

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Климара 50 микрограма/24 часа трансдермален пластир  
Climara 50 micrograms/24 h transdermal patch

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Трансдермална система, съдържаща естрадиол: 12,5 cm<sup>2</sup> пластир, съдържащ 3,8 mg естрадиол (еквивалентен на 3,9 mg естрадиол хемихидрат (*estradiol hemihydrate*), който освобождава 50 микрограма за 24 часа.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Трансдермален пластир.

Трансдермална лекарстводоставяща система, представляваща пластир, съдържащ естрадиол в акрилатна 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

- Хормонозаместителна терапия (ХЗТ) за лечение на симптоми на естрогенен дефицит поради естествена менопауза или отстраняване на яйчниците.
- Профилактика на постменопаузална остеопороза.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Климара представлява пластир, съдържащ естрадиол, който се прилага върху кожата веднъж седмично.

#### *Контрол на симптоматика при климактериум*

При започване и продължаване на лечението на симптоми на постменопаузата, трябва да се използва най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вж. също точка 4.4). 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 на развитието на остеопороза*

За профилактика на постменопаузална остеопороза се използва Климара 50. Лечението за предотвратяване на постменопаузната загуба на костна маса следва да започне колкото е възможно по-рано след менопаузата. Лечението следва да се основава на индивидуална преценка. Препоръчва се дългосрочно лечение.

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9900139
Разрешение №	B6/ММ, МР-58015
Издание №	28-02-2022



### Как да се започне Климара:

Лечението може да се провежда непрекъснато или на отделни цикли.

Промяна от непрекъснато или циклично лечение: да се започне в деня след приключване на предходния режим.

При жени с интактна матка, към Климара трябва да се добави прогестаген за най-малко 12 – 14 дни всеки месец. Освен ако няма диагноза за ендометриоза, не е препоръчително да се добавя прогестаген при хистероектомирани жени. При пластири, освобождаващи повече от 50 µg/ден, ендометриалният протективен ефект на добавените прогестагени не е доказан.

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

#### За непрекъснато лечение:

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.

#### За циклично лечение:

Пластирите може 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.

### Как да се започне с Климара

Жени, които не приемат естрогени или жени, които преминават от продукт за непрекъснатата комбинирана ХЗТ, могат да започнат лечението по всяко време.

Пациентите, които преминават от непрекъснатата секвенциална ХЗТ трябва да започнат в деня след приключване на предходния режим.

Пациентите, които преминават от режим на циклична ХЗТ трябва да започнат в деня след периода без лечение.

#### Пропуснат или изгубен пластир

В случай, че пластирът падне преди да са изминали 7 дни, той може да се постави отново. Ако е необходимо, трябва да се постави нов пластир за останалите дни от 7-дневния дозов интервал.

Ако пациентката забрави да смени пластира, трябва да направи това възможно най-скоро, след като е забелязала. Следващият пластир трябва да се използва след нормалния 7-дневен интервал.

След няколко дни без подмяна с нов пластир има голяма вероятност от поява на пробивно кръвотечение и зацапване.

#### Начин на приложение

След като се свалят 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 не трябва да бъде омазнен, с нарушена цялост или възпален. Следва да се избягва талията, тъй като тясно облекло може да стане причина пластирът да се отлепи. Поставянето върху седалищните области също трябва да се избягва.

Пластирът следва да се постави веднага след като се отвори опаковката и се свалят защитното фолио. Пластирът следва да се притисне силно на мястото за около 10 секунди и да се провери дали е



осигурен добър контакт с кожата, особено по ръбовете. Ако пластирът се повдигне, трябва да се приложи натиск, за да се осигури прилепването.

Пластирът трябва да се сменя веднъж седмично.

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

Ако пластирът 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.

#### Допълнителна информация за специални популации:

##### Педиатрична популация

Климара не трябва да се прилага при деца и юноши.

##### Пациентки в старческа възраст

Няма данни, предполагащи коригиране на дозата при възрастни пациентки. За жени над 65 години или по-възрастни вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

##### Пациентки с чернодробни увреждания

Не са провеждани специфични проучвания с Климара при пациентки с чернодробни увреждания. За жени с увредена чернодробна функция вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

##### Пациентки с бъбречни увреждания

Не са провеждани специфични проучвания с Климара при пациентки с бъбречни увреждания. Наличните данни не предполагат промяна в дозировката при пациентки с бъбречни увреждания.

