

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ... 5139 , 08.06.09
Одобрено: 35/ 14.04.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КЛИМАРА® 3.8 mg естрадиол (еквивалентен на 3.9 mg естрадиол хемихидрат) трансдермален пластир
CLIMARA® 3.8 mg estradiol (equivalent to 3.9 mg estradiol hemihydrate) transdermal plastir

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Трансдермална система съдържаща естрадиол: 12.5 cm² пластир съдържащ 3.8 mg естрадиол (еквивалентен на 3.9 mg естрадиол хемихидрат), който освобождава 50 микрограма за 24 часа

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Трансдермална система, представляваща пластир съдържащ естрадиол в акрилат адхезивна матрица. Пластирът отделя естрадиол трансдермално в продължение на 7 дни. Активната съставка на системата е естрадиол. Останалите компоненти на системата са фармакологично неактивни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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.

4.2 Дозировка и начин на приложение

- Контрол на симптоматика при климактериум

Лечението следва да започне с пластир Климара 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. За започване и продължаване на лечението на постменопаузалните симптоми, трябва да се прилага най-ниската ефективна доза, за най-кратка продължителност (виж раздел 4.4). 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 прогестоген, се появява подобно на менструация кървене.

- **Начин на поставяне на пластира**

След като се свали защитното фолио, залепващата част на Климара се поставя върху чист, сух участък от кожата на торса или глутеалната област. Пластирите Климара 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 пластирът да се отлепи.

Пластирът следва да се постави веднага след като се отвори опаковката и се свали защитното фолио. Пластирът 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 пластирът може да се отлепи от кожата.

Ако пластирът 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
- Недиагностицирано вагинално кървене
- Доказан или suspekten карцином на гърдата
- Доказани или suspektnи 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, тромбоемболични нарушения или документирана анамнеза за такива състояния
- Доказана повишена чувствителност към някой от компонентите на пластирите Климара.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при 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.

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.

- **Хиперплазия на ендометриума**

През първите месеци на лечение може да се появят пробивно кървене и спотинг. Ако пробивното кървене и спотингът 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. 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 прогестин за поне 12 дни на всеки цикъл при нехистеректомирани жени значително намалява този риск.

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.

- **Ендометриоза**

Самостоятелната естрогенна стимулация може да доведе до преканцероза или до малигнена трансформация в остатъчни огнища на ендометриоза. Следователно трябва да се има предвид добавянето на прогестагени към ЕЗТ при жени с хистеректомия поради ендометриоза, особено в случаите с известна резидуална ендометриоза.

- **Карцином на гърдата**

Рандомизираното контролно проучване Women's Health Initiative Study (WHI), Million Women Study (MWS) и други епидемиологични проучвания показват увеличен риск от карцином на гърдата при жени, приемащи естрген или комбинация естрген/прогестерон или tibolone за ХЗТ за няколко години (виж раздел 4.8). При всички ХЗТ продукти в рамките на няколко години на употреба, става видим 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 естрадиол (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.

- **Рак на яйчниците**

Едно епидемиологично проучване показва леко повишен риск от рак на яйчниците при жени на дългогодишна / повече от десет години / естроген-заместваща терапия / ЕЗТ /, докато мета-анализ върху 15 проучвания не показва такъв при жени на ЕЗТ. Следователно ролята на ЕЗТ по отношение на рак на яйчниците не е напълно изяснена.

- **Тумор на черния дроб**

След прилагане на хормонални вещества като тези съдържащи се в пластирите Климара 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 животозастрашаващи интраабдоминални кръвоизливи.

В диференциално-диагностично отношение следва да се има пред вид чернодробен тумор, когато има 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.

- **ИБС**

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

Две големи клинични проучвания (WHI и HERS) са показали възможен повишен риск от сърдечно-съдова заболеваемост 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 ползата за сърдечно-съдовата заболеваемост 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 изход, повишен риск от исхемичен инсулт при здрави жени по време на продължително лечение с комбинирани конюгирани естрогени и медроксипрогестерон. За жени, които не използват ХЗТ се очаква броя на случаите с инсулт, които се проявяват за 5-годишен период да е около 3 на 1000 жени на възраст 50-59 и 11 на 1000 жени на възраст 60-69 години.

