

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLIMARA® FORTE 7.8 mg/25 cm² transdermal flaster

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 24 saatte nominal 100 mikrogram salgılayan, 7,6 mg estradiol (7,8 mg estradiol hemihidrat'a eşdeğer) içeren 25 cm²'lik flaster

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yapışkan akrilat matriksinde estradiol içeren flasterden oluşan transdermal taşıma sistemi.

Flasterden transdermal salım 7 gün devam eder.

Sistemin aktif maddesi estradioldür. Sistemin diğer bileşenleri farmakolojik olarak aktif değildir.

Oval transdermal flaster; aktif maddeyi transparan taşıyıcı bir film tabakasında içeren yarı saydam homojen matrikslidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- 1 yıldan fazla bir süredir menopozdaki kadınlarda östrojen eksikliğinin hormon replasman tedavisinde (HRT)
- Osteoporozun önlenmesi konusunda onaylanmış tıbbi ürünlere tolerans gösterilememesi veya kontrendike olması durumunda kırık riski yüksek olan postmenopozal kadınlarda osteoporozun önlenmesi

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

HRT başlatıldığında hormonal kontrasepsiyon durdurulmalı ve hastaya, gerekirse, hormonal olmayan kontraseptif önlemleri alması önerilmelidir.

Klimakterik semptomların kontrolü

Tedavi en düşük CLIMARA dozu ile başlamalıdır. Gerekli görülürse daha yüksek doz kullanılmalıdır. Tedaviye başlandıktan sonra semptomların düzelmesi için gerekli olan en düşük etkin doz en kısa süre boyunca kullanılmalıdır.

Osteoporozun önlenmesi

Postmenopozal kemik kaybının önlenmesi için tedaviye menopozdan sonra mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır. Tedavi bireysel gereksinimlere göre ayarlanmalıdır. Uzun süreli tedavi önerilir.

CLIMARA FORTE tedavisine başlama:

Tedavi kesintisiz ya da siklik olarak verilebilir.

Sürekli ardışık ya da siklik tedavinin değiştirilmesi:
Önceki tedavi rejiminin bitiminin ertesi günü tedaviye başlanır.

Doz

Sürekli kullanım için:

Flasterler kesintisiz olarak haftada bir uygulanmalı, 7 günün sonunda çıkarılmalı ve bir yenisi farklı bir uygulama yerine yapıştırılmalıdır.

Periyodik kullanım için:

Flasterler siklik olarak da kullanılabilir. Bu tercih edildiğinde flasterler birbirini izleyen 3 hafta boyunca uygulanmalı, bunu yeni bir sıklusa başlamadan önce 7 günlük bir ara izlemelidir.

Bir progestojen eklenmesi

Hasta histerektomi geçirmediyse dışarıdan alınan östrojen kullanılmamalıdır. Uterusu sağlam olan kadınlarda CLIMARA FORTE tedavisine her ayın en az 12-14 günü boyunca kullanılmak üzere bir progestojen eklenmelidir. Önceden endometriozis tanısı konmadıysa, histerektomili kadınlarda progestojen ilavesi tavsiye edilmemektedir.

Normal olarak progestojen uygulanma periyodu tamamlandıktan 2-3 gün sonra menstrüasyona benzer bir kanama görülür.

Uygulama şekli:

CLIMARA FORTE flasterin yüzeyini örten koruyucu şeffaf plastik tabaka kaldırıldıktan sonra flaster gövde ya da kalçada kuru, temiz deriye yapıştırılmalıdır. CLIMARA FORTE meme üzerine ya da yakınına yapıştırılmamalıdır. Flasterin yapıştırıldığı deri alanı yağlı, tahriş olmuş ya da herhangi bir şekilde hasarlı olmamalıdır. Flaster bel hizasına yapıştırılmamalıdır, zira giysilerin sürtünmesiyle düşebilir. Otururken flasterin yer değiştireceği bölgelere uygulamadan kaçınılmalıdır.

Flaster, ambalajın açılması ve koruyucu folyonun kaldırılmasından hemen sonra yapıştırılmalıdır. Flaster, yaklaşık 10 saniye boyunca, özellikle kenarlarda iyi bir temas sağlandığından emin olunarak bastırılmalıdır. Flaster kalkarsa yapışkanlığı korumak için basınç uygulanmalıdır.

Uygulama yerleri en az bir haftalık aralarla değişecek şekilde rotasyona tabi tutulmalıdır.

Flaster doğru uygulandığında her zamanki gibi duş veya banyo almanız mümkündür. Flaster ancak çok sıcak banyo ya da saunada deriden kalkabilir.

Unutulan ya da kaybolan flasterler

- Flasterin 7 gün tamamlanmadan önce düştüğü durumlarda flaster tekrar uygulanabilir. Gerekliğinde 7 günlük doz aralığının geri kalan kısmı için yeni bir flaster uygulanmalıdır.

- Hasta flasteri yapıştırmayı unuttuğunda hatırladığı zaman hemen uygulamalıdır. Daha sonraki flaster normal olarak 7 günlük doz aralığı ardından kullanılmalıdır.

Eğer flaster düşerse veya birkaç gün kullanımı unutulursa, düzensiz kanama oluşabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

CLIMARA FORTE özel olarak karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Karaciğer işlevleri bozuk olan kadınlarda kullanım için Bkz. Bölüm 4.4.

Böbrek yetmezliği:

CLIMARA FORTE özel olarak böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasını gerektirecek veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

CLIMARA FORTE'un çocuklarda ve ergenlerde kullanım endikasyonu yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasını gerektirecek veri bulunmamaktadır. 65 yaş ve üzerindeki kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. Kullanım için Bkz. Bölüm 4.4.