#### **4.3 Противопоказания**

- Доказан карцином на гърдата, анамнеза или подозрение за карцином на гърдата
- Доказани или суспектни естроген-зависими злокачествени тумори напр. рак на ендометриума
- Недиагностицирано генитално кървене
- Нелекувана хиперплазия на ендометриума
- Предишен или настоящ венозен тромбемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм)
- Доказани тромботични нарушения (напр. дефицит на протеин С, протеин S или антитромбин, вж. точка 4.4)
- Активно или наскоро проявило се артериално тромбоемболично заболяване (напр. ангина пекторис, инфаркт на миокарда)
- Остро чернодробно заболяване или анамнеза за заболяване на черния дроб, при което стойностите на съответните чернодробни ензими не са се върнали в норма
- Порфирия
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност и кърмене

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

За лечение на постменопаузални симптоми, хормонозаместителна терапия (ХЗТ) трябва да бъде започната само при симптоми, които влошават качеството на живот. Във всички случаи, трябва да бъде направена внимателна преценка на рисковете и ползите най-малко веднъж годишно, и ХЗТ да бъде продължена само, ако ползата надвишава риска.



Доказателствата по отношение на рисковете, свързани с ХЗТ при лечение на преждевременна менопауза, са ограничени. Поради ниското ниво на абсолютния риск при по-млади жени обаче балансът на ползите и рисковете при тези жени може да бъде по-благоприятен, отколкото при по-възрастните жени.

### Медицински прегледи/консултации

Преди започване или възобновяване на ХЗТ, трябва да се снесе пълна лична и фамилна анамнеза. Физикалният преглед (включващ таза и гърдите) трябва да се ръководи, както от снетата анамнеза, така и от противопоказанията и предупрежденията за употреба. По време на лечението се препоръчват периодични прегледи, като честотата и характерът им се адаптират за всяка отделна жена. Жените трябва да бъдат посъветвани, за какви промени в гърдите трябва да съобщават на своя лекар или медицинска сестра (вж. „Рак на гърдата“ по-долу). Изследвания, включително подходящи техники за образна диагностика, като например мамография, трябва да се извършват в съответствие с настоящите скринингови практики, адаптирани според индивидуалните клинични нужди.

### Състояния, които изискват наблюдение

Ако някое от следните условия е налице, настъпило е по-рано, и/или се е засилило по време на бременност или предишна хормонална терапия, пациентката трябва да бъде наблюдавана внимателно. Трябва да се има предвид, че тези състояния може да рецидивират или да се влошат по време на лечението с Климара, по-специално:

- Лейомиома (фиброми на матката) или ендометриоза
- Рискови фактори за тромбоемболични нарушения (вж. по-долу)
- Рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. 1-ва степен наследственост за рак на гърдата
- Хипертония
- Чернодробни нарушения (напр. чернодробен аденом)
- Захарен диабет с или без васкуларни нарушения
- Холелитиаза
- Мигрена или (тежко) главоболие
- Системен лупус еритематозус
- Анамнеза за ендометриална хиперплазия (вж. по-долу)
- Епилепсия
- Астма
- Отосклероза
- Наследствен ангиоедем
- Хорея минор
- Доброкачествено заболяване на гърдите

### Причини за незабавно прекратяване на лечението:

Лечението трябва да се прекрати, ако се открие противопоказание и в следните ситуации:

- Жълтеница или влошаване на чернодробната функция
- Значително повишаване на кръвното налягане
- Нова поява на мигренозен тип главоболие
- Бременност

### Ендометриална хиперплазия и карцином

При жени с интактна матка рискът от ендометриална хиперплазия и карцином се увеличава, когато естрогените са приемани самостоятелно за продължителен период от време. Според съобщенията, увеличаването на риска от рак на ендометриума при пациентки на лечение само с естроген варира от 2 до 12 пъти повече в сравнение с пациентки, които не са приемали естроген, в зависимост от продължителността на лечението и дозата на естрогена (вж. точка 4.8). След спиране на лечението рискът може да остане повишен в продължение на най-малко 10 години.



Добавянето на прогестаген циклично в продължение на най-малко 12 дни на месец/28 дни цикъл или продължителна комбинирана естроген-прогестаген терапия при нехистеректомирани жени предотвратява повишения риск, свързан с ХЗТ само с естроген.

За перорални дози на естрадиол >2 mg, конюгирани естрогени >0,625 mg и пластири >50 µg/ден безопасността за ендометриума от добавени прогестагени не е доказана.

През първите месеци на лечението може да се появи пробивно кървене и зацапване. Ако пробивното кървене или зацапване се появи отново в хода на терапията или продължи след като лечението е било преустановено, трябва да се изследва причината, което може да наложи биопсия на ендометриума за изключване на злокачествено заболяване.

Небалансираното естрогенно стимулиране може да доведе до премалигнена или малигнена трансформация в остатъчните огнища на ендометриоза. Ето защо, добавянето на прогестагени към естроген-заместителната терапия трябва да се има предвид при жени, които са претърпели хистеректомия поради ендометриоза, ако е известно, че има остатъчна ендометриоза.

### **Рак на гърдата**

Като цяло данните показват повишен риск от развитие на рак на гърдата при жени, приемащи системна ХЗТ под формата на комбинация естроген-прогестаген или ХЗТ с лекарствени продукти, съдържащи само естроген, който зависи от продължителността на приема на ХЗТ.

