

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLIMEN® draje

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Beyaz renkli her bir draje 2.0 mg estradiol valerat içerir.

Pembe renkli her bir draje ise, 2.0 mg estradiol valerat ve 1.0 mg siproteron asetat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Pembe renkli her bir draje,

- laktoz monohidrat 45.100-45.250 mg,
- gliserol 0.206 mg,
- sukroz 33.551 mg içerir.

Beyaz renkli her bir draje,

- laktoz monohidrat 46.100-46.250 mg,
- sukroz 33.980 mg içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Draje.

11 adet beyaz renkli film kaplı draje ve 10 adet pembe renkli film kaplı draje.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

- Klimakterik şikayetler için hormonal replasman tedavisi, deri ve ürogenital traktüsün involusyon bulgularının varlığı, klimakterik depresif ruh halleri, uterusu olan kadınlarda doğal menoz veya hipogonadizme bağlı eksiklik semptomları, kastrasyon veya primer ovaryan yetmezlik;
- Postmenopozal osteoporozun önlenmesi;
- Düzensiz menstrüel sikluslerin kontrolü;
- Primer veya sekonder amenore tedavisi.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İlk 11 gün boyunca hergün bir adet beyaz draje alınır. Sonraki 10 gün boyunca ise hergün bir adet pembe draje alınır. 21 günlük draje alımını takiben 7 gün draje alınmaz.

##### Uygulama şekli:

CLIMEN tedavisine başlarken:

Eğer hasta halen adet görmekteyse, tedavi siklusun beşinci gününde başlamalıdır (kanamanın ilk günü=siklusun ilk günü).

Amenoreik olanlar veya çok nadir kanamaları olanlar ile postmenopozal hastalar gebelik ekarte edildikten sonra tedaviye herhangi bir zamanda başlayabilirler (bkz 4.6 Gebelik ve Laktasyon).

Uygulama:

Her pakette 21 günlük tedavi bulunmaktadır. Yeni bir paket CLIMEN'e, 7 günlük draje alınmayan dönemi takiben, bir öncekinin başlandığı günde başlanmalıdır.

Drajeler bütün olarak bir miktar su ile yutulur.

Hastanın drajeyi günün hangi saatinde aldığı önem taşımaz, ancak belli bir zaman seçildikten sonra buna hergün uyulması gerekir.

Unutulan tabletler:

Draje unutulduğunda olabildiğince çabuk alınmalıdır. 24 saatten fazla bir süre geçmiş ise ekstra tablet alınmasına gerek yoktur. Birden çok tablet unutulmuşsa kanama yaşanabilir.

Kanama sıklıkla 7 günlük ilaç alınmayan dönem sırasında, son drajenin alınmasını takiben birkaç gün içinde ortaya çıkar.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:** CLIMEN'in böbrek bozukluğu olan hastalardaki kullanımına dair spesifik bir çalışma yoktur. Eldeki veriler bu hasta popülasyonu için dozaj ayarlaması yapılması gerektiğine ilişkin bir sonuç ortaya koymamaktadır.

**Karaciğer yetmezliği:** CLIMEN'in karaciğer bozukluğu olan hastalardaki kullanımına dair spesifik bir çalışma yoktur. CLIMEN ağır karaciğer hastalığı bulunan kadınlarda kontrendikedir (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

**Pediyatrik popülasyon:** CLIMEN'in çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı endike değildir.

**Geriatrik popülasyon:** Yaşlı hastalarda dozaj ayarlamasına ihtiyaç olduğuna dair bilgi bulunmamaktadır. 65 yaş ve üzeri kadın hastalardaki kullanımı için 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri kısmına bakınız.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Aşağıdaki koşulların varlığında Hormon Replasman Tedavisi (HRT)'ye başlanmamalıdır. HRT kullanımı sırasında bu koşullardan herhangi birisinin ortaya çıkması durumunda tedavi derhal kesilmelidir:

- Gebelik ve laktasyon
- Tanı konmamış vajinal kanama
- Meme kanseri ya da şüphesi
- Seks hormonlarından etkileniyorsa pre-malign durumlar veya maligniteler ya da şüphesi
- Karaciğer tümörü varlığı (benign veya malign) (veya geçmişte olduysa)
- Şiddetli karaciğer hastalığı
- Akut arteriyel tromboembolizm (ör. Miyokard enfarktüsü, inme)
- Aktif derin ven trombozu, tromboembolik bozukluklar veya bunlara ilişkin belgelendirilmiş öykü
- Şiddetli hipertrigliseridemi
- Etkin ya da yardımcı maddelere karşı allerjik durumlar.
- Yüksek venöz veya arteriyel tromboz riski

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

CLIMEN kontraseptif olarak kullanılamaz.

