

Version 4, 02/2016

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Климонорм 2 mg/0,15 mg обвити таблетки
Klimonorm® 2 mg/0.15 mg coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010289
Разрешение №	39128, 07-09-2017
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активни вещества: естрадиолов валерат (*estradiol valerate*) и левоноргестрел (*levonorgestrel*).

Всяка блистерна опаковка съдържа 21 (9 жълти и 12 кафяви) обвити таблетки.

Всяка жълта таблетка съдържа:

естрадиолов валерат 2,00 mg
(еквивалентен на 1,53 mg естрадиол)

Всяка кафява таблетка съдържа:

естрадиолов валерат 2,00 mg
(еквивалентен на 1,53 mg естрадиол)
левоноргестрел 0,15 mg

Помощни вещества с известно действие: 28 mg лактозаmonoхидрат, 33,6 mg захароза, 2 mg глюкоза, течна.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка.

Климонорм е двуфазен лекарствен продукт. Всеки блистер съдържа 9 жълти обвити таблетки и 12 кафяви обвити таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Хормонозаместителна терапия (ХЗТ) при симптоми на естрогенен дефицит при пост- и перименопаузални жени.
- Хормонозаместителна терапия (ХЗТ) за симптоми на естрогенен дефицит при жени, на които последният цикъл е бил преди най-малко 6 месеца.
- Профилактика на остеопороза при постменопаузални жени с повишен рисков от бъдещи фактури, които са показвали непоносимост или са противопоказани за лечение с други лекарствени продукти, предназначени за профилактика на остеопороза. (вж. също точка 4.4)

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка



Климонорм е лекарствен продукт за хормонозаместителна терапия прилагана по циклична схема.

Дневната доза е по една жълта таблетка през първите девет дни, след което се продължава с по една кафява таблетка през следващите 12 дни.

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

След седем-дневна пауза, лечението продължава със следващата блистерна опаковката, независимо дали кървенето е спряло или все още продължава.

Започване приложението на Климонорм

- Ако не е провеждана преди това ХЗТ
- Приложението на Климонорм може да започне по всяко време.
- Преминаване от друг лекарствен продукт за ХЗТ

В случай, че пациентката преминава от продукт за продължителна комбинирана ХЗТ, лечението може да започне веднага на следващия ден, след приключване на цикъла от предходната терапия. При жени, преминаващи от циклична ХЗТ, приемът на Климонорм трябва да започне в деня след свободния от прием на таблетки интервал.

Както при започване, така и при продължаване на лечение на симптомите на постменопаузата, трябва да се използва най-ниската ефективна доза за възможно най-кратко време (вж. Също точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Пропусната таблетка

Ако пациентката забрави да приеме таблетка в обичайното време, дозата трябва да бъде приета в следващите 12 часа. В противен случай, лечението трябва да бъде продължено на следващия ден в обичайното време, пропускайки забравената таблетка. Ако се пропусне таблетка, се увеличава вероятността от появя на пробивно кървене или зацепване.

Начин на приложение

Таблетките Климонорм трябва се погълнат цели с достатъчно течност, винаги по едно и също време от деня, ако е възможно. Таблетката трябва да се приема вечер, за да се ограничат гастроинтестиналните симптоми.

Продължителността на лечението се определя от лекар.

При започване и продължаване на лечението на симптомите на менопаузата, трябва да се използва най-ниската ефективна доза за най-кратък срок от време (вж. също точка 4.4).