#### **Комбинирана терапия с естроген-прогестаген**

Рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване на Инициатива за здравето на жените (Women's Health Initiative study, WHI) и метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания си съответстват по отношение на откриването на повишен риск от рак на гърдата при жени, приемащи комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ, който се проявява след около 3 (1-4) години (вж. точка 4.8).

#### **ХЗТ само с естроген**

Проучването WHI не показва увеличаване на риска от рак на гърдата при хистеректомирани жени на лечение с ХЗТ само с естроген. Обсервационни проучвания съобщават предимно за малко нарастване на риска от поставяне на диагноза рак на гърдата, което е по-малко от установеното при пациентите, приемащи комбинации от естрогени и прогестагени (вж. точка 4.8).

Резултатите от обширен метаанализ показват, че след спиране на лечението повишеният риск ще намалее с времето и времето, необходимо за връщане до изходното ниво, зависи от продължителността на предходно използване на ХЗТ. Когато ХЗТ е приемана в продължение на повече от 5 години, рискът може да се запази в продължение на 10 или повече години.

ХЗТ, особено комбинираното лечение с естроген-прогестаген, увеличава плътността на мамографските изображения, което може да повлияе неблагоприятно рентгенологичното откриване на рак на гърдата.

### **Рак на яйчниците**

Ракът на яйчниците е много по-рядко срещан от рака на гърдата.

Епидемиологични данни от голям мета-анализ, предполагат слабо повишен риск при жени приемащи ХЗТ само с естроген или комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ, който се проявява след около 5 години употреба и изчезва с течение на времето след спиране.

Някои други проучвания, включително WHI изпитване предполагат, че приема на комбинирана ХЗТ може да доведе до подобен или малко по-малък риск (вж. точка 4.8).



### **Венозен тромбоемболизъм**

ХЗТ е свързана с 1,3-3 пъти по-висок риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм. Появата на такова събитие е по-вероятна в първите години на ХЗТ отколкото по-късно (вж. точка 4.8).

Пациентки с анамнеза за ВТЕ или с известна склонност към тромбози са с повишен риск от ВТЕ и ХЗТ може да допринесе за този риск. Затова ХЗТ е противопоказна при тези пациентки (вж. точка 4.3).

Общите рискови фактори за ВТЕ включват използване на естрогени, по-напреднала възраст, голяма операция, продължително обездвижване, затлъстяване ( $ИТМ > 30 \text{ kg/m}^2$ ), бременност/следродовия период, системен лупус еритематозус (СЛЕ) и рак. Няма консенсус относно ролята на варикозните вени при ВТЕ. Както при всички постоперативни пациенти, трябва да се вземат профилактични мерки за предпазване от ВТЕ след оперативна намеса. При очаквана продължителна имобилизация след планирана хирургична интервенция се препоръчва временно спиране на ХЗТ 4 до 6 седмици по-рано. Лечението не трябва да се възобновява, докато жената не е напълно раздвижена.

Жени без анамнеза за ВТЕ, но с роднини първа линия с анамнеза за тромбоза в млада възраст, може да бъдат подлагани на скрининг след внимателно проведени консултации относно ограниченията на изследването (само част от тромбофилните нарушения са идентифицирани при скрининг). Ако се установи тромбофилен дефект, който се различава от тромбозата при членовете на семейството или ако дефицитът е "тежък" (напр. антитромбин, дефицит на протеин S или протеин C или комбинация от дефицити), ХЗТ е противопоказна.

При жени, които вече са на продължително лечение с антикоагуланти, се изисква внимателна преценка на ползите и рисковете от употребата на ХЗТ.

Ако ВТЕ се развие след започване на лечението, то трябва да се преустанови. Пациентките трябва да бъдат посъветвани да се свържат с лекуващия си лекар незабавно, когато се проявяват потенциални тромбоемболични симптоми (напр. болезнен оток на крака, внезапна болка в гърдите, задух).

### **Коронарно артериално заболяване**

Няма доказателства от рандомизирани контролирани проучвания за защита срещу инфаркт на миокарда при жени с или без съществуващо коронарно артериално заболяване, които са на комбинирана ХЗТ с естроген-прогестаген или на ХЗТ само с естроген.

#### **Комбинирана терапия с естроген-прогестаген:**

Относителният риск за коронарно артериално заболяване по време на използването на комбинирана ХЗТ с естроген+прогестаген леко се увеличава. Тъй като изходният абсолютен риск от коронарно артериално заболяване е силно зависим от възрастта, броят на допълнителните случаи на коронарно артериално заболяване поради използването на естроген-прогестаген е много нисък при здрави жени с приближаваща менопауза, но ще се увеличи с напредване на възрастта.