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

- **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.

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 медроксипрогестерон. Не е известно дали тези находки се отнасят за по-млади жени в постменопауза или за други продукти за ХЗТ.



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.

Рецидивиранието 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

При жени с наследствена ангиоедема екзогенните естрогени могат да предизвикат или обострят симптомите на ангиоедема.

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 характерът на тези прегледи трябва да бъдат 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.

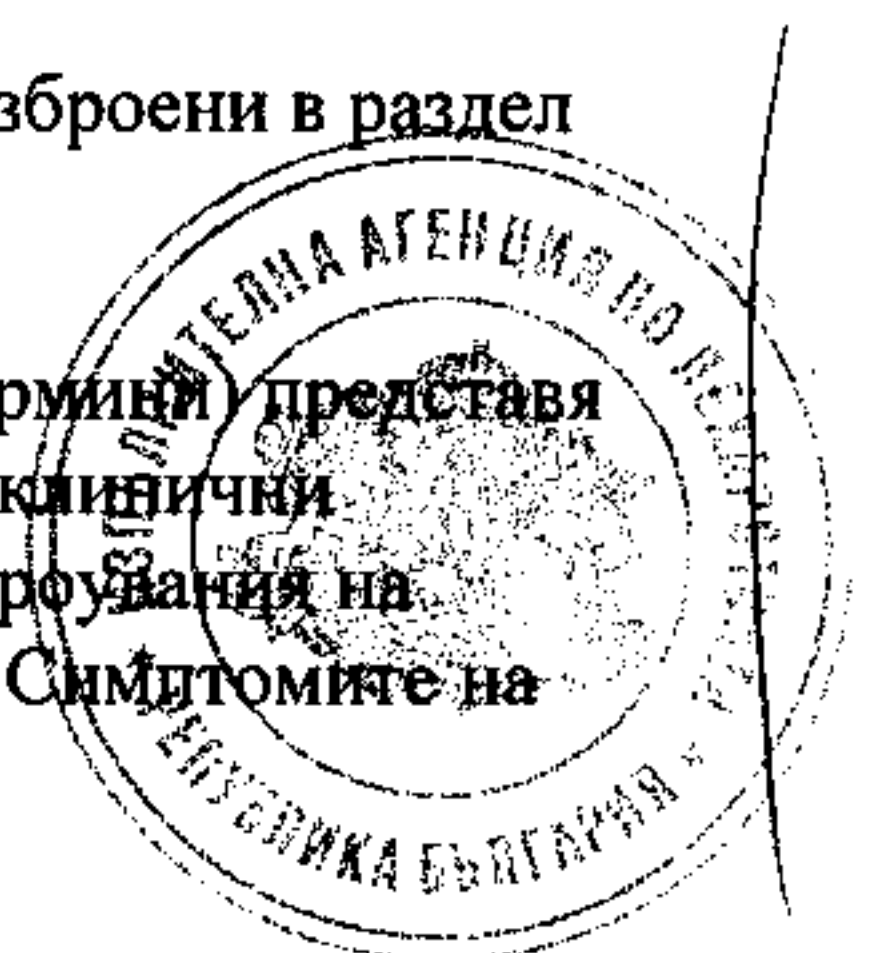
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Таблицата по-долу (MedDRA Система Орган Класификация и най-подходящите термини) представя по честота нежеланите реакции на Климара. Тези честоти са основани на данни от клинични проучвания. Най-често съобщаваната нежелана реакция, по време на клиничните проучвания на Климара е дразнене на кожата в мястото на приложение и болка в гърдите (>10%). Симптомите на



мястото на приложение са обикновено леки/умерени и може да включват еритема, сърбеж, усещания за парене или образуване на везикули/мехурчета. Обобщение на най-честите нежелани реакции от приложението на Климара е представено в следните таблици:

Системо-органна класификация	Чести (>1/100 до <1/10)	Нечести (>1/1 000 до <1/100)
Стомашно-чревни нарушения	коремна болка, подуване на корема, гадене	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	оток	
Изследвания	Промяна в телесното тегло	
Нарушения на мускулоскелетната система и съединителната тъкан		Мускулни крампи
Нарушения на нервната система	главоболие, замаяване.	мигрена
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	промения в характера на менструалното кървене (пробивно кървене и зацапване)	Напрежение в гърдите, Увеличаване на гърдите

Други нежелани реакции, които се съобщават при употребяващите ХЗТ (постмаркетингови данни), но за които връзка с употребата на Климара не е нито потвърдена нито отхвърлена, са:

	Нежелана реакция
Вродени, фамилни и генетични нарушения	влошаване на порфирия
Стомашно-чревни нарушения	повръщане
Хепато-билиарни нарушения	Холестатична жълтеница
Психични нарушения	Промяна в либидото
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Увеличаване размера на маточни миоми, промяна в количеството на цервикалния секрет
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	хлоазма или мелазма, които могат да персистират и след прекратяване приема на лекарството, алергичен контактен дерматит, пост-възпалителен пруритус и генерализиран екзантем.

При жени с наследствена ангиоедема екзогенните естрогени могат да предизвикат или обострят симптомите на ангиоедема (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Карцином на гърдата:

Рискът от карцином на гърдата се повишава с броя на годините с употреба на ХЗТ. Наблюдателното проучване MWS, на почти 829 000 жени е показало, че в сравнение с никога неупотребявалите, употребата на естроген-прогестин комбинирана ХЗТ се свързва с повишен риск от карцином на гърдата.

(RR=2.0, 95% CI: 1.8-2.12) в сравнение с употребата на tibolone (RR=1.45, 95% CI: 1.25-1.66) или самостоятелно естрогени (RR=1.30, 95% CI: 1.21-1.40)



За жени неупотребяващи ХЗТ, за 32 на всеки 1000 се очаква да имат карцином на гърдата, диагностициран във възрастта между 50 и 65 години.

За 1000 жени с настояща или скорошна употреба на ХЗТ, броят на допълнителните случаи за съответния период ще бъде

За употребяващите само естроген-заместителна терапия
Между 0 и 3 (best estimate=1.5) за 5 години употреба
Между 3 и 7 (best estimate=5) за 10 години употреба

За употребяващите естроген плюс прогестин комбинирана ХЗТ
Между 5 и 7 (best estimate=6) за 5 години употреба
Между 18 и 20 (best estimate=19) за 10 години употреба

Броят на допълнителните случаи за карцином на гърдата от ХЗТ е много подобен за 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 на продължителността на самостоятелната употреба на естрогени. Според данните от епидемиологичните проучвания, best estimate за риск от карцином на ендометриума са, че за жени неупотребяващи ХЗТ, за 5 на всеки 1000 се очаква да имат карцином на ендометриума, диагностициран на възраст между 50-65 години. Сред онези с настояща или скорошна употреба на самостоятелна естроген ХЗТ, 4 допълнителни случая се очакват за 5 годишна употреба и 10 допълнителни случая се очакват за 10 годишна употреба на ХЗТ. Допълването на прогестин към самостоятелната терапия с естрогени значително намалява този повишен риск (виж раздел 4.4). Безопасността на tibolone по отношение на ендометриума не е сигурна.

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

Фармакотерапевтична група: полови хормони и препарати, регулиращи половата система; естрогени; природни и полусинтетични естрогени, самостоятелно

АТС код: G03CA03

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, уретра, 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.

Данните от проучването WHI показват, че настоящата употреба на ХЗТ(СЕЕ+МРА)- приложени на предварително здрави жени намалява риска от колоректален карцином. При сегашната употреба на СЕЕ като монотерапия не се наблюдава намаляване на риска. Не е известно дали тези находки се отнасят за други продукти за ХЗТ.

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.

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.