Tedaviye başlanmadan önce, hastaya yönelik tedavinin bireysel yarar/risk durumu belirlenirken aşağıda ifade edilen tüm durumların/risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması gerekir.

HRT kullanımı sırasında, bir kontrendikasyon saptandığında ve aşağıdaki durumlarda, tedavi ivedilikle bırakılmalıdır:

- Migren tipinde ya da ilk kez yaşanan sık ve sıra dışı şiddetli baş ağrıları veya serebrovasküler oklüzyonun olası ön belirtileri olan diğer semptomlar
- İlk olarak gebelikte ya da daha önceden seks steroidleri kullanımı sırasında ortaya çıkan kolestatik sarılığın veya kolestatik pruritinin rekürensisi
- Trombotik bir olaya ilişkin semptomlar ya da şüphesi

Aşağıdaki durumların ya da risk faktörlerinin ilk kez ortaya çıktığı ya da kötüleştiği durumda, bireysel yarar/risk analizi tekrar yapılmalı, tedavinin bırakılması gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kombine risk faktörleri veya şiddetli bireysel risk faktörüne sahip kadınlarda sinerjistik tromboz riskinin artış potansiyeli göz önünde tutulmalıdır. Bu yöndeki risk artışı, diğer faktörlerin basit kümülatif riskinden daha büyük olabilir. Negatif bir risk yarar değerlendirmesi durumunda HRT tedavisi uygulanmamalıdır.

Estragenler tek başına ya da progestin ile birlikte hedeflenen amaçlar için mümkün olan en düşük dozda ve en kısa sürede kullanılmalıdır.

#### Venöz tromboembolizm

Randomize kontrollü çalışmalar ve epidemiyolojik çalışmalar, artmış bir venöz tromboembolizm (VTE; derin ven trombozu veya pulmoner emboli) relatif riskine işaret etmektedir. Venöz tromboembolizm riski taşıyan kadınlarda HRT tedavisi uygulaması reçetelenmeden önce, yarar-risk oranı dikkatle değerlendirilmelidir.

VTE için genellikle tanımlanan risk faktörleri, aile öyküsü (yakın akrabada nisbeten erken yaşlarda ortaya çıkan VTE, genetik bir dispoziyona işaret edebilmektedir) ve aşırı şişmanlıktır. VTE riski yaşla birlikte de artmaktadır. VTE'de variköz venlerin olası rolü ile ilgili bir görüş bulunmamaktadır.

VTE riski uzun süreli immobilizasyon, majör elektif veya travma sonrası cerrahi girişim ya da majör travma ile geçici olarak artabilir. Olayın niteliğine ve immobilizasyonun süresine bağlı olarak HRT uygulamasına geçici olarak ara verilebilir.

#### Arteriyel tromboembolizm

Sürekli, kombine konjuge kısrak estragenleri (CEE) ve medroksiprogesteron asetat (MPA) uygulamasını konu alan randomize kontrollü çalışmalarda, tedavinin ilk yılında koroner kalp hastalığına (KKH) ilişkin olası bir risk artışı izlenmiş, peşi sıra kardiyovasküler bir yarar gösterilememiştir. Tek başına CEE'nin kullanıldığı kapsamlı bir çalışmada, 50-59 yaşları arasındaki kadınlarda KKH oranlarında potansiyel bir azalma görülmüş, toplam çalışma popülasyonunda genel bir yarar izlenmemiştir. İkincil bir sonuç olarak, tek başına CEE ya da MPA ile kombine CEE'yi konu alan kapsamlı iki klinik çalışmada inme riskinin %30-%40 arttığı saptanmıştır. Bu bulguların diğer HRT ürünleri ya da oral olmayan uygulama yolları için geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

## **Estragenler tek başına ya da progestin ile birlikte koroner kalp hastalığından korunmak için kullanılmamalıdır.**

Randomize kontrollü çalışmalarda kombine estragen-progestagen veya yalnızca estragen HRT kullanan mevcut KKH'si olan veya olmayan kadınlarda miyokart enfarktüsüne karşı korumaya ilişkin kanıt elde edilmemiştir.