#### **Лечение само с естроген:**

Рандомизираните контролирани данни не установяват повишен риск от исхемична болест на сърцето при хистеректомирани жени, които се лекуват само с естроген.

### **Исхемичен инсулт**

Комбинирана терапия с естроген-прогестаген и самостоятелната терапия с естроген се асоциират с увеличение на риска от исхемичен инсулт до 1,5 пъти. Относителният риск не се променя с възрастта или времето след настъпването на менопауза. Тъй като обаче основният риск от инсулт е свързан



зависим от възрастта, общият риск от инсулт при жените, които използват ХЗТ, ще се увеличава с възрастта (вж. точка 4.8).

### Друга състояния

- Естрогените могат да предизвикат задръжане на течности и поради това пациентките с нарушена сърдечна или бъбречна функция трябва да бъдат наблюдавани внимателно.
- Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да се следят отблизо по време на смяна на естрогенова или хормонална заместителна терапия, тъй като при лечението с естроген в това състояние се съобщават редки случаи на значително повишение на плазмените триглицериди, водещо до панкреатит.
- Естрогените повишават тироид-свързващия глобулин (ТВГ), което води до повишени нива на циркулиращ общ тироиден хормон, измерен чрез протеин-свързан йод (РВИ), нивата на Т4 (чрез колонен или радиоимунен метод) или Т3 (радиоимунен метод). Степента на поемане на Т3 при Т3 resin uptake test намалява, което отразява повишените нива на ТВГ. Концентрациите на свободните Т4 и Т3 не се променят. Могат да се повишат в серума и други свързващи протеини, като кортикоид-свързващия глобулин (СВГ), глобулина, свързващ половите хормони (SHBG), което води съответно до повишени нива на циркулиращите кортикостероиди и полови хормони. Свободните или биологично активните концентрации на хормоните не се променят. Могат да се повишат други плазмени протеини (ангиотензиноген, ренин субстрат, алфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).
- Понякога може да се появи хлоазма, най-вече при жените, които са имали хлоазма по време на бременност. Жените с предразположение към хлоазма трябва да избягват излагане на слънце или ултравиолетово облъчване, докато приемат ХЗТ.
- Употребата на ХЗТ не подобрява когнитивната функция. Има някои данни за повишен риск от възможна деменция при жени, които започват продължителна комбинирана терапия или естроген заместителна терапия на възраст след 65 години.
- Необходимо е внимателно лекарско наблюдение (включително периодични измервания на нивата на пролактин), ако пациентът страда от пролактином.
- Екзогенните естрогени могат да предизвикат поява на наследствен и придобит ангиоедем или да влошат неговите симптоми.

### Хепатит С

По време на клинични изпитвания с комбинирана схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със и без дазабувир за лечение на вирусен хепатит С, повишени нива на АЛАТ повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГН) се наблюдават значително по-често при жени, които използват лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като напр. комбинирани хормонални контрацептиви (КХК). Освен това, и при пациенти, лекувани с глекапревир/пибрентасвир, са наблюдавани повишени нива на АЛАТ при жени, които употребяват лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като напр. КХК. При жени, които използват лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол, степента на повишени нива на АЛАТ е сходна с тази при жени, които не приемат никакви естрогени; въпреки това, поради ограничения брой жени, приемащи тези различни естрогени, е необходимо повишено внимание при едновременното приложение на комбинирана терапевтична схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със или без дазабувир, както и при схема с глекапревир/пибрентасвир. Вижте точка 4.5.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Забележка: информацията за предписване на съпътстващо лечение трябва да бъде консултирана за идентифициране на потенциалните взаимодействия.



## Ефекти на други лекарствени продукти върху Климара

### Вещества повишаващи клирънса на половите хормони (намалява ефикасността поради ензимната индукция), например:

Метаболизмът на естрогените може да се повиши при едновременна употреба на вещества, за които е известно, че индуцират лекарство-метаболизиращи ензими, по специално цитохром Р450 ензимите, като антиконвулсанти (напр. барбитурати, фенитоин, примидон, карбамазепин) и анти-инфекциозни продукти (като рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц) и вероятно също фелбамат, гризеофулвин, окскарбазепин, топирамат и продукти съдържащи билката жълт кантарион (*Hypericum Perforatum*).

При трансдермално приложение се избягва ефекта на първо преминаване през черния дроб и по този начин естрогените, приложени трансдермално, може да се повлияват по-слабо от ензимните индуктори в сравнение с пероралните хормони.

Клинично, повишеният метаболизъм на естрогените и прогестагените може да доведе до понижен ефект или промени в профила на маточното кървене.

Ензимна индукция може вече да се наблюдава след няколко дни на лечение. Максималната ензимна индукция обикновено се наблюдава в рамките на няколко седмици. След прекратяване на лекарствена терапия, ензимната индукция може да продължи за около 4 седмици.