4.3. Kontrendikasyonlar

CLIMARA FORTE aşağıdaki koşullarda kontrendikedir;

- Gebelik ve laktasyon
- Tedavi edilmemiş endometrial hiperplazi
- Tanı konmamış anormal genital kanama
- Meme kanseri ya da şüphesi, ya da geçmişte geçirilmiş olması
- Östrojen bağımlı malign tümörler, örn. endometrial kanser ya da şüphesi
- Akut karaciğer hastalığı veya karaciğer fonksiyon testleri normale dönmediği sürece karaciğer hastalığı öyküsü
- Aktif ya da yeni akut arteriyel tromboembolizm (örn. miyokard enfarktüsü, inme, angina)
- Geçmişte veya mevcut ven tromboemboli (derin ven trombozu, pulmoner emboli)
- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Porfiriya
- Bilinen trombofilik bozukluklar (örn. protein C, protein S veya antitrombin eksikliği; Bkz. Bölüm 4.4.)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Menopoz sonrası semptomların tedavisinde, HRT sadece yaşam kalitesini olumsuz etkileyen semptomlar için başlatılmalıdır. Her durumda, riskler ve faydalar en az yılda bir kez dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve HRT'ye ancak fayda riskten ağır bastığı sürece devam edilmelidir.

Erken menopoz tedavisinde HRT ile ilişkili risklere dair kanıtlar sınırlıdır. Bununla birlikte, daha genç kadınlarda mutlak risk seviyesinin düşük olması nedeniyle, bu kadınlar için fayda ve risk dengesi daha yaşlı kadınlardakine göre daha olumlu olabilir.

Tıbbi muayene/takip

HRT'yi başlatmadan veya yeniden başlatmadan önce, eksiksiz bir kişisel ve aile tıbbi geçmişi alınmalıdır. Fiziksel (pelvik ve meme dahil) muayene, tıbbi geçmiş ve kontrendikasyonlara ve kullanım uyarılarına göre yönlendirilmelidir. Tedavi sırasında, kişiye göre uyarlanmış sıklıkta ve yapıda periyodik kontroller önerilmektedir. Kadınlara, memelerinde oluşacak herhangi bir değişikliği doktoruna veya hemşiresine bildirmesi gerektiği konusunda bilgi verilmelidir (aşağıdaki 'Meme kanseri' bölümüne bakınız). Mamografi gibi uygun görüntüleme yöntemleri dahil olmak üzere tetkikler, bireyin klinik ihtiyaçlarına göre modifiye edilmiş, güncel olarak kabul edilmiş tarama uygulamalarına uygun olarak yapılmalıdır.

Venöz tromboemboli

- HRT, venöz tromboemboli (VTE), yani derin ven trombozu veya pulmoner embolizm gelişmesi bakımından 1,3-3 kat risk ile ilişkilendirilmektedir. Bu tip bir olayın HRT kullanımının ilk yılı içinde ortaya çıkması sonraki yıllara göre daha olasıdır (Bkz. Bölüm 4.8).
- Trombofilik durumları olduğu bilinen hastalarda artmış VTE riski vardır ve HRT bu riski artırabilir. Bu nedenle HRT bu hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).
- VTE için genellikle tanımlanan risk faktörleri; östrojen kullanımı, ileri yaş, majör cerrahi, sistemik lupus eritematozus (SLE), aşırı şişmanlık (VKI >30 kg/m²), uzun süreli immobilizasyon, gebelik / postpartum dönemi ve kanserdir. VTE'de variköz venlerin olası rolü ile ilgili bir görüş birliği bulunmamaktadır. Tüm postoperatif hastalarda olduğu gibi, cerrahi sonrası VTE'yi önlemek için profilaktik önlemler düşünülmelidir. Elektif cerrahinin ardından uzun süreli immobilizasyon uygulanacaksa, HRT'nin 4 ila 6 hafta önce geçici olarak durdurulması önerilmektedir. Kadın tamamen mobilize olana kadar tedaviye yeniden başlanmamalıdır.
- VTE kişisel öyküsü olmayan, ancak birinci derece akrabasında erken yaşta tromboz öyküsü olan kadınlarda, kısıtlamaları (trombofilik kusurların sadece bir bölümü taramayla belirlenebilmektedir) hususunda dikkatli bir danışmanlıktan sonra tarama önerilebilir. Aile bireylerinde trombozla ayrılan bir trombofilik kusur belirlenirse veya kusur 'ciddi' ise (örn., antitrombin, protein S veya protein C eksiklikleri ya da kusurların bir kombinasyonu) HRT kontrendikedir.
- Halihazırda kronik antikoagülan tedavi gören kadınlar, HRT kullanımının fayda-riskinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir.
- Tedaviye başladıktan sonra VTE gelişirse ilaç kesilmelidir. Hastalara potansiyel bir tromboembolik semptomun (örneğin, bir bacağın ağrılı şişmesi, göğüste ani ağrı, dispne) farkına vardıklarında derhal doktorlarıyla iletişime geçmeleri söylenmelidir.

Koroner arter hastalığı (KAH)

Randomize kontrollü araştırmalarda önceden KAH bulunan ya da bulunmayan ve kombine östrojen-progestojen veya yalnızca östrojen içeren HRT kullanan kadınlarda miyokard enfarktüsüne karşı koruma sağlanmasıyla ilgili kanıt elde edilmemiştir.

Kombine östrojen-progestojen tedavisi

Kombine östrojen-progestojen HRT kullanımı sırasında bağıl KAH riski hafif artış göstermektedir. Temel mutlak KAH riski önemli ölçüde yaşa bağlı olduğu için, östrojen-progestojen kullanımına bağlı fazladan KAH vakalarının sayısı menopoz dönemine yaklaşan sağlıklı kadınlarda çok düşüktür, ancak yaş ilerledikçe artacaktır.

Sadece östrojen içeren tedavi

Randomize kontrollü çalışmalarda sadece östrojen içeren tedavi alan histerektomi yapılmış kadınlarda KAH bakımından herhangi bir risk artışı saptanmamıştır.