### **Safra kesesi hastalığı**

Estragenlerin safranin litojenitesini artırdığı bilinmektedir. Bazı kadınlar estragen tedavisi sırasında safra kesesi hastalığına predispozitedir.

### **Demans**

CEE içeren preparatların kullanıldığı klinik çalışmalardan elde edilmiş, 65 yaş ve üzerindeki kadınlarda hormonal tedavinin olası demans riskini artırabileceğine dair bulgular bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda gözlemlendiği üzere, tedavinin erken menopoz döneminde başlatıldığı durumda söz konusu risk azalabilir. Bu bulguların diğer HRT ürünleri için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

### **Tümörler**

#### **Meme kanseri**

Klinik ve gözlemsel çalışmalarda, yıllardır HRT kullanan kadınlarda, meme kanseri tanısı riskinin artmış olduğu bildirilmiştir.

50'den fazla epidemiyolojik çalışmada verilen meme kanseri tanısına ilişkin genel relatif risk öngörüsü çalışmalarının büyük çoğunluğunda 1 ila 2 arasındadır.

Relatif risk tedavi süresine paralel olarak artar ve yalnızca estragen içeren ürünlerde daha düşük ya da olasılıkla nötr olabilir.

Tek başına CEE veya MPA ile kombine sürekli CEE'yi konu alan iki büyük randomize çalışmada, 6 yıl süreli HRT kullanımını takiben risk kestirimleri 0.77 (%95 GA: 0.59-1.01) ya da 1.24'tür (%95 GA: 1.01-1.54). Söz konusu risk artışının diğer HRT ürünleri için de geçerli olup olmadığı kesin değildir.

Aşırı risk HRT kesildikten sonra birkaç yıl içinde ortadan kaybolmaktadır.

HRT mamografik görüntülerde yoğunluk artışına yol açarak, meme kanserinin radyolojik bulgularını olumsuz etkileyebilmektedir.

#### **Over kanseri**

Over kanseri, meme kanserinden daha nadir görülür.

Geniş bir 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 (Woman Health Initiative) çalışması dahil diğer bazı çalışmalar, kombine HRT kullanımının benzer veya biraz daha düşük bir risk ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

#### **Endometrial kanser**

Uzun süre karşılanmamış estragen etkisi, endometriyal hiperplazi veya karsinom gelişmesi riskini artırır.

#### **Karaciğer tümörü**

HRT ürünlerinin içerdiğine benzer hormonal etkili maddelerin kullanımı sonucu nadir olgularda iyi huylu, çok nadiren de habis karaciğer tümörleri gözlemlenmiştir. Sınırlı olguda bu tümörler yaşamı tehdit eden batın içi kanamalara yol açar.

#### Diğer durumlar

HRT kullanımı ve klinik hipertansiyon gelişimi arasında genel bir ilişki gösterilmemiştir. HRT alan kadınlarda kan basıncında küçük artışlar bildirilmiştir, klinikle ilişkili artışlar nadirdir. Ancak HRT kullanımı sırasında klinik olarak anlamlı uzamış hipertansiyon görülen olgularda HRT'nin kesilmesi göz önüne alınmalıdır.

Dubin-Johnson sendromu veya Rotor sendromu gibi hiperbilirubinemiler dahil olmak üzere karaciğer fonksiyonlarının şiddetli olmayan bozukluklarında, yakın takip ve karaciğer fonksiyonlarının periyodik olarak kontrol edilmesi gerekmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinin kötüleşmesi durumunda HRT kullanımı durdurulmalıdır.