### Вещества с променливи ефекти върху клирънса на половите хормони:

Когато се прилагат едновременно с полови хормони, много комбинации от HIV/протеазни инхибитори и не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, включително комбинации с инхибитори на HCV, може да увеличат или намалят плазмените концентрации на естроген. Общият ефект от тези промени може да има клинично значение в някои случаи.

Следователно, информацията за предписване на съответстващи HIV/HCV лекарства трябва да бъде консултирана, за да се идентифицират потенциалните взаимодействия и всички свързани с това препоръки.

### Вещества намаляващи клирънса на половите хормони (ензимни инхибитори):

Силни и умерени инхибитори на CYP3A4, като азолови антимикотици (например флуконазол, итраконазол, кетоназол, вориконазол), верапамил, макролиди (например кларитромицин, еритромицин), дилтиазем и сок от грейпфрут могат да повишат плазмените концентрации на естроген.

## Други форми на взаимодействие

### Лабораторни тестове

Употребата на полови стероиди може да повлияе върху някои лабораторни резултати, включително биохимичните параметри на чернодробната, щитовидната, надбъбречната и бъбречната функция, плазмените концентрации на (транспортните) протеини, като кортикостероид-свързващия глобулин и липидни/липопротеинни фракции, параметрите на въглехидратния метаболизъм и параметрите на кръвосъсирването и фибринолизата. Като цяло промените са в рамките на нормалните лабораторни стойности. За повече информация, вж. точка 4.4. „Други състояния“.

### Други взаимодействия

По време на клинични изпитвания с комбинирана терапевтична схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със и без дазабувир за лечение на вирусен хепатит С, повишени нива на АЛТ повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГН) се наблюдават значително по-често при жени, които използват лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като например КХК. При жени, които използват лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни



етинилестрадиол, като естрадиол, степента на повишени нива на АЛАТ е сходна с тази при жени, които не използват никакви естрогени; все пак, поради ограничен брой жени, приемащи тези различни естрогени, е необходимо повишено внимание при едновременното приложение с комбинираната терапевтична схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със или без дазабувир, както и при схемата с глекапревир/пибрентасвир (вж. точка 4.4).

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Климара не е показана по време на бременност. Ако възникне бременност по време на приложението на Климара, лечението трябва да бъде прекратено веднага.

Резултатите от повечето съвременни епидемиологични проучвания при случайна експозиция на фетуса на естрогени, не показват тератогенни или фетотоксични ефекти.

##### Кърмене

Климара не е показана по време на кърмене. Малки количества от половите хормони могат да се екскретират в кърмата.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини при употребяващите Климара.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Сериозните нежелани реакции, които се свързват с употребата на хормонозаместителна терапия, са изброени също и в точка 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”.

Таблицата по-долу дава информация за нежелани ефекти, които са съобщавани от пациенти на хормонозаместителна терапия (ХЗТ) по MedDRA системно-органна класификация (MedDRA SOCs).

Системо-органна класификация	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	Редки ( $< 1/1000$ )
Нарушения на имунната система		Реакции на свръхчувствителност	
Нарушения на метаболизма и храненето	Увеличаване или намаляване на теглото		
Психични нарушения		Потиснато настроение	Тревожност, увеличаване или намаляване на либидото
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замаяност	Мигрена
Нарушения на очите		Визуални нарушения	Непоносимост към контактни лещи
Сърдечни нарушения		Сърцебиене	
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, гадене	Диспепсия	Подуване, повръщане



Системо-органна класификация	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	Редки ( $< 1/1000$ )
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, сърбеж	Еритема нодозум, уртикария	Хирзутизъм, акне
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Мускулни крампи
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Маточно/вагинално кървене, спотинг	Болка в гърдите, напрежение в гърдите	Дисменорея, вагинална секрция, реакция, подобна на предменструален синдром, нарастване на гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Оток	Умора

Използван е най-подходящият MedDRA термин за описание на определена реакция, нейните синоними и свързани състояния.

#### Риск от рак на гърдата

Съобщава се за до два пъти увеличен риск от диагностициране на рак на гърдата, при жени на комбинирана терапия с естроген-прогестаген за повече от пет години.

Повишеният риск при жени, приемащи терапия само с естроген, е по-нисък от този при жени, приемащи терапия с комбинация естроген-прогестаген.

Степента на риска зависи от продължителността на употреба (вж. точка 4.4)

Представени са оценки на абсолютния риск въз основа на резултатите от най-голямото рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване (WHI-проучване) и най-обширният метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания.