Endometriyal hiperplazi ve karsinom

- Uterusu sağlam olan kadınlarda uzun süreli östrojen uygulamasıyla endometriyal hiperplazi ve karsinom riski artmaktadır. Yalnızca östrojen kullananlarda endometriyal kanser bakımından kullanmayanlara kıyasla bildirilen artış, tedavi süresi ve östrojen dozuna bağlı olmak üzere 2 ila 12 kat daha fazladır (Bkz. Bölüm 4.8). Tedavinin kesilmesinden sonra en az 10 yıl süreyle risk yüksek kalabilir.
- En az ayda 12 gün/28 günlük siklus şeklinde siklik olarak progestojen eklenmesi veya sürekli olarak kombine östrojen-progestojen tedavisi uygulanması, histerektomi uygulanmamış olan kadınlarda yalnızca östrojen içeren HRT ile ilişkili risk artışı önlemektedir.
- Oral doz olarak 2 mg'den fazla estradiol, 0,625 mg'den fazla konjuge kısarak östrojenler ve 50 mikrogram/gün'den fazla bantlar için eklenen progestojenlerin endometriyal güvenliliği belirlenmemiştir.
- Tedavinin ilk aylarında beklenmeyen kanama ve lekelenme olabilmektedir. Beklenmeyen kanama veya lekelenmenin tedavide belli bir süre geçtikten sonra ortaya çıkması ya da tedavi bırakıldıktan sonra devam etmesi halinde, bu durumun nedeni endometriyal malignitenin dışlanması için endometriyal biyopsi dahil olabilecek şekilde araştırılmalıdır.
- Progestojen ile karşılanmayan östrojen stimülasyonu rezidüel endometriyozis odaklarında premalign veya malign dönüşüme yol açabilmektedir. Bu nedenle, endometriyozis nedeniyle histerektomi uygulanmış olan kadınlarda rezidüel endometriyozis varsa, östrojen replasman tedavisine progestojen eklenmesi düşünülmelidir.

Meme kanseri

Genel kanıtlar kombine östrojen-progestojen veya yalnızca östrojen içeren HRT kullanan kadınlarda HRT kullanma süresine bağlı olmak üzere meme kanseri riskinde artış olduğunu göstermektedir.

Kombine östrojen-progestojen tedavisi

Randomize plasebo kontrollü bir araştırma olan Women's Health Initiative (WHI) çalışması ve prospektif epidemiyolojik çalışmaların bir meta analizi kombine östrojen-progestojen içeren HRT kullanan kadınlarda meme kanseri bakımından yaklaşık 3 (1-4) yıl sonunda belirgin hale gelen bir risk artışı bulunduğu konusunda tutarlılık sergilemektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

Sadece östrojen içeren tedavi

WHI çalışmasında sadece östrojen içeren HRT alan histerektomi yapılmış kadınlarda meme kanseri bakımından herhangi bir risk artışı saptanmamıştır. Gözlemsel çalışmalarda çoğunlukla meme kanseri tanısı alma bakımından hafif bir artış olduğu, ancak bu artışın östrojen-progestojen kombinasyonu kullananlardaki riske kıyasla düşük olduğu bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Büyük bir meta analizin bulguları, tedavi kesildikten sonra bu artmış riskin zaman içinde azalacağını ve başlangıç düzeyine dönmek için gereken sürenin önceki HRT kullanımının süresine bağlı olduğunu göstermiştir. HRT'nin 5 yıldan uzun süre kullanıldığı durumlarda, söz konusu risk 10 yıl veya daha uzun süre devam edebilir.

HRT, özellikle östrojen-progestojen kombine tedavisi, meme kanserinin radyolojik tespitini olumsuz etkileyebilecek mamografik görüntülerin yoğunluğunu arttırmaktadır.

Over kanseri

Over kanseri, meme kanserinden daha nadir görülür.

Bu geniş meta analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, tek başına östrojen veya kombine östrojen-progestojen içeren HRT ürünlerini kullanan kadınlarda 5 yıl içerisinde belirgin hale gelen ve kesildikten sonra zamanla azalan hafif bir risk artışı göstermektedir.

WHI çalışması dahil diğer bazı çalışmalar, kombine HRT kullanımının benzer veya biraz daha düşük bir risk ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

İskemik inme

Kombine östrojen-progestojen ve tek başına östrojen tedavisi iskemik inme riskinde 1,5 kata kadar olan artışla ilişkilendirilmektedir. Rölatif risk yaş veya menapozdan itibaren geçen süreye göre değişmemektedir. Bununla birlikte, başlangıçtaki inme riski büyük oranda yaşa bağlıdır ve HRT kullanan kadınlardaki genel inme riski yaşla birlikte artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.8).

İzlem gerektiren durumlar

Aşağıdaki durumlardan herhangi birinin bulunması, önceden ortaya çıkmış olması ve/veya gebelik ya da önceki hormon tedavisi sırasında alevlenmesi durumunda hasta yakından izlenmelidir. CLIMARA FORTE tedavisi sırasında bu durumların tekrarlayabileceği ya da alevlenebileceği dikkate alınmalıdır, özellikle:

- Leiomyom (uterin fibroidleri) ya da endometriozis
- Tromboembolik bozukluk öyküsü ya da risk faktörleri (aşağıya bakınız)
- Östrojene bağımlı tümör için örneğin meme kanseri için birinci derece kalıtım gibi risk faktörleri
- Hipertansiyon
- Karaciğer bozuklukları (örn. karaciğer adenomu)
- Vasküler tutulumu olan/olmayan diabetes mellitus
- Kolelitiazis
- Migren ya da (şiddetli) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematozus
- Endometrial hiperplazi öyküsü (aşağı bakınız)
- Epilepsi
- Astım
- Otokleroz

- Herediter anjiyoödem

Tedavinin ani kesilme nedenleri:

Tedavi bir kontendikasyon saptanması halinde ve aşağıdaki durumlarda kesilmelidir:

- Sarılık ya da karaciğer fonksiyonlarının kötüleşmesi
- Kan basıncında anlamlı artış
- Yeni başlangıçlı migren tipi baş ağrısı
- Gebelik