Trigliserid düzeyleri orta derecede yüksek kadınlarda yakın takip gerekir. Bu kadınlarda HRT, trigliserid düzeylerinin akut pankreatit riskine neden olabilecek yükselmeler göstermesine yol açabilir.

HRT'nin periferik insülin direnci ve glukoz toleransı üzerinde etkisi olabilirse de, HRT kullanan diabetiklerde genellikle tedavi tablosunda bir değişikliğe gerek yoktur. Ancak diabetik kadınlar HRT kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir.

HRT kullanımı sırasında bazı hastalarda estragenik stimülasyonun anormal uterus kanaması gibi istenmeyen belirtileri gelişebilir. Tedavi sırasında sık tekrarlayan ya da inatçı anormal uterus kanamaları endometriyal değerlendirme için bir endikasyondur.

Düzensiz kanamaların tedavisi başarısız olursa, uygun tanısal yöntemlerle organik hastalıklar ekarte edilmelidir.

Estragen etkisi altında uterus miyomları büyüyebilir. Bu gözlemlenirse tedavi kesilmelidir.

Tedavi sırasında endometriozisin reaktif olması durumunda tedavinin kesilmesi önerilir.

Hastada prolaktinoma olması durumunda yakın tıbbi gözetim (prolaktin düzeylerinin periyodik ölçümü dahil) şarttır.

Özellikle kloazma gravidarum öyküsü olan kadınlarda kloazma bazen gelişebilir. Kloazmaya eğilimi olan kadınlar HRT kullanımı sırasında güneş ışığından veya ultraviyole ışınlarından sakınmalıdır.

Aşağıda belirtilen durumların HRT kullanımı sırasında ortaya çıktığı ya da kötüleştiği bildirilmiştir. HRT kullanımı ile ilişkisi hakkında herhangi bir kanıt olmasa da, bu yakınmaları olan ve HRT alan kadınlar dikkatle izlenmelidir:

- Epilepsi
- Benign meme hastalığı
- Astım
- Migren
- Porfiri
- Otoskleroz
- Sistemik lupus eritematozus
- Korea minör

Kalıtımsal anjiyödemi olan kadınlarda, eksojen estragenler anjiyödem semptomlarını indükleyebilir ya da alevlendirebilir.

**Laktoz:**

Pembe renkli tabletler 45.100-45.250 mg laktoz monohidrat içermektedir. Beyaz renkli tabletler ise 46.100-46.250 mg laktoz monohidrat içerir. Galaktozemi gibi ender bir kalıtsal tablo olan galaktoz intoleransı hastalar bu ilacı kullanmamalıdır. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir.

**Sukroz:**

Pembe renkli tabletler 33.551 mg, beyaz renkli tabletler ise 33.980 mg sukroz içerir. Nadir kalıtımsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

HRT başlandığında hormonal kontrorepsiyon bırakılmıdır ve hastaya gerekiyorsa hormonal olmayan kontrasepsiyon yöntemleri önerilmelidir.

**İlaçlarla etkileşim**

Karaciğer enzimleri ile etkileşen ilaçlarla (birçok antikonvülzan ve antibiyotikler) uzun süreli tedavi seks hormonlarının klirensini artırabilir ve klinik etkinliğini azaltabilir. Karaciğer enzimi induksiyonu özelliği hidantoinler, barbitüratlar, primidon, karbamazepin ve rifampisinde gösterilmiştir ve okskarbazepin, topiramet, felbamat ve griseofulvin için de kuşku vardır. Maksimal enzim induksiyonu genellikle 2-3 haftadan önce görülmez ancak tedavi kesildikten sonra en az 4 hafta sürebilir.

Nadir olguda, eş zamanlı olarak belli antibiyotiklerin (örn. penisilinler ve tetrasiklin) kullanılması durumunda estradiol düzeylerinde düşme gözlenmiştir.

Konjugasyona uğrayan maddeler (örneğin parasetamol) emilim sırasında konjugasyon sisteminin kompetitif inhibisyonu ile estradiolun biyoyararlılığının artmasına yol açabilirler.

Belli olgularda glukoz toleransı üzerindeki etkinin sonucu olarak oral antidiyabetiklere ve insuline gereksinim değişebilir.