#### **Най-обширният метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания**

**Оценка на допълнителния риск от рак на гърдата след 5-годишна употреба при жени с ИТМ 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Възраст в началото на ХЗТ (години)	Заболеваемост на 1 000 жени, които изобщо не са приемали ХЗТ, за период от 5 години (50-54 години)*	Съотношение на рисковете	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ, след 5 години
<b>ХЗТ само с естроген</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Комбинирана терапия с естроген-прогестаген</b>			
50	13,3	1,6	8,0



\* Взети от изходните стойности на заболеваемостта в Англия през 2015 г. при жени с ИТМ 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Забележка: Тъй като фоновата заболеваемост от рак на гърдата се различава в отделните държави от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също се променя пропорционално.

#### Оценка на допълнителния риск от рак на гърдата след 10-годишна употреба при жени с ИТМ 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Възраст в началото на ХЗТ (години)	Заболеваемост на 1 000 жени, които изобщо не са приемали ХЗТ, за период от 10 години (50-59 години)*	Съотношение на рисковете	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ, след 10 години
<b>ХЗТ само с естроген</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Комбинирана терапия с естроген-прогестаген</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Взети от изходните стойности на заболеваемостта в Англия през 2015 г. при жени с ИТМ 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Забележка: Тъй като фоновата честота на рак на гърдата се различава в страните от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също се променя пропорционално.

#### US WHI studies – допълнителен риск от рак на гърдата след 5-годишна употреба

Възрастов диапазон (години)	Честота на 1 000 жени в група с плацебо за период от 5 години	Съотношение на риска & 95% CI	Допълнителни случаи на 1000 пациентки, използвали ХЗТ в рамките на 5 години (95% CI)
<b>СЕЕ терапия само с естроген</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*3
<b>СЕЕ+МРА естроген и прогестагени</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

\*3 WHI проучване при жени без матка, които не показват риск от рак на гърдата.

§ Когато анализът е бил ограничен до жени, които не са употребявали ХЗТ преди проучването, не е наблюдаван повишен риск през първите 5 години от лечението: след 5 години рискът е по-висок, отколкото при неупотребявалите.

#### Риск от ендометриален карцином

##### Жени в пост-менопауза с матка

Рискът от ендометриален карцином е от около 5 на всеки 1000 жени с матка, които не използват ХЗТ. При жени с матка, употребата на ХЗТ само с естроген не се препоръчва, защото повишава риска от ендометриален карцином (вж. точка 4.4).

В зависимост от продължителността на употреба на терапия само с естроген и дозата на естрогена нарастването на риска от ендометриален карцином в епидемиологичните проучвания варира между 5 и 55 допълнителни случая, диагностицирани на всеки 1000 жени във възрастовата група от 50 до 65 години.



Добавянето на прогестаген поне за 12 дни на цикъл към терапия само с естроген може да предотврати този повишен риск. В Million Women Study употребата за 5 години на комбинирана (секвенциална или непрекъсната) ХЗТ не повишава риска от ендометриален карцином (RR 1,0 (0,8-1,2)).

#### **Риск от рак на яйчниците:**

Употребата на терапия само с естроген и комбинирана ХЗТ с естроген-прогестаген се свързва със слабо повишен риск от диагноза рак на яйчниците (вж. точка 4.4).

Мета-анализ от 52 епидемиологични проучвания съобщава за повишен риск от рак на яйчниците при жените, които понастоящем използват ХЗТ в сравнение с жените, които никога не са използвали ХЗТ (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). При жени на възраст от 50 до 54 години, които са от 5 години на ХЗТ, се наблюдава 1 допълнителен случай на 2000 потребители. При жени на възраст 50-54, които не приемат ХЗТ, около 2 жени на 2000 ще бъдат диагностицирани с рак на яйчниците в продължение на период от 5 години.

#### **Риск от венозен тромбоемболизъм**

ХЗТ се свързва с 1,3-3 пъти повишен относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. дълбока венозна тромбоза или пулмонарен емболизъм. Появата на подобно събитие е вероятна в първата година на употреба на ХТ (вж. точка 4.4). Резултатите от WHI са показани:

**WHI Studies – допълнителен риск от ВТЕ за период от 5-годишна употреба.**

Възрастов диапазон (години)	Честота на 1000 жени в група с плацебо за период от 5 години	Съотношение на риска & 95% CI	Допълнителни случаи на 1000 пациентки, използвали ХЗТ
<b>Перорално, лечение само с естроген *4</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Перорално, комбинирана терапия с естроген-прогестерон</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

\*4 Проучване при жени без матка.

#### **Риск от коронарно артериално заболяване:**

Рискът от коронарно артериално заболяване е слабо повишен при жени, използващи комбинирана ХЗТ с естроген-прогестаген, на възраст над 60 години. (вж. точка 4.4).

#### **Риск от исхемичен инсулт:**

Употребата на терапия само с естроген и с естроген + прогестаген се свързва с до 1,5 пъти повишен относителен риск от исхемичен инсулт. Рискът от хеморагичен инсулт не е повишен по време на употреба на ХЗТ.

