки на куче се наблюдават в много малка степен подобни промени в ДНК.

Това образуване на разклонения на ДНК се среща при концентрации, които могат да се очакват при препоръчително дозиране на ципротеронов ацетат. Последниците от лечението с ципротеронов ацетат "ин-виво" са увеличено разпространение на фокални, възможно пренеопластични чернодробни лезии, с промяна на клетъчните ензими при женски плъхове и увеличена честота на мутациите в трансгенни плъхове, с бактериален ген като прицел за мутации.

Клиничният опит и добре проведените съвременни епидемиологични проучвания не показват данни за повишена честота на чернодробните тумори при хора. Изследвания на туморогенността на ципротеронов ацетат при гризачи не предоставят данни за специфичен туморогенен потенциал. Все пак, трябва да се мисли затова, че половите хормони могат да подпомогнат растежа на някои хормонално зависими тъкани и тумори.

Ембриотоксичност / тератогенност

Прилагането на ципротеронов ацетат по време на хормонално чувствителната фаза на диференциация на половите органи може да доведе до признаци на феминизиране при мъжки фетуси след употреба на по-високи дози. Наблюдението на мъжки новородени бебета, които "in utero" са били изложени на действието на ципротеронов ацетат, не показват никакви признаци на феминизиране, но все пак бремеността е противопоказание за употреба на Климен. Като цяло наличните данни не повдигат възражение срещу употребата на Климен при хора, когато се употребява по индикации и в препоръчаната доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Повидон 25 000
Талк
Магнезиев стеарат
Захароза
Повидон 700 000
Макрогол 6 000
Калциев карбонат
Монтангликолов восък
Глицерол 85%
Титанов диоксид
Железен оксид пигмент жълт
Железен оксид пигмент червен.

6.2 Несъвместимости



Не са известни

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма

6.5 Данни за опаковката

Таблетките Климен се съдържат в блистерни опаковки, състоящи се от прозрачен филм от поливинил хлорид и метално алуминиево фолио.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Schering Pharma AG
Muellerstrasse 178
D-13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-8275/24.11.2003 год.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 18 септември 1998

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 24 ноември 2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2009