4.3. Противопоказания

- Доказан, анамнестичен или подозирани рак на гърдата;
- Известни или съспективни естроген- зависими злокачествени тумори (напр. ендометриален карцином);
- Генитално кървене с неясен произход;



- Нелекувана ендометриална хиперплазия;
- Предишни или настоящи венозни тромбемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм);
- Доказани тромботични нарушения (напр. дефицит на протеин C, протеин S или антитромбин, вижте точка 4.4);
- Активни или скорошни артериални тромбоемболични заболявания (като ангина пекторис, миокарден инфаркт);
- Остро чернодробно заболяване или предходно чернодробно заболяване, при което стойностите на съответните чернодробни ензими не са се върнали в норма;
- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Порфирия;
- 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, балансиът 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 снеме 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, при които е необходимо 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 Климонорм, 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 със или без съдови нарушения
- Холелитиаза
- Мигрена или (тежко) главоболие



- Системен лупус еритематозус
- Анамнеза за ендометриална хиперплазия (вж. по-долу)
- Епилепсия
- Астма
- Отосклероза
- Доброкачествено заболяване на млечните жлези
- Наследствен ангиоедем
- Хорея минор

Причини за незабавно прекратяване на лечението

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

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

Ендометриална хиперплазия и карцином

При жени с интактна матка рисъкът 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 рисъкът може да остане повишен в продължение на най-малко десет години.

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

Рак на гърдата

Като цяло, данните предполагат повишен рисък от рак на гърдата при жени, приемащи комбинирана ХЗТ с естроген-прогестоген и евентуално ХЗТ само с естроген, което зависи от продължителността на приема на ХЗТ.

Комбинирано лечение с естроген-прогестоген

Рандомизирано, плацебо-контролирано проучване (Women's Health Initiative (WHI) проучване) и епидемиологичните проучвания показват съответни данни за повишен рисък от рак на гърдата при жени, приемащи комбинирана ХЗТ с естроген-прогестоген, който се проявява след около 3 години (вж. точка 4.8).

Лечение само с естроген

Проучването WHI не показва увеличаване на риска от рак на гърдата при хистеректомирани жени на лечение с ХЗТ само с естроген. При обсервационните клинични изпитвания се съобщава най-често за диагностицирано слабо увеличаване на риска от рак на гърдата, който е значително по-нисък отколкото при пациентки на комбинирано лечение с естроген-прогестоген. (вж. точка 4.8).

Повишиеният рисък се проявява до няколко години употреба, но се връща към първоначалните си стойности в рамките на няколко (най-много пет) години след спиране на лечението.



ХЗТ, особено комбинираното лечение с естроген-прогестоген, 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-прогестоген ХЗТ, който се проявява след около 5 години употреба и изчезва с течение на времето след спиране на лечението.

Някои други проучвания, включително изпитването WHI предполагат, че употребата на комбинирана ХЗТ може да бъде свързана с 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 противопоказана при тези пациентки (вж. точка 4.3).

Общите рискови фактори за ВТЕ включват използване на естрогени, по-напреднала възраст, голяма операция, продължително обездвижване, затъстване (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 възстановява, 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. дефицит на антитромбин, протеин S или протеин C или комбинация от дефицити), ХЗТ е противопоказана.

При жени, които вече са на продължително лечение с антикоагуланти, се изиска 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 проявяват потенциални тромбоемболични симптоми (напр. болезнен оток на крака, внезапна болка в гърдите, задух).



Коронарно артериално заболяване (CAD)

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-прогестоген или на ХЗТ само с естроген.

Комбинирана терапия с естроген-прогестоген

Относителният риск за коронарно артериално заболяване по време на използването на комбинирана ХЗТ с естроген-прогестоген 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-прогестоген е много нисък при здрави жени с наближаваща 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-прогестоген 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 силно зависим от възрастта, общият риск от инсулт при жените, които използват ХЗТ, ще се увеличава с възрастта (вж. точка 4.8).