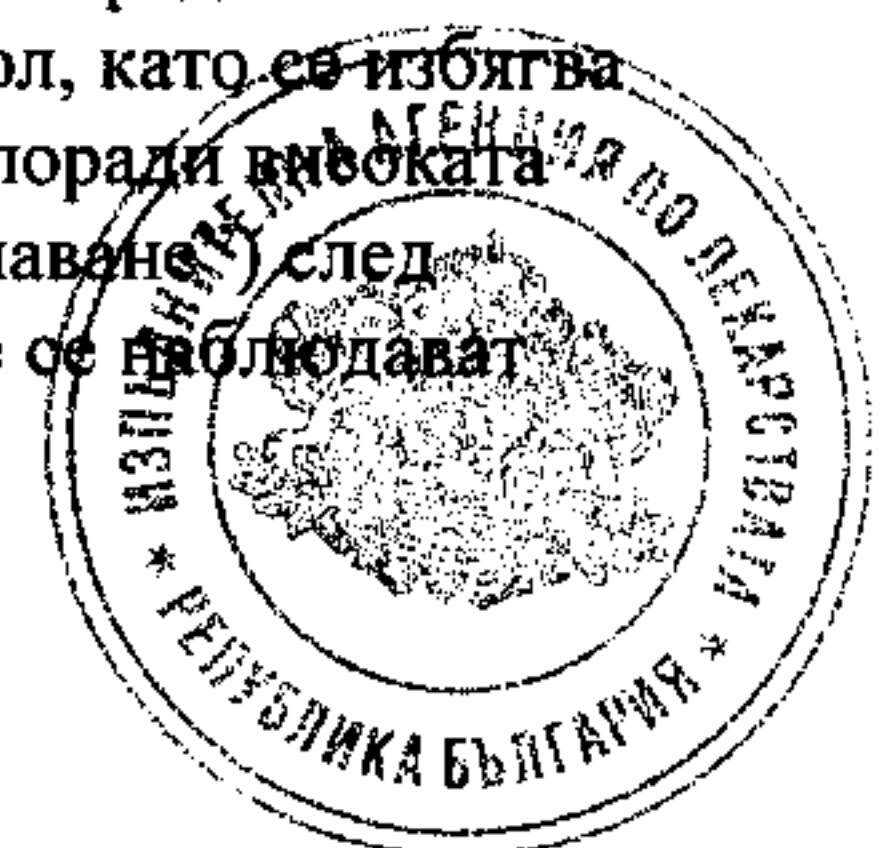
5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

Схемата с прилагане един път седмично на пластири Климара 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 заместваща терапия с естрадиол, като се избягва и натоваването 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 Климара се постигат гладки и постоянни профили на серумните нива на естрадиол и естрон, в границите на желания диапазон. Абсолютната висока стойност на профила на серумното ниво на естрадиол е пряко пропорционална на площта на пластира. Средното серумно ниво на естрадиол в състояние на устойчиво равновесие е приблизително 35 pg/ml (пластир 12.5 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 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 глюкуронид конюгати на тези съединения, които всички са чувствително по-малко естрогенни или дори неестрогенни.

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 глюкурониди 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 Климара води до леко дразнене характерно за механичната травма при сваляне на пластира. При проучвания върху промяна на чувствителността, пластирите Климара не показват потенциал за промяна на дермалната чувствителност.

Обстойно са проучени два компонента от залепващата матрица на пластирите Климара (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 локални трансдермални продукти.

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



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етил олеат
Изопропил миристат
Глицерол монолаурат
Акрилат кополимер

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, защитено от влага и светлина при температура под 30°C.
Не съхранявайте извън опаковката на пластира. След като свалите защитното фолио, незабавно поставете пластира.

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

Защитна опаковка съдържа пластир Климара с площ 12.5 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. Опаковката съдържа също и десикант.
Опаковка с 4 пластира.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BAYER SCHERING PHARMA AG
Muellerstrasse 178, D-13353
Berlin, Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-10678/14.04.2005 (Per № 9900139)

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

Дата на първо разрешаване: 26.04.1999
Дата на последно подновяване: 14.04.2005



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2009