Hepatit C

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonları için tedavi gören hastalarda, dasabuvir içeren veya içermeyen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir içeren tıbbi ürünlerle yapılan klinik deneyler sırasında, normalin üst sınırının (ULN) 5 katından fazla transaminaz (ALT) yükselmeleri, kombine hormonal kontraseptifler (KHK'lar) gibi etinilestradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda önemli ölçüde daha sık meydana gelmiştir. Ek olarak, glekaprevir/pibrentasvir ile tedavi edilen hastalarda da, KHK gibi etinilestradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda ALT yükselmeleri gözlenmiştir. Etinilestradiol dışındaki estradiol gibi östrojenli tıbbi ürünler kullanan kadınların, östrojen kullanmayanlarla benzer bir ALT yükselme oranına sahip olduğu gözlenmiştir. Ancak, bu diğer östrojenleri kullanan kadın sayısının sınırlı olması nedeniyle, dasabuvir içeren veya içermeyen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir kombinasyon ilaç rejimi ile ve ayrıca glekaprevir / pibrentasvir rejimi ile birlikte uygulama konusunda dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Diğer durumlar

- Önceden hipertrigliseridemili kadınlar östrojen ya da hormon replasman tedavisi sırasında yakından izlenmelidir; çünkü bu durumda östrojen tedavisi ile pankreatite yol açan plazma trigliseritlerinde büyük artışların olduğu nadir vakalar bildirilmiştir.
- Eksojen östrojenler, kalıtsal ve edinilmiş anjiyoödem semptomlarını indükleyebilir veya şiddetlendirebilir.
- Östrojenler tiroid bağlayıcı globulin (TBG) artışına yol açarak proteine bağlı iyot (PBI), T4 düzeyi (kolon ya da radyoimmünolojik tayin ile) ya da T3 düzeyi (radyoimmünolojik tayin ile) ile ölçülen total tiroid hormonunun artmasına neden olur. T3 rezin alımındaki azalma ise TBG artışını yansıtır. Serbest T4 ve serbest T3 konsantrasyonları değişmez. Serumdaki diğer bağlayıcı proteinler artabilir; kortikoid bağlayıcı globulin (CBG) ve cinsiyet hormon bağlayıcı globulin (SHBG) sırasıyla kortikosteroid ve cinsiyet steroidlerinin dolaşımdaki düzeylerinin artışına yol açar. Serbest ya da biyolojik aktif hormon konsantrasyonları değişmez. Diğer plazma proteinleri artabilir (anjiyotensinojen/renin substratı, alfa-I-antitripsin, seruloplazmin).
- Kloazma özellikle kloazma gravidarum öyküsü olan kadınlarda bazen ortaya çıkabilir. Kloazma eğilimi olan kadınlarda HRT kullanımı sırasında güneşe ya da ultraviyole ışımına maruziyet en az düzeye düşürülmelidir.
- Östrojen sıvı tutulmasına sebep olabilir. Bu nedenle, kardiyak ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar dikkatle gözlenmelidir.

- HRT kullanımını bilişsel işlevlerde iyileşme sağlamaz. Kombine veya yalnızca östrojen içeren HRT kullanmaya 65 yaşından sonra başlayan kadınlarda olası demans riskinin artmasıyla ilgili birtakım kanıtlar bulunmaktadır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Not: Potansiyel etkileşimleri belirlemek için eş zamanlı kullanılan ilaçların reçete bilgilerine bakılmalıdır.

Diğer tıbbi ürünlerin CLIMARA FORTE'ye etkileri:

Seks hormonlarının klirensini artıran maddeler (enzim indüksiyonuyla azalan etkililik), örneğin:

Östrojenlerin metabolizması, antikonvülsanlar (örn. barbitüratlar, fenitoin, primidon, karbamezapin) ve antiinfektifler (örn. rifampisin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) ve ayrıca muhtemel olarak felbamat, griseofulvin, okskarbazepin, topiramet ve St. John's wort (Sarı kantaron) içeren bitkisel ürünler gibi ilaç metabolize eden enzimleri özellikle sitokrom P450 enzimlerini indüklediği bilinen maddelerle eş zamanlı kullanım ile artabilir.

Transdermal uygulamada karaciğerdeki ilk geçiş etkisi önlenmiş olur ve bu nedenle transdermal uygulanan östrojenler oral hormonlara göre enzim indükleyicilerden daha az etkilenebilir.

Klinik olarak, artan östrojen ve progestojen metabolizması etkinin azalmasına ve uterus kanama profilinde değişikliklere yol açabilir.

Enzim indüksiyonu birkaç günlük tedaviden sonra gözlemlenebilir. Maksimal enzim indüksiyonu genellikle birkaç hafta içinde görülür. İlaç tedavisi kesildikten sonra enzim indüksiyonu yaklaşık 4 haftaya kadar sürebilir.

Seks hormonlarının klirensi üzerinde değişken etkileri olan maddeler:

Birçok HIV proteaz inhibitörü ve non-nükleosit ters transkriptaz inhibitörü kombinasyonları, HCV inhibitörü kombinasyonları dahil olmak üzere cinsiyet hormonlarıyla birlikte uygulandığında, östrojen ve progestinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilir. Bu değişiklikler bazı olgularda klinik olarak ilgili olabilir.

Bu nedenle, olası etkileşimleri ve herhangi ilgili önerileri belirlemek için eşzamanlı kullanılan HIV/HCV ilaçlarının reçete bilgilerine başvurulmalıdır.