Други състояния

- Естрогените могат да предизвикат задържане 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 хормонозаместителна 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 нивото на тироксин свързващия глобулин (TBG), което води до повишение на нивото на общия циркулиращ тиреоиден хормон, определено с йод-свързващ протеин (PBI), нивата на T4 (чрез колонна сепарация или с радиоимунен метод) или нивата на T3 (чрез радиоимунен метод). Усвояването на T3 резин е намалено, което води до повишение в TBG. Концентрацията на свободния T4 и свободния T3 са непроменени. Възможно е повишение в серумните нива на други свързващи протеини, като кортикоид-свързващ глобулин (CBG), свързващ половия хормон глобулин (SHBG), което води до повищена циркулация съответно на кортикостероидите и половите стероиди. Нивата на свободните или биологично активните хормони са непроменени. Други плазмени протеини могат да повишат стойностите си (ангиотензиноген/ренин субстрат, алфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).
- Няма убедителни доказателства за подобряване на когнитивните способности. Има някои доказателства за повишен риск от възможна деменция при жени, които са на непрекъсната комбинирана или терапия само с естроген след 65-годишна възраст.
- Необходимо е внимателно лекарско наблюдение (включително периодични измервания на нивата на пролактин), ако пациентът страда от пролактином.
- Понякога може да възникне хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма гравидарум. Жени със склонност към хлоазма трябва да избягват излагане на сънце или ултравиолетови лъчи, докато приемат ХЗТ.



- При жени с наследствен агионевротичен едем, екзогенните естрогени могат да индуцират или изострят симптомите на наследствения агионевротичен едем.

Пациенти с редките наследствени заболявания като фруктозна непоносимост, галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност, захарозо-изомалтазна недостатъчност или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат Климонорм.

Лечението с Климонорм не предпазва от забременяване, ХИВ или други предавани по полов път заболявания.

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

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

Ефекти на други лекарствени продукти върху Климонорм

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

Метаболизъмът на естрогените и прогестогените може да бъде ускорен при едновременно приложение на активни вещества, за които е известно, че индуцират ензимите метаболизиращи лекарствата, особено цитохром P450 ензимите, като антikonвулсанти (напр. барбитурати, фенитоин, примидон, карбамазепин) и анти-инфекциозни продукти (като рифамицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц) и вероятно също фелбамат, гризоофулвин, окскарбазепин, топирамат и продукти съдържащи билката жълт кантарион (*Hypericum Perforatum*).

Клинично, повишеният метаболизъм на естрогените и прогестините 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 [или прогестоген, или и двете]. Общийят ефект от тези промени може да има клинично значение в някои случаи.

Следователно, информацията за предписване на съществуващи 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, кетоконазол, вориконазол), верапамил, макролиди (например кларитромицин, еритромицин), дилтиазем и сок от грейпфрут могат да повишат плазмените концентрации на естроген [или прогестоген, или и двете].



Вещества, които претърпяват съществен конюгиране (например парацетамол) могат да повишат бионаличността на естрадиол чрез конкурентно инхибиране на системата за конюгиране по време на абсорбцията.

Лекарствени продукти, които инхибират активността на метаболизиращите ензими (напр. кетоконазол) могат да увеличат плазмените нива на активните вещества на Климонорм.

Естрогените могат да повишат активността и нежеланите ефекти на имипрамин.

Едновременното приложение на циклоспорин може да доведе до повишени нива на циклоспорин, креатинин и трансаминазите в кръвта, в резултат на намаленото чернодробно елиминиране на циклоспорин.

Естрогените могат да усилят активността и нежеланите ефекти на лекарствата, съдържащи кортикоステроиди.

При едновременна тироидна хормонална заместителна терапия, необходимостта от левотироксин може да се увеличи.

Намалени нива на активните вещества са били наблюдавани, в резултат на промени в чревната флора след едновременно прилагане на активен въглен и/или антибиотици като ампицилин или тетрациклини, които могат да отслабят ефектите на Климонорм. Повишени нива на вътрешечно кървене също са били докладвани при тези обстоятелства.

Необходимостта от лечение/дозировка с перорални антидиабетни продукти или инсулин може да бъде променена като резултат от ефекта на естрогена върху глюкозния толеранс (който е намален) и на отговора към инсулин.