**Alkolle etkileşim**

HRT kullanımı sırasında akut alkol alınması dolaşımdaki estradiol düzeylerinde yükselmelere yolaçabilir.

**Laboratuvar Testleri**

Seks steroidlerinin kullanılması, karaciğer, tiroid, adrenal ve renal fonksiyonların biyokimyasal parametrelerini, kortikosteroid bağlayıcı protein ve lipid/lipoprotein fraksiyonları gibi taşıyıcı proteinlerin plazma düzeylerini ve karbonhidrat metabolizması, koagülasyon ve fibrinoliz parametrelerini içeren bir grup laboratuvar testinin sonuçlarını etkileyebilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

**Pediyatrik popülasyon:** Pediyatrik popülasyonda yapılmış etkileşim çalışması bulunmamaktadır. CLIMEN çocuklarda ve ergenlerde endike değildir.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi X'dir.

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

CLIMEN gebelik döneminde kontrendikedir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince hormonal olmayan etkili kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

##### **Gebelik dönemi:**

Gebelik süresince HRT kullanılması kontrendikedir. CLIMEN kullanımı sırasında gebelik oluşursa tedavi hemen kesilmelidir.

##### **Laktasyon dönemi:**

Laktasyon süresince HRT kullanılması kontrendikedir. Düşük miktarlarda seks hormonu insan sütüne geçebilmektedir.

##### **Üreme yeteneği / Fertilite:**

Genital organların (gebeliğin yaklaşık 45. gününden sonra) hormon sensitiv diferansiyasyon fazı boyunca siproteron asetat uygulaması yüksek dozları takiben erkek fetüslerde feminizasyon belirtilerine yol açabilir. İntrauterin siproteron asetata maruz kalmış yeni doğan erkek çocuklarda feminizasyona ilişkin bir bulguya rastlanmamıştır. Yine de, gebelikte CLIMEN kullanımı kontrendikedir.

#### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

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

Hormon replasman tedavisi kullanımı ile ilişkilendirilen en ciddi istenmeyen etkiler kısım 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri'nde sıralanmıştır.

Hormon replasman tedavisi kullananlarda bildirilen (pazarlama sonrası veriler) ancak CLIMEN'le ilişkisi doğrulanmayan ya da dışlanmayan diğer istenmeyen etkiler şunlardır:

##### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonu\*

##### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Yaygın: Kilo artışı ve kilo azalması

##### **Psikiyatrik bozukluklar**

Yaygın olmayan: Depresif duygu durum

Seyrek: Anksiyete, libidoda azalma ya da libidoda artış

##### **Sinir sistemi bozuklukları**

Yaygın: Baş ağrısı  
Yaygın olmayan: Baş dönmesi  
Seyrek: Migren

### **Göz bozuklukları**

Yaygın olmayan: Görme bozuklukları  
Seyrek: Kontakt lens intoleransı

### **Kardiyak bozukluklar**

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar

### **Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı  
Yaygın olmayan: Dispepsi  
Seyrek: Şişkinlik, kusma

### **Deri ve subkutan doku bozuklukları**

Yaygın: Döküntü\*, kaşıntı\*  
Yaygın olmayan: Erythema nodosum, ürtiker  
Seyrek: Hirsutizm, akne

### **Kas-iskeletsel ve bağ doku bozuklukları**

Seyrek: Kas krampları

### **Üreme sistemi ve meme bozuklukları**

Yaygın: Lekelenme de dahil olmak üzere uterin /vajinal kanama (kanama düzensizlikleri devam eden tedavi sırasında azalır)  
Yaygın olmayan: Meme ağrısı, memede hassasiyet  
Seyrek: Dismenore, vajinal akıntı, premenstrual sendromu benzer sendrom, memede büyüme

### **Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumları**

Yaygın olmayan: Ödem  
Seyrek: Bitkinlik

\*Kaşıntı ve döküntüyü de içeren alerjik reaksiyonlar şiddetli olabilir.

Belli bir reaksiyonu tanımlamaya yönelik en uygun MedDRA terimi (versiyon 8.0) sıralanmıştır. Eşanlamlılar ya da ilişkili durumlar gösterilmemiştir ancak göz önünde bulundurulmalıdır.