Seks hormonlarının klirensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri):

Azol antifungaller (ör. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidler (ör. klaritromisin, eritromisin), diltiazem ve greyfurt suyu gibi güçlü ve orta derece CYP3A4 inhibitörleri östrojen plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

Diğer etkileşimler

HCV enfeksiyonları için tedavi gören hastalarda, dasabuvir içeren veya içermeyen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir içeren tıbbi ürünlerle yapılan klinik deneyler sırasında, normalin üst sınırının (ULN) 5 katından fazla transaminaz (ALT) yükselmeleri, KHK'lar gibi etinilestradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda önemli ölçüde daha sık meydana gelmiştir. Estradiol gibi etinilestradiol dışındaki östrojenli tıbbi ürünler kullanan kadınlar, östrojen kullanmayanlarla benzer bir ALT yükselme oranına sahip olduğu gözlenmiştir. Ancak, bu diğer östrojenleri kullanan kadın sayısının sınırlı olması nedeniyle, dasabuvir içeren veya içermeyen kombinasyon ilaç rejimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve ayrıca glekaprevir/pibrentasvir rejimi ile birlikte uygulama konusunda dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Laboratuvar Testleri

Seks steroidlerinin kullanılması, karaciğer, tiroid, adrenal ve renal fonksiyonların biyokimyasal parametrelerini, örneğin kortikosteroid bağlayıcı globülin ve lipid / lipoprotein fraksiyonları gibi (taşıyıcı) proteinlerin plazma düzeylerini ve karbonhidrat metabolizması, koagülasyon ve fibrinoliz parametrelerini içeren belirli laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. Değişiklikler genel olarak normal laboratuvar aralığı dahilinde kalır. Daha fazla bilgi için bölüm 4.4 “Diğer durumlar” bölümüne bakınız.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların tedavi süresince etkili, hormonal olmayan doğum kontrolü uygulamaları gerekir.

Gebelik dönemi:

Gebelik sırasında CLIMARA FORTE kullanımı kontrendikedir. CLIMARA FORTE ile ilaç tedavisi sırasında gebelik oluşursa ilaç derhal kesilmelidir.

Epidemiyolojik çalışmalar istem dışı (yanlışlıkla) östrojen kullanmış olan kadınların çocuklarında doğumsal kusur riskinde herhangi bir artış ya da teratojenik etki göstermemiştir.

Laktasyon dönemi:

Laktasyon sırasında CLIMARA FORTE kullanımı kontrendikedir. Düşük miktarlarda seks hormonu anne sütüne geçebilir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Fertilite verisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisini değerlendiren herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. CLIMARA FORTE kullanıcılarında araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde herhangi bir etki gözlemlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tedavinin ilk birkaç ayında yoğun kanamalar, lekelenme ve memede hassasiyet veya büyüme ortaya çıkabilir. Bunlar genellikle geçici olup normal olarak tedavi kesildikten sonra ortadan kalkar. Aşağıdaki liste klinik çalışmalarda kaydedilen advers ilaç reaksiyonlarının yanı sıra pazarlama sonrası rapor edilen advers ilaç reaksiyonlarını listelemektedir. Advers ilaç reaksiyonları, 3 adet faz III klinik çalışmada (n = 611 riskli kadın) kaydedilmiştir ve transdermal uygulamayı takiben sırasıyla 50 mikrogram/gün estradiol ya da 100 mikrogram/gün estradiol tedavisi ile en azından olası ilişkili olduğu düşünülenler aşağıda sunulmuştur.

Advers ilaç reaksiyonlarının hastaların toplam %76'sında ortaya çıkması beklenir. Klinik çalışmalarda hastaların > %10'unda ortaya çıkan advers ilaç reaksiyonları uygulama yeri tahrişi ve meme ağrısı olmuştur.

Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecelerine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Purpura*

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Herediter anjioödemin şiddetlenmesi (Pazarlama sonrası bildirilen advers olay)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Ödem, kilo artışı

Yaygın olmayan: Hiperkolesterolemi*

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, depresyon, baş dönmesi, sinirlilik, letarji, terleme artışı, sıcak basması

Yaygın olmayan: Anksiyete, uykusuzluk, apati, emosyonel labilite, konsantrasyon bozukluğu, parestezi, libido değişikliği, öfori*, tremor*, ajitasyon*

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Abnormal görme*, göz kuruluğu*

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: palpasyonlar, hipertansiyon*

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Migren, yüzeysel flebit*,

Bilinmiyor: Serebral iskemik olay (Pazarlama sonrası bildirilen advers olay)

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne*, rinit*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, flatulans

Yaygın olmayan: İştah artışı, konstipasyon, dispepsi* , diyare* , rektal bozukluk*

Bilinmiyor: Karın ağrısı veya şişkinlik (abdominal distansiyon), kolestatik sarılık (Pazarlama sonrası bildirilen advers olay)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Uygulama yerinde kaşıntı, döküntü

Yaygın olmayan: Akne, alopesi, deride kuruluk, benign meme neoplazması, memede büyüme, memede hassasiyet, tırnak bozuklukları*, deride nodül*, hirsutizm*

Bilinmiyor: Kontakt dermatit, egzama, memede ağrı (Pazarlama sonrası bildirilen advers olay)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Eklem bozukluğu, kas krampları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Menstruel bozukluk, vajinal akıntı, vulva/vajina bozuklukları.

Yaygın olmayan: İdrar sıklığında/aciliyetinde artış, benign endometrial neoplazma, endometrial hiperplazi, üriner inkontinans*, sistit*, idrarda renk değişikliği*, hematüri*, uterus bozuklukları*

Bilinmiyor: Uterin fibroidler (Pazarlama sonrası bildirilen advers olay)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ağrı

Yaygın olmayan: Yorgunluk, anormal laboratuvar testi* , asteni, ateş*, grip-nezle benzeri sendrom*, bitkinlik*

*Tek olgularda bildirilmiştir. Çalışma popülasyonunun küçük olması (n=611) nedeniyle bu sonuçlar temelinde olayların yaygın olmayan ya da seyrek olduğuna karar verilemez.

Meme kanseri

5 yıldan uzun süreyle kombine östrojen-progestojen tedavisi uygulanan kadınlarda meme kanseri tanısı bakımından 2 kata kadar risk artışı olduğu bildirilmiştir.

Yalnızca östrojen içeren tedavi uygulanan kadınlardaki risk artışı östrojen-progestojen kombinasyonu kullanan kadınlara kıyasla düşüktür.

Risk düzeyi kullanım süresine bağlıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

En büyük randomize plasebo kontrollü araştırma (WHI çalışması) ile prospektif epidemiyolojik çalışmalara ilişkin en büyük meta analiz sonuçlarına dayanan mutlak risk tahminleri sunulmaktadır.