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-свързвания 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, вижте точка 4.4. „Други състояния“.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Климонорм не е показан по време на бременност. Ако се установи бременност по време на лечение с Климонорм, лечението трябва незабавно да бъде спряно.

Клиничните данни от ограничен брой експозирани бременности не показват нежелани ефекти на норгестрел върху плода.

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

Кърмене



Климонорм не е показан 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 Климонорм.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите реакции е основана на следните категории:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1,000 - < 1/100$)

Редки ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$)

Много редки ($< 1/10,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

В клинични изпитвания включващи 588 жени и проучвания от постмаркетингово наблюдение включващи 10 115 жени са били докладвани следните нежелани реакции, за които се подозира, че са свързани с употребата на Климонорм.

Системо-органи класове	Честота на нежеланите реакции		
	Чести	Нечести	Редки
Изследвания		Повишени нива на глюкозата в кръвта, анемия, промени в телесното тегло, хипербилирубинемия	
Нарушения на нервната система	Главоболие/мигрена	Нарушена памет*, съниливост/замаяност	Нарушения в съня
Нарушения на очите		Зрителни нарушения	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене/повръщане, подуване (метеоризъм), абдоминална болка, констипация*, диспептични оплаквания	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Акне/ себорея, пруритус/сърбеж	Загуба на коса
Инфекции и инфекции		Инфекции на респираторния тракт/бронхит	
Съдови нарушения	Хипертония	Тахикардия/ палпитации, варикозни заболявания, хемороиди, сърдечносъдови нарушения	Тромбоза#, повърхностен тромбофлебит, хипотония



Системо-органи класове	Честота на нежеланите реакции		
	Чести	Нечести	Редки
Общи нарушения		Горещи вълни, умора, отоци/„тежки крака”, тазова болка	
Нарушения на имунната система		Реакции на свръхчувствителност/алергия	
Хепатобилиарни нарушения		Холангит, холецистит, чернодробно увреждане	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Неоплазма на гърдата (доброкачествено заболяване на гърдата), напрежение/болка в гърдата	Интерменструално кървене/нарушено кървене, мастит*, вагинит*, цервикална хиперплазия*/дисплазия*, ендометриална хипертрофия, ендометриална хиперплазия*, вулвовагинални симптоми, рак на гърдата	
Психични нарушения		Промени в настроението, включително тревожност и депресия	Промени в либидото

* Единствените докладвани нежелани реакции, за които се предполага причинно-следствена връзка с лекарствения продукт, попадат в категория „нечести” поради малкия размер на извадката на клиничните изпитвания (N = 588).

Венозен тромбоемболизъм, т.е. тромбоза на дълбоките вени на краката и таза и белодробен емболизъм, се среща по-често сред потребителите на хормоно-заместителна терапия, отколкото при не-потребители. За повече подробности вж. точки 4.3 Противопоказания и 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Рак на гърдата

Според резултатите от голям брой епидемиологични проучвания и едно рандомизирано плацебо-контролирано клинично изпитване – Women’s Health Initiative (Инициатива за женско здраве) (WHI), общият рисък от рак на гърдата при жени, които използват или насконо са използвали ХЗТ, се повишава с удължаване продължителността на ХЗТ.

Оценката на относителния рисък (RR) за ХЗТ с продукти съдържащи само естроген, основана на повторен анализ на оригинални данни от 51 епидемиологични проучвания (при които продукти съдържащи само естроген са използвани за ХЗТ при >80% от случаите) и от епидемиологичното проучване Million Women Study (Проучване милион жени) (MWS) е подобна – съответно 1.35 (95%CI 1.21 – 1.49) и 1.30 (95%CI 1.21 – 1.40).

Определен е по-висок общ рисък от рак на гърдата в много епидемиологични проучвания за ХЗТ с комбинация естроген и прогестоген в сравнение с прилагането само на естроген.