Относителният риск не зависи от възрастта или от продължителността на употреба, но тъй като основният риск зависи силно от възрастта, общият риск от инсулт при жени, които използват ХЗТ, ще се увеличи с възрастта (вж. точка 4.4).

**WHI Studies комбиниран – допълнителен риск от исхемичен инсулт\*5 за период от 5-годишна употреба.**

Възрастов диапазон (години)	Честота на 1000 жени в група с плацебо за период от 5 години	Съотношение на риска & 95% CI	Допълнителни случаи на 1000 пациентки, използвали ХЗТ
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)



**\*5 Няма диференциация между исхемичен и хеморагичен инсулт.**

Съобщават се други нежелани реакции във връзка с терапия с естроген-прогестаген.

- Заболяване на жлъчния мехур.
  - Нарушения на кожа и подкожната тъкан: хлоазма, която може да продължи след като лекарството се преустанови, алергичен контактен дерматит, пост-възпалителен сърбеж, генерализирана екзантема, еритема мултиформе, еритема нодозум, васкуларна пурпура.
- Възможна деменция при възраст над 65 години (вж. точка 4.4).
  - Повръщане
  - Холестатична жълтеница
  - Промени в либидото
  - Увеличаване размера на маточните лейомиоми, промени в количеството на цервикалната секреция
  - При жени с наследствен ангиоедем екзогенните естрогени могат да индуцират или обострят симптомите на ангиоедем (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителната агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Проучванията за остра токсичност не показват риск от остри нежелани ефекти в случай на неволен прием на дози, многократно надвишаващи дневната терапевтична доза.

Предозирането е малко вероятно при трансдермално приложение. При някои жени може да се появи гадене, повръщане и пробивно кървене. Няма специфичен антидот и лечението е симптоматично. Пластирите трябва да се отстранят.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и препарати, повлияващи 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. Хормонозаместителната терапия цели преодоляване на тези оплаквания. От всички естествени естрогени, естрадиолът е най-мощният, с най-висок афинитет към естрогенните рецептори.

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Климара съдържа синтетичен 17 $\beta$ -естрадиол, който е химично и биологично идентичен с ендогенния човешки естрадиол. Той замества загубата на естрогенна продукция при жени в менопауза и



облекчава свързаните с нея симптоми. Естрогените предотвратяват загубата на костна тъкан след менопауза или овариектомия.

В чувствителните на естроген таргетни органи и особено в матката, хипоталамуса, хипофизата, влагалището, уретрата, гърдите, костите (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. След активиране от естрадиоловата връзка, комплекса хормон-рецептор се транслоцира в ядрото, където се свързва със специфични ДНК последователности (отговарящи на хормона елементи), което усилва транскрипцията на съседните гени. Пълният брой протеини, индуцирани от естрогена не е известен, но се определя на около 50 до 100.

След менопаузата продукцията на естрадиол при жените чувствително намалява. Останалият естрадиол основно се синтезира от прекурсори, продуцирани в кората на надбъбрека чрез ароматизиране от андростендион и в малка степен – от тестостерон чрез ензима ароматаза, при което се получават съответно естрон и естрадиол. Естрон се конвертира в естрадиол чрез ензима 17-хидроксистероид-дехидрогеназа. И двата ензима се намират в черния дроб, в мастната и мускулната тъкани. Съотношението естрадиол/естрон при постменопаузни жени е приблизително 0,2 в сравнение със съотношението >1,0 при жени преди менопауза.

Климактеричните смущения могат да бъдат лекувани с естроген-заместителна терапия със средни трансдермални дози между 25 и 100 µg естрадиол дневно.

Независимо от начина на приложение, дозите естроген, които са необходими за благоприятно повлияване на менопаузните оплаквания, имат дозозависим 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 прогестаген в продължение на 10-14 дни при нехистеректомирани жени в постменопауза.

Данните от постмаркетингови проучвания и изпитването Women's Health Initiative (WHI) с конюгирани конски естрогени (CEE) и медроксипрогестеронов ацетат (MPA) предполагат намаляване на заболяемостта от рак на дебелото черво при постменопаузални жени, приемащи ХЗТ. В изпитването WHI с монотерапия с CEE не се наблюдава намаляване на риска. Не е известно дали тези резултати се отнасят и за други ХЗТ продукти.