Prospektif epidemiyolojik çalışmaların en büyük meta analizi – VKİ 27 (kg/m²) olan kadınlarda 5 yıllık kullanım sonrasında meme kanseri bakımından öngörülen ek risk

HRT başlangıç yaşı (yıl olarak)	Hiç HRT kullanmamış her 1000 kadında 5 yıllık insidans (50-54 yaş)* ¹	Tehlike oranı	5 yıllık sürenin sonunda her 1000 HRT kullanıcısı için ilave olgular (%95 GA)
Sadece-östrojen içeren HRT			
50	13,3	1,2	2,7
Kombine östrojen-progestojen			
50	13,3	1,6	8,0

*¹ 2015 yılında İngiltere’de bulunan ve VKİ 27 (kg/m²) olan kadınlardaki başlangıç insidans oranlarından alınmıştır.

Not: Meme kanseriyle ilgili genel insidans AB ülkeleri arasında değişkenlik gösterdiğinden, meme kanseri bulunan ek olguların sayısı da orantılı olarak değişmektedir.

VKİ 27 (kg/m²) olan kadınlarda 10 yıllık kullanım sonrasında meme kanseri bakımından öngörülen ek risk

HRT başlangıç yaşı (yıl olarak)	Hiç HRT kullanmamış her 1000 kadında 10 yıllık süredeki insidans (50-59 yaş)* ²	Tehlike oranı	10 yıllık sürenin sonunda her 1000 HRT kullanıcısı için ilave olgular
Sadece östrojen içeren HRT			
50	26,6	1,3	7,1
Kombine östrojen-progestojen			
50	26,6	1,8	20,8
* ² 2015 yılında İngiltere’de bulunan ve VKİ 27 (kg/m ²) olan kadınlardaki başlangıç insidans oranlarından alınmıştır.			
Not: Meme kanseriyle ilgili genel insidans AB ülkeleri arasında değişkenlik gösterdiğinden, meme kanseri bulunan ek olguların sayısı da orantılı olarak değişmektedir.			

ABD WHI çalışmaları – 5 yıllık kullanım sonrasında meme kanseri bakımından ek risk

Yaş aralığı (yıl olarak)	5 yılda plasebo kolundaki her 1000 kadındaki insidans	Tehlike oranı ve %95 GA	5 yıllık sürede her 1000 HRT kullanıcısı için ilave olgular (%95 GA)
Sadece östrojen içeren CEE			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 - 0) ^{*3}
CEE + MPA östrojen ve progestojenler[§]			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0 - 9)
* ³ Uterusu bulunmayan kadınlarda yapılan ve meme kanseri riskinde artış saptanmayan WHI çalışması.			
§ Analiz çalışma öncesinde HRT kullanmamış olan kadınlarla sınırlandırıldığında tedavinin ilk 5 yılında risk artışı gözlenmemiştir: 5 yıl sonunda riskin HRT kullanmayanlardan yüksek olduğu saptanmıştır.			

Endometriyal kanser

Uterusu bulunan postmenopozal kadınlar

Uterusu bulunan ve HRT kullanmayan kadınlarda endometriyal kanser riski 1000 kadında 5'tir. Uterus bulunan kadınlarda endometriyal kanser riskini artırması nedeniyle yalnızca östrojen içeren HRT kullanımı önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4).

Yalnızca östrojen içeren tedavinin dozuna ve kullanım süresine bağlı olarak, endometriyal kanser riskindeki artış epidemiyolojik çalışmalarda 50-65 yaş grubundaki her 1000 kadında tanı alan 5 ila 55 ilave olgu şeklindedir.

Yalnızca östrojen içeren tedaviye siklus başına en az 12 gün süreyle bir progestojen eklenmesi bu risk artışını engelleyebilir. Milyon Kadın Çalışmasında beş yıl süreyle (ardışık veya sürekli olarak) kombine HRT kullanımı endometriyal kanser riskini artırmamıştır (RR: 1,0 (0,8 -1,2)).

Over kanseri:

Tek başına östrojen veya kombine östrojen-progestojen içeren HRT kullanımı over kanseri tanısı alma riskindeki hafif bir artış ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

52 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen bir meta analizde, halihazırda HRT kullanan kadınlarla HRT'yi hiç kullanmamış kadınlar (RR 1,43, 95 % GA 1,31-1,56) karşılaştırıldığında over kanser riskinde artış bildirilmiştir. 50-54 yaş aralığında 5 yıl süreyle HRT kullanan kadınlar için bu sayı her 2000 tedavi alan hastada yaklaşık 1 ilave vaka ile sonuçlanmaktadır. HRT kullanmayan 50-54 yaş aralığındaki kadınlarda, 5 yıllık süreçte 2000 kadından 2'sine over kanseri teşhisi konulması beklenmektedir.

Venöz tromboembolizm riski:

HRT venöz tromboembolizm (VTE), yani derin ven trombozu veya pulmoner embolizm gelişmesi bakımından 1,3 ila 3 kat fazla rölatif riskle ilişkilendirilmektedir. Bu tip bir olayın HRT kullanımının ilk yılı içinde ortaya çıkması daha olasıdır (Bkz. Bölüm 4.4.). WHI çalışmasının sonuçları sunulmaktadır:

WHI Çalışmaları – 5 yıllık kullanımda VTE bakımından ek risk

Yaş aralığı (yıl olarak)	5 yılda plasebo kolundaki her 1000 kadındaki insidans	Tehlike oranı ve %95 GA	Her 1000 HRT kullanıcısı için ilave olgular
Oral, sadece östrojen içeren *4			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Oral kombine, östrojen-progestojen			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

*4 Uterusu bulunmayan kadınlarda yapılan çalışma.

Koroner arter hastalığı riski:

Koroner arter hastalığı riski 60 yaş üzerinde olup kombine östrojen-progestojen kullananlarda hafif oranda artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

İskemik inme riski:

Tek başına östrojen ve kombine östrojen-progestojen tedavisi iskemik inme ile ilgili rölatif riskinin 1,5 kata kadar olan artmasıyla ilişkilendirilmektedir. HRT kullanımı sırasında hemorajik inme riski artmamaktadır.