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

В WHI проучването, рисъкът за всички пациенти е оценен на 1.24 (95% CI 1.01 – 1.54) след употребата на комбинирана естроген-прогестоген заместителна терапия (конюгиранi конски естрогени + медроксипрогестерон ацетат) за 5.6 години в сравнение с плацеbo.

Абсолютният рисък изчислен на база MWS и WHI е представен по-долу:

В MWS е определено, на база известна средна честота на карцином на гърдата в развитите страни, че:

- Рак на гърдата е диагностициран при 32 от всички 1 000 жени получаващи ХЗТ на възраст между 50 и 64 години.
- За 1000 понастоящем приемащи или доскоро приемащи ХЗТ, броят на допълнителните случаи за съответния период е както следва:
 - За пациенти на монотерапия с естроген
 - между 0 и 3 (средно = 1.5) за приложение от 5 години
 - между 3 и 7 (средно = 5) за приложение от 10 години
 - За пациенти на комбинирана естроген-прогестоген заместителна терапия,
 - между 5 и 7 (средно = 6) за приложение от 5 години
 - между 18 и 20 (средно = 19) за приложение от 10 години

Според оценката на проучването WHI, 8 допълнителни случая на инвазивен рак на гърдата на 10000 жени-години се появяват при жени на възраст между 50 и 79 години след 5.6-годишен период като резултат на комбинирана естроген-прогестоген заместителна терапия (конюгиранi конски естрогени + медроксипрогестерон ацетат).

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

- около 16 случая на инвазивен карцином на гърдата се диагностицират в рамките на 5 години сред 1000 жени в плацеbo групата.
- броят на допълнителните случаи сред 1000 жени, които са получавали комбинирана естроген-прогестоген заместителна терапия (конюгиранi конски естрогени + медроксипрогестерон ацетат) е между 0 и 9 (средно = 4) след пет години на употреба

Броят на допълнителните случаи на карцином на гърдата при жени, които получават ХЗТ е в широк аспект близък до този на всички жени, които започват ХЗТ независимо от възрастта в началото на ХЗТ (между 45-65 години) (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.).

Ендометриален карцином

При жени с интактна матка рисъкът от ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином нараства с увеличаване на продължителността на приложение на естрогени самостоятелно. Според данните от епидемиологичните проучвания най-добрата оценка за риска при жени показва, че ендометриален карцином се диагностицира при 5 от общо 1000 жени, които не получават ХЗТ на възраст между 50 и 65 години. В зависимост от продължителността на лечението и дозата на естрогена, това повишение на риска от карцином на ендометриума е 2 до 12 пъти по-висок при пациентите на монотерапия с естроген в сравнение с неприлагалите. Добавянето на прогестоген към монотерапията с естроген силно намалява този повишен рисък.



Споменава се и за други нежелани лекарствени реакции свързани лечението с естроген-прогестоген:

- Естроген-зависими доброкачествени неоплазми и злокачествени неоплазми, напр. ендометриален карцином
- Миокарден инфаркт и инсулт
- Венозни тромбоемболични събития, специално тромбоза на дълбоките вени на краката и таза и белодробен емболизъм (ВТЕ). Това се случва по-често при пациенти на хормонозаместителна терапия в сравнение с тези, които не употребяват. За повече информация вж. точки 4.3 Противопоказания и 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.
- Болест на жълчния мехур
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: хлоазма, еритема мултиформе, еритема нодозум, съдова пурпура
- Вероятна деменция (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)
- При жени с наследствен ангионевротичен едем, екзогенните естрогени могат да индуцират или изострят симптомите на ангионевротичния едем

Риск от рак на гърдата

- Съобщава се за до два пъти повишен рисков от рак на гърдата при жени приемащи комбинирана естроген-прогестоген терапия за повече от 5 години.
- Всяко повишаване на риска при пациентки на терапия само с естроген е значително по-нисък от този, наблюдаван при пациентки, употребяващи комбинации от естроген-прогестоген.
- Степента на риска зависи от продължителността на употреба (вж. точка 4.4).
- Представени са резултати от най-голямото рандомизирано, плацебо-контролирано проучване (проучването WHI) и най-голямото епидемиологично проучване (MWS).