Kalıtımsal anjiyödemi olan kadınlarda eksojen estragenler anjiyödem semptomlarını tetikleyebilir ya da alevlendirebilir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)



## Over kanseri

Tek başına östrojen veya kombine östrojen- projestojen 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 % CI 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.

## 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 (TÜFAM)'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

Akut toksisite çalışmaları, günlük terapötik dozun yanlışlıkla bir kaç kez alınması halinde dahi akut toksisite riskinin beklenmediğini göstermiştir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiandrojenler ve estragenler

ATC kodu: G03HB01

CLIMEN'in estragen içeriği estradiol valerat, doğal insan  $17\beta$ -estradiolün ön ilaç şeklidir. İçeriğindeki diğer bileşen ise, progestagenik, antigonadotropik ve antiandrojenik özelliklere sahip bir sentetik hidroksiprogesteron türevidir olan siproteron asetatıdır.

Kullanımı süresince 11 günlük monofazik estragen, 10 günlük estragen progestagen kombinasyonu alımına ve 7 günlük tedavisiz döneme uyulduğu taktirde CLIMEN içeriği ve sıklık yapısıyla uterusu olan kadınlarda menstrüel kanamayı sağlar.

CLIMEN kullanımı sırasında ovulasyon inhibe olmaz ve endogen hormon üretimi pek az etkilenir. Preparatın sıklık kompozisyonu, perimenopozal kadınlardaki düzensiz uterin kanamaları tedavi etmek amacıyla olduğu gibi, genç kadınlarda siklusun oluşturulması ve düzenlenmesi amacıyla da kullanılabilmesini sağlar.

Klimakterik dönemde ovaryum kökenli estradiolün azalması ve sonuçta kesilmesi termoregülasyonun instabilitesine yol açar ve bu da uyku düzensizliği ve aşırı terleme ile birlikte görülen sıcak basmalarına neden olur. Özellikle ürogenital bölgedeki deri ve müköz membranların involusyon belirtilerinde belirgin şekilde iyileşme gözlenir. Anjinal yakınmalar, çarpıntı, irritabilite, sinirlilik, enerji ve konsantrasyon yetersizliği, unutkanlık, libido kaybı ve eklem- kas ağrıları gibi semptomlar daha az spesifik olmakla beraber sıklıkla klimakterik sendromun içinde tanımlanmaktadır. Hormon replasman tedavisi (HRT) menopozal kadınlardaki bu semptomların çoğuna etki gösterir.

CLIMEN ile HRT uygulanması kemik rezorpsiyonunu azaltır ve postmenopozal kemik kaybını yavaşlatır veya durdurur. CLIMEN'le uzun dönem tedavinin, postmenopozal kadınlarda periferik kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. HRT kesildiğinde kemik kitlesi postmenopozal dönemdeki ile karşılaştırılabilir bir hızla azalır. HRT'nin kemik kitlesini premenopozal devredeki düzeylere getirdiği yolunda bir kanıt yoktur. HRT'nin aynı zamanda deri kolajen içeriği ve deri kalınlığı üzerinde olumlu etkileri vardır ve derinin kırılma sürecini yavaşlatabilir. Ek olarak, siproteron asetatın antiandrogenik özellikleri, CLIMEN'in androgen ile ilişkili bozukluklara (akne, sebore, androgenik alopesi) yönelik sağlayacağı yararları destekleyebilir.

CLIMEN ile HRT uygulanması lipid profilini değiştirir. Total kolesterol ve LDL-kolesterolü azaltır ve HDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerini yükseltebilir. Androgenik etkilerinin olmamasına bağlı olarak, siproteron asetat CLIMEN içeriğindeki estragenin metabolik etkilerine hiç ya da çok az etkisi bulunur. CLIMEN'in yararlı etkileri özellikle anlamlı aterojenik lipoprotein paterni bulunan kadınlarda belirgin bulunmuştur.

CLIMEN'de olduğu gibi estragen replasmanına siklus başına en az 10 gün progestagen eklenmesi uterusu olan kadınlarda endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini azaltır. Estragen replasman tedavisine eklenen bir progestagenin, estragenin onaylanmış endikasyonlarına ilişkin etkinliği ile etkileştiği gösterilememiştir.