Bu rölatif risk yaş veya kullanım süresine bağlı olmayıp, başlangıçtaki risk büyük oranda yaşa bağlı olduğundan, HRT kullanan kadınlardaki genel inme riski yaşla birlikte artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

WHI çalışmalarının birleşimi – 5 yıllık kullanımda iskemik inme bakımından ek risk

Yaş aralığı (yıl olarak)	5 yılda plasebo kolundaki her 1000 kadındaki insidans	Tehlike oranı ve %95 GA	Her 1000 HRT kullanıcısı için ilave olgular
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

*5 İskemik inme veya hemorajik inme arasında ayırım yapılmamıştır.

Östrojen/progestojen tedavisiyle ilişkili olarak başka advers reaksiyonlar da bildirilmiştir:

- Safra kesesi hastalığı.
- Deri ve deri altı bozuklukları: Kloazma, eritema multiforme, eritema nodosum, vasküler purpura.
- 65 yaş üzerinde olası demans (Bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr ; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozaj bu tür uygulamalarda olası değildir. Bulantı, kusma ve geri çekilme kanaması bazı kadınlarda meydana gelebilir. Spesifik bir antidot yoktur; flaster(-ler) kaldırılmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Doğal ve yarı sentetik östrojenler (yalın)
ATC kodu: G03CA03

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

CLIMARA FORTE kimyasal ve biyolojik olarak endojen insan estradiolü ile aynı olan sentetik 17β- estradiol içerir. Menopozdaki kadında östrojen üretimi kaybını yerine koyarak menopoz semptomlarını azaltır. Östrojenler menopoz ya da ovariektomi ardından gelişen kemik kaybını önler.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

- Östrojen eksikliği semptomlarının düzelmesi
 - Menopoz semptomları tedavinin ilk birkaç haftasında düzelmeye başlar.
- Osteoporozun önlenmesi
 - Menopozda östrojen eksikliği kemik döngüsünün artışı ve kemik kitlesinde azalma ile ilişkilidir. Östrojenlerin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi doza bağlıdır. Bununla birlikte, klinik çalışmalarda postmenopozal osteoporozun önlenmesinde CLIMARA FORTE etkinliği CLIMARA'ya göre anlamlı düzeyde daha iyi bulunmamıştır. Koruma tedavi sürdürüldüğü devam etmektedir. HRT kesildikten sonra kemik kitlesi tedavi edilmemiş kadınlardaki düzeye benzer şekilde azalır.
 - WHI çalışması ve meta analizlerinin kanıtları tek başına ya da bir progestojen kombinasyonu ile mevcut HRT kullanımının – ağırlıklı olarak sağlıklı kadınlara verilen – kalça, vertebral ve diğer osteoporotik kırıkları azalttığını göstermektedir. HRT düşük kemik yoğunluğu olan ve/veya osteoporoz saptanmış kadınlarda da kırıkları önleyebilir, fakat bunun için kanıt sınırlıdır.

CLIMARA FORTE ile biri ABD'de diğeri Avrupa'da olmak üzere osteoporozun önlenmesine yönelik iki klinik çalışma yapılmıştır.

- CLIMARA
 - İki yıllık tedaviden sonra lomber omurga kemik mineral yoğunluğundaki (KMY) artış Avrupa ve ABD'de çalışmasında sırasıyla %6,91 (%95 güven aralığı (GA) 4,90-8,91) ve %4,09 (%95-GA 2,01-6,17) olmuştur. ABD çalışmasında, yanıt verenlerin oranı da değerlendirilmiştir. Tedavi sırasında lomber omurga bölgesinde KMY'yi koruyan veya kazanan kadınların yüzdesi %94'tür.
 - CLIMARA'nın femur boynu KMY'si üzerinde de etkisi olmuştur. Femur boynunda 2 yıl sonra artış, Avrupa ve ABD çalışmasında sırasıyla %5,73 (%95-GA 4,25-7,21) ve %1,61 (%95-GA 0,09-3,13)'dür. ABD çalışmasında, yanıt verenlerin oranı da değerlendirilmiştir. Tedavi sırasında femur boynunda KMY'yi koruyan veya kazanan kadınların yüzdesi %78'dir.
- CLIMARA FORTE
 - İki yıllık tedaviden sonra, lomber omurga kemik mineral yoğunluğundaki (KMY) artış Avrupa ve ABD çalışmasında sırasıyla %8,43 (%95-GA 6,93-9,93) ve %4,70 (%95-GA 2,98-6,42)'dir. ABD çalışmasında, yanıt verenlerin oranı da değerlendirilmiştir. Tedavi sırasında lomber omurga bölgesinde KMY'yi koruyan veya kazanan kadınların yüzdesi %90'dır.
 - CLIMARA FORTE'nin femur boynu KMY'si üzerinde de etkisi olmuştur. Femur boynunda iki yıl sonra artış, Avrupa ve ABD çalışmasında sırasıyla %5,63 (%95-GA 3,87-7,38) ve %1,53 (%95-GA 0,66-3,72)'dir. ABD çalışmasında, yanıt verenlerin oranı da değerlendirilmiştir. Tedavi sırasında femur boynunda KMY'yi koruyan veya kazanan kadınların yüzdesi %68'dir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

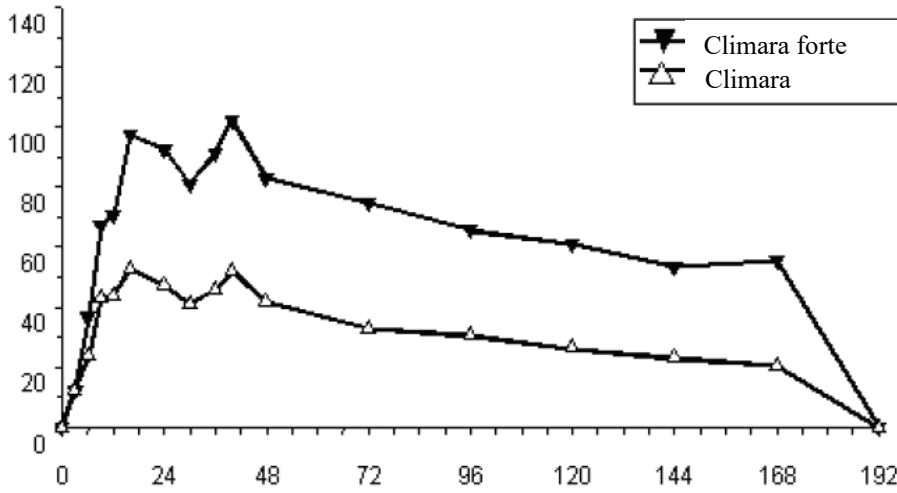
Emilim:

CLIMARA FORTE dermal uygulaması sonrası, estradiol sürekli salınır ve sağlam deriden geçerek 7 günlük tedavi periyodu boyunca şekil 1'deki gibi kanda sürekli bir estradiol düzeyi sağlar. Transdermal uygulama sonrası estradiolün sistemik yararlanımı oral uygulamaya göre yaklaşık 20 kat fazladır. Bu fark transdermal yol ile uygulanan estradiolün ilk geçiş etkisine maruz kalmamasına bağlıdır. Estradiole ilişkin major farmakokinetik parametreler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Transdermal Salım Sistemi	Günlük salım oranı mg/gün	Uygulama yeri	EAA(0-t-son) ngxh/ml / nmolxh/l	Cmaks pg/ml / pmol/l	C ort pg/ml / pmol/l	tmaks saat	Cmin pg/ml / pmol/l
CLIMARA	0,050	Abdomen	5,44 / 20	55 / 202	35 / 129	26	30 / 110
CLIMARA FORTE	0,100	Abdomen	11,5 / 42	110 / 404	70 / 257	31	56 / 206

Şekil 1 : CLIMARA ve CLIMARA FORTE uygulamaları ardından ortalama başlangıç düzeltilmemiş 17-β estradiol konsantrasyonuna karşı zaman profili

Konsantrasyon(pg/ml)



Uygulama sonrası süre(saat)

Dağılım:

Ekzojen östrojenlerin dağılımı, endojen östrojenlerin dağılımına benzerdir. Estradiolün tek intravenöz uygulamadan sonra görülen dağılım hacmi 1 L/kg'dır. Östrojenler kanda büyük ölçüde serum proteinlerine bağlı olarak dolaşır. Estradiolün yaklaşık % 61'i serum albuminine ve % 37'si seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) bağlıdır.

Biyotransformasyon:

Transdermal uygulamadan sonra, estradiolün biyotransformasyonu, yaklaşık 1'lik bir estradiol/estron serum seviyesi oranı ile gösterilen üreme döneminin erken foliküler fazı sırasında görülen aralık içinde estron ve ilgili konjugatların konsantrasyonlarına yol açar.

Oral estradiol hormon replasman tedavisi boyunca yoğun ilk geçiş metabolizasyonunun sonucu olarak estradiol / estron oranını 0,1'e kadar düşüren fizyolojik olmayan yüksek estron seviyeleri transdermal uygulama ile önlenmektedir.

Transdermal olarak uygulanan estradiolün biyotransformasyonu endojen hormon ile aynıdır: Estradiol temel olarak karaciğerde, ayrıca da ekstrahepatik olarak bağırsak, böbrek, iskelet kasları ve hedef organlarda metabolize edilir. Bu işlemler, tamamı belirgin şekilde daha az östrojenik ve hatta non-östrojenik olan estron, estriol, katekolestrojenler ve bu maddelerin sülfat ve glukuronid konjugatlarının oluşmalarını kapsar.

Eliminasyon:

Tek intravenöz uygulamanın ardından estradiolün total serum klerensi 10-30 ml/dk/kg aralığında büyük değişkenlik gösterir. Estradiol metabolitlerinin belirli kısmı safra yoluyla atılır ve enterohepatik dolaşıma girer.

Estradiolün metabolitleri başlıca sülfat ve glukuronidler şeklinde idrarla atılmaktadır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Çoklu 1 haftalık flaster uygulamasının ardından, ne estradiol ne de estronun birikimi gözlenmemiştir. Dolayısıyla, estradiol ve estron'un kararlı durum serum seviyeleri tek uygulama sonrasında gözlenene uygundur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Estradiolün toksisite profili iyi bilinmektedir. KÜB'ün diğer bölümlerine halihazırda dahil edilenlere ek olarak, reçeteyi yazan hekimlere yönelik hiçbir klinik öncesi veri yoktur.

Primer dermal iritasyon çalışmalarında, CLIMARA FORTE flasterlerin uygulanması çıkarırken oluşan mekanik travma ile ilişkili hafif iritasyon ile sonuçlanmıştır. CLIMARA FORTE flasterlerin dermal duyarlılaştırma potansiyeli bulunmamaktadır.

Bileşenler (yapışkan matris, destek ve salım dolgusu) üzerinde yapılan çalışmalar, CLIMARA FORTE flasterlerinin kullanımıyla ilgili herhangi bir risk göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etil oleat
İzopropil miristat
Gliserol monolaurat
Akrilat kopolimer

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altında oda sıcaklığında saklayınız.

Ambalajsız saklamayınız. Koruyucu tabaka çıkarıldıktan sonra hemen uygulayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Koruyucu kese içinde yüzey alanı 25 cm² olan flaster. Flaster 2 yüzeyden oluşur: transparan polietilen film tabakası; akrilat yapışkan matriks içinde estradiol rezervuarı; koruyucu polyester film, yapışkan yüzeye tutturulmuştur, kullanımdan önce çıkarılmalıdır. Koruyucu kese bir desikant içerir. 4 flaster içeren ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Flaster kullanıldıktan sonra, su ortamına ulaşırsa zararlı etkileri olabilen bir miktar estradiol içermektedir. Kullanılmış ya da kullanılmayan flasterler, yapışkan tarafları üst üste gelecek şekilde ikiye katlanarak “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No: 53
34770 Ümraniye/İstanbul
Tel: (0216) 528 36 00
Faks: (0216) 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

102/81

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.09.1997
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