Million Women Study – Изчислен допълнителен рисков от рак на гърдата след петгодишна употреба

Възрастов диапазон (години)	Допълнителни случаи на 1000 пациентки, които никога не са използвали ХЗТ, в рамките на 5 години *	Съотношение на риска & 95%CI#	Допълнителни случаи на 1000 пациентки, използвали ХЗТ в рамките на 5 години (95% CI)
ХЗТ само с естроген			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Комбинирана терапия с естроген-прогестоген			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Данни, взети от изходната честота в развити страни
Общо съотношение на риска. Съотношението на риска не е постоянно, но ще се повишава с нарастващото на продължителността на употребата.
Забележка: Тъй като честотата на разпространение на рак на гърдата се различава в страните от Европейския съюз, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата ще се променя пропорционално.

US WHI studies – допълнителен рисков от рак на гърдата след петгодишна 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 в рамките на 5 години (95% CI)
CEE терапия само с естроген			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*3
CEE+МРА естроген и прогестогени ‡			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

* 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 рисът е по-висок, отколкото при неупотребявалите.

Риск от ендометриален карцином

Жени в пост-менопауза с матка

Рисът 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 рисък от ендометриален карцином (вж. точка 4.4).

В зависимост от продължителността на употреба на терапия само с естроген и дозата на естрогена нарастващето на рисък 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.

Риск от рак на яйчиците:

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

Мета-анализ от 52 епидемиологични проучвания съобщава за повишен рисък от рак на яйчиците 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 яйчиците в продължение на период от 5 години.

Риск от венозен тромбоемболизъм

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

WHI Studies – допълнителен рисък 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
Перорално, лечение само с естроген *4			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Перорално, комбинирана терапия с естроген-прогестерон			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)



* 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-прогестоген, на възраст над 60 години. (вж. точка 4.4).

Риск от ишемичен инсулт

Употребата на терапия само с естроген и с естроген + прогестоген се свързва с до 1,5 пъти повишен относителен риск от ишемичен 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 ишемичен 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)

* няма диференциация между ишемичен и хеморагичен инсулт.

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

- Заболяване на жълчния мехур.
- Нарушения на кожа и подкожната тъкан: хлоазма, еритема мултиформе, еритема нодозум, васкуларна пурпурна.
- Възможна деменция при възраст над 65 години (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/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

При някои жени предозирането може да предизвика гадене, повръщане и отпадъчно кървене.

Няма специфични антидоти и лечението трябва да бъде симптоматично.

Лечение

Всяко лечение, което може да се наложи трябва да се основава на симптомите.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: прогестогени и естрогени, секвентни препарати, АТС код: G03F B09

Естрадиолов валерат:

Активното вещество естрадиолов валерат, продукт на синтетичния 17 β -естрадиол, 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.

Норгестрел/Левоноргестрел:

Активното вещество норгестрел/левоноргестрел е синтетичен прогестоген. Тъй като естрогените стимулират растежа на ендометриума, небалансираните естрогени повишават риска от хиперплазия на ендометриума и рак. Добавянето на прогестоген/левоноргестрел значително намалява естроген-индуктирания риск от хиперплазия на ендометриума при нехистероектомирани жени.

В резултат на циклични комбинация от естрадиолов валерат с левоноргестрел, митогенната активност на естрогена в ендометриума се потиска. По този начин, повишиеният риск от ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином, свързани с ХЗТ само с естроген е редуциран.

Със състава и секвенциалния режим на Климонорм, включителноmonoфазен естроген за 9 дни, комбинация естроген-прогестоген в продължение на 12 дни и свободен интервал без прием от 7 дни, се установява менструален цикъл при жени с интактна матка при условие, че лекарството се приема редовно.