#### Клинична ефикасност и безопасност

- Облекчаване на симптомите, причинени от естрогенен дефицит
  - Облекчаване на симптомите на менопаузата се постига през първите седмици на лечението.
- Предотвратяване на остеопорозата
  - Недостигът на естроген по време на менопаузата е свързан с увеличаване на костната обмяна и намаляване на костната маса. Ефектът на естрогените върху костната минерална плътност е зависим от дозата. Но при клинични изпитвания, ефикасността на Климара 100 за предпазване от остеопороза по време на постменопауза не е била значително по-добра от ефикасността на Климара 50. Става ясно, че предпазването е по-ефективно, колкото по-продължително е лечението. След прекратяване на ХЗТ, костната маса се губи при скорост, подобна на тази при нелекувани жени.
  - Доказателства от WHI проучването и мета-анализите на проучванията показват, че настоящата употреба на ХЗТ, самостоятелно или в комбинация с прогестаген – давана на предимно здрави жени – намалява риска от фрактури на тазобедрената става, гръбначния стълб и други остеопоротични фрактури. ХЗТ може също така да предотврати фрактури



при жени с ниска костна плътност и/или установена остеопороза, но доказателствата за това са ограничени.

- Две клинични изпитвания за профилактиката на остеопорозата са били извършени с Климара – в Европа и в САЩ

- Климара 50 –

- След 2 години лечение, повишаването на костната минерална плътност на лумбалните прешлени (BMD) е била 6,91% (95% доверителен интервал (CI) 4,90-8,91) и 4,09% (95%-CI 2,01-6,17) в проучване в Европа и в САЩ, респективно. В проучването в САЩ, е била оценявана също и степента на отговор. Процента на жените, които са придобили или подържали BMD в зоната на лумбалните прешлени по време на лечението е бил 94 %.

- Климара 50 също е оказала ефект върху BMD на шийката на бедрената кост. Повишаването на плътността на шийката на бедрената кост след 2 години прием е било 5,73% (95%-CI 4,25-7,21) and 1,61% (95%-CI 0,09-3,13) в проучване в Европа и в САЩ, респективно. В проучването в САЩ, е била оценявана също и степента на отговор. Процента на жените, които са придобили или подържали BMD в зоната на шийката на бедрената кост е бил 90%.

## 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 интравенозна 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 жизнен цикъл. При трансдермално приложение се избягват високите флукуиращи нива на естрадиол и метаболитите му в серума, наблюдавани след перорална заместваща терапия с естрадиол, като се избягва и натоварването на черния дроб с големи количества естрадиол и метаболитите му поради високата степен на пресистемно метаболизиране на съединението (“ефект на първото преминаване”) след перорален прием. По този начин след трансдермално приложение на естрадиол не се наблюдават ефекти върху чернодробния белтъчен синтез.

При схемата на приложение един път седмично на пластири Климара се постигат плавни и постоянни профили на серумните нива на естрадиол и естрон в границите на желанния диапазон. Абсолютната висока стойност на профила на серумното ниво на естрадиол е правопрпорционална на площта на пластира. Средното серумно ниво на естрадиол в стационарно състояние е приблизително 35 pg/ml (пластир 12,5 cm<sup>2</sup>).

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

### Биотрансформация

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 от съотношение на серумните нива на естрадиол/естрон приблизително равно на 1,93. Избягват се нефизиологично високите нива на естрон в резултат на интензивен метаболизъм “първо преминаване” при перорално прилагана хормонозаместителна 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. <sup>в стомаха</sup>



чревния тракт, бъбреците, скелетната мускулатура и таргетните органи. Тези процеси включват формирането на естрон, естриол, катехолестрогени и сулфатни и глюкуронидни конюгати на тези съединения, като всички са чувствително по-малко естрогенни или дори неестрогенни.

#### Елиминиране

Общият серумен клирънс на естрадиол след еднократно интравенозно 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. enteroхепатална циркулация. Накрая, метаболитите на естрадиола се екскретират основно като сулфат и глюкурониди с урината.

#### Линейност/нелинейност

След многократно прилагане на едноседмични пластири не се наблюдава кумулиране на естрадиол или естрон. Съответно серумните нива в стационарно състояние и за двете съединения отговарят на тези наблюдавани 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.

Компонентите на залепващата матрица на пластирите Климара (мономер и полимер) са били обстойно проучени и показват нисък риск и при многократно над планираната експозиция при хора. Останалите компоненти, използвани в залепващата матрица, се приемат по принцип за безопасни при приложение като хранителни съставки или за допустими като неактивни съставки за предписване и локални трансдермални продукти.

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Етилолеат  
Изопропилмиристат  
Глицеролов монолаурат  
Акрилатен съполимер

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.



Да не се съхранява извън опаковката на пластира. След като се свали защитното фолио, пластирът трябва да се постави незабавно.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Защитната опаковка съдържа пластир Климара с площ 12,5 cm<sup>2</sup>. 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 акрилатна адхезивна (залепваща) матрица; защитна обвивка от пропусклив полиестерен филм се прикрепва към залепващата повърхност и трябва да се свали непосредствено преди употреба. Опаковката съдържа също и сушител. Опаковка с 4 пластира.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Германия

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен № 9900139

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

Дата на първо разрешаване: 26 април 1999 г.  
Дата на последно подновяване: 07 август 2015 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

02/2022