Овуляцията не се инхибира по време на използването на Климонорм, а ендогенната продукция на хормони е слабо засегната. Лекарството може да се използва при по-млади жени, за да се развие и за да се регулира цикъла, както и при жени в менопауза за лечение на нерегулярно маточено кръвотечение.

Данни, свързани с клиничните изпитвания

Облекчаване на симптомите, причинени от естрогенен дефицит и последиците от кървенето.

- По време на климактериума, намаляването и накрая загубата на овариална секреция на естрадиол може да доведе до нестабилност на терморегулацията, което причинява горещи вълни, свързани с нарушения на съня и прекомерно потене, и урогенитална атрофия със симптоми на вагинална сухота, диспареуния и нездържане на урина. По-малко специфични, но често се споменават като част от климактеричния синдром симптоми като ангинални оплаквания, сърцеви болки, раздразнителност, нервност, липса на енергия и способности за концентрация, забравяне, загуба на либидо и ставни, и мускулни болки. ХЗТ облекчава много от тези симптоми на дефицит на естрадиол при жени в менопауза.
- ХЗТ има положителен ефект върху съдържанието на колаген в кожата и дебелината на кожата, и може да забави процеса на кожни бръчки.
- Облекчаването на симптомите на менопаузата се постига през първите ~~неколко~~ седмици от лечението.



- Добавянето на прогестоген към естроген-заместителния режим за най-малко 10 дни от всеки цикъл, както в Климонорм намалява риска от ендометриална хиперплазия и съпътстващ риск от adenокарцином при жени с интактна матка. Не е доказано, че добавянето на прогестоген към естроген-заместителния режим, пречи на ефективността на естрогена за неговите одобрени показания.

Отпадно кървене се наблюдава при 84,4 % от циклите при първата година на лечението.

Средната продължителност на кървене е 5,0 дни.

Пробивно кървене и/или зацепване се наблюдава при 12,9 % от жените по време на първите три месеца на лечение и при 7,9 % от жените по време на десетия до двадесетия месец от лечението.

6,4% от циклите по време на първата година от лечението са последвани от аменореен курс (без кръвотечение или зацепване).

Предотвратяване на остеопорозата

- Недостигът на естроген по време на менопаузата е свързан с увеличаване на костната обмяна и намаляване на костната маса. ХЗТ намалява костната резорбция и забавя или спира костна загуба след менопауза. Няма доказателства, че ХЗТ възстановява костната маса до преди менопаузата.
- Ефектът на естрогените върху костната минерална плътност е зависим от дозата. Предпазването е толкова 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 прогестоген – 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.

Обсервационни проучвания и WHI изпитването на конюгиранi конски естрогени (СЕЕ) плюс медроксипрогестерон ацетат (МРА) показват намалена заболеваемост от рак на дебелото черво при жени в менопауза, приемащи ХЗТ. В WHI изпитването с моно-терапия на СЕЕ не се наблюдава намаляване на риска. Не е известно дали тези резултати се отнасят и за други ХЗТ продукти.

5.2. Фармакокинетични свойства

Естрадиолов валерат

Абсорбция

След перорално приложение естрадиолов валерат се абсорбира напълно в гастроинтестиналния тракт.

Разпределение

След перорално приложение на 4 mg естрадиолов валерат, който отговаря на две жълти таблетки от първата фаза на Климонорм, пикови нива на естрадиол се достигат след осем до 12 часа. При перорален прием на 4 mg естрадиол, максималното ниво естрадиол е между 40 и 52 pg/ml. Средният плазмен полуживот е около един час. Естрадиол се свързва частично с плазмените протеини

Биотрансформация



Перорално приложения естрадиол се метаболизира 90 % при първо преминаване през черния дроб, главно в естрон, естрон сулфат и естриол, заедно с несвързани и метилов катехол естрогени. Разпадане се извършва главно в черния дроб, но и в други тъкани.

Елиминиране

Естрадиол и неговите метаболити (естрон и естриол) се екскретират главно чрез урината в рамките на 48 часа под формата на сярна киселина и глюкуронова киселина конюгирана заедно с малка част непроменен естрадиол. Друга част се елиминира с фекеса.

Левоноргестрел

Абсорбция

Перорално приложения левоноргестрел се абсорбира бързо и напълно в гастроинтестиналния тракт.

Разпределение

След перорално приложение на 0,30 mg левоноргестрел, който отговаря на две кафяви таблетки от втората фаза на Климонорм, пикови плазмени нива левоноргестрел от около 6 ng/ml се достигат между един и два часа след приложението. Полуживот от два часа е определен във фазата на разпределение и елиминационен полуживот между десет и 24 часа. Левоноргестрел е между 93 и 95 % свързан с албумина и по-специално с полов хормон свързвания глобулин (SHBG) в плазмата.

Биотрансформация

Ефект на първо преминаване не е идентифициран.

Елиминиране

Плазменият клирънс е 106 ml/h/kg.

Левоноргестрел се елиминира под формата на редуцирани и/или хидроксилирани метаболити, свързани главно с глюкуронова и сярна киселина. Приблизително половината се екскретира чрез урината, а другата половина чрез фекеса.

Малки количества левоноргестрел се секретират в майчиното мляко.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Поради съществени различия между изследваните видове животни, както и между тези видове и хората, резултатите от изследвания върху животни с естрогени са с ограничена предсказваща стойност за употребата при хора.

При проучваните животни, естрадиол или естрадиолов валерат показват ембрио-летални ефекти, дори и в сравнително малки дози. Наблюдавани са малформации на урогениталния тракт и феминизация на мъжките фетуси.

При проучвания върху животни, левоноргестрел показва ембрио-летални ефекти, а при високи дози, вирилизиращи ефект върху женските фетуси. Проучванията за репродуктивна токсичност при пътхове, мишки и зайци не дадоха никакви доказателства за тератогенен ефект.

Неклиничните данни за естрадиолов валерат и левоноргестрел не показват особен риск за хора на база на конвенционалните проучвания за хронична токсичност, генотоксичност и



карциногенен потенциал с изключение на тези, които вече описани в другите раздели на кратката характеристика на продукта

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Жълти обвити таблетки

Ядро на таблетката:

Лактозаmonoхидрат, картофено нишесте, желатин, талк, магнезиев стеарат (Ph. Eur.)

Обвивка на таблетката:

Захароза, калциев карбонат, магнезиев карбонат, лек, талк, глюкоза, течна (Ph. Eur.), макрол 35 000, титанов диоксид (Е 171), желатин, повидон K25, хидратиран железен оксид (Е 172), карнаубски восък

Кафяви обвити таблетки

Ядро на таблетката:

Лактозаmonoхидрат, картофено нишесте, желатин, талк, магнезиев стеарат (Ph. Eur.)

Обвивка на таблетката:

Захароза, калциев карбонат, магнезиев карбонат, лек, талк, глюкоза, течна (Ph. Eur.), макрол 35 000, титанов диоксид (Е 171), желатин, повидон K25, железен (III) оксид (Е 172), хидратиран железен оксид (Е 172), железни оксиidi и хидроксиidi (Е 172), карнаубски восък

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

5 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (PVC/алуминиево фолио) с 21 обвити таблетки (9 жълти и 12 кафяви) в картонена опаковка.

Опаковка съдържаща 1 блистер:

1 x 21 обвити таблетки

Опаковка съдържаща 3 блистера:

3 x 21 обвити таблетки

Не всички видове опаковки ще бъдат пуснати на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20010289

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

Дата на първо разрешаване: 06 март 2001 г.

Дата на последно подновяване: 09 февруари 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ/ГГГГ