Konjuge kısrak estragenleri ve medroksi progesteron asetat ile yapılmış gözlemsel çalışmalarda ve geniş kapsamlı bir klinik çalışmada, HRT alan postmenopozal kadınlarda kolon kanseri morbiditesinde azalma gösterilmiştir. Bu bulguların diğer HRT ürünleri ile ilişkisi bilinmemektedir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

Estradiol valerat

### Genel özellikler

#### Emilim:

Estradiol valerat, hızla ve tümüyle absorbe edilir. Estradiol valerat, absorpsiyon ve ilk karaciğer geçişi esnasında, doğal bir madde olan estradiole dönüşür. Aynı zamanda, estradiol, örneğin estron, estriol ve estron sülfata dönüşerek daha kapsamlı bir metabolizasyona uğrar. Estradiol valeratin oral uygulaması sonrasında estradiolün biyoyararlanımı sadece % 3'dür. Gıda ile birlikte alımı estradiolün biyoyararlanımını etkilemez.

#### Dağılım:

Estradiol, yaklaşık 30 pg/ml olan, maksimal plazma düzeylerine tablet alımından 4-9 saat sonra ulaşır. Bu değerler, 24 saat içinde yaklaşık 15 pg/ml'ye düşer.

Estradiol albumin ve seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanır. Bağlanmayan kısım %1-1.5 ve SHBG'ye bağlı kısım %30-40 oranındadır.

Tek doz uygulamadan sonra estradiolün dağılım hacmi yaklaşık 1 l/kg'dır.

#### Biyotransformasyon:

Estradiol valeratin metabolizması, ester ayrışmasını takiben endojen estradiolün biyotransformasyon yollarını takip eder. Estradiol büyük oranda karaciğerde olmak üzere bunun yanında bağırsak, böbrek, iskelet kasları ve hedef organlarda metabolize olur. Bu

proseslerde daha az ya da hiç estragenik olmayan estron, estriol, katekolestragenler ve bunların sülfat ve glukuronat konjugatları oluşur.

#### Eliminasyon:

Estradiolün tek doz i.v. uygulanmasını takiben toplam serum klirensi, 10-30 ml/dk/kg'dır. Estradiol metabolitlerinin bir kısmı, safra ile atılır ve enterohepatik dolaşıma girer. Metabolitlerin büyük bir kısmı sülfat ve glukuronatları şeklinde idrarla atılır.

#### Kararlı durum koşulları:

Estradiolün, tek dozla bağlantılı olarak, çok doz uygulamasından sonra, yaklaşık 2 kat yüksek serum seviyeleri görülmüştür. Ortalama estradiol konsantrasyonu 30 – 60 pg/ml arasında değişir. Daha az estragenik metaboliti olan estron serumda yaklaşık 8 kat yüksek seviyelere, estron sülfat yaklaşık 150 kat yüksek seviyelere ulaşır. Tedaviye son verildikten sonra 2-3 gün içinde, estradiol ve estron tedavi öncesi seviyelerine döner.

Siproteron asetat

#### **Genel özellikler**

##### Emilim:

Oral uygulamadan sonra, hızla ve tamamen geniş bir doz aralığında absorbe edilir. Siproteron asetatın oral uygulamadan sonra mutlak biyoyararlanımı uygulanan dozun yaklaşık % 88'idir.

##### Dağılım:

Maksimum plazma konsantrasyonları olan yaklaşık 8 ng/ml'ye 1 mg siproteron asetatın tek doz uygulamasından 1-2 saat sonra ulaşılır. Bunu takiben siproteron asetat plazma düzeyleri iki fazda 0.8 saat ve 2.3 günlük yarılanma ömürleri ile düşer.

Siproteron asetat hemen hemen tamamıyla serum albuminine bağlanır. Serumdaki toplam siproteron asetat konsantrasyonunun yaklaşık % 3.5-4'ü proteine bağlı değildir. Plazma proteinlerine bağlanma spesifik değildir, sadece küçük miktarları, SHBG ve CBG gibi ısıya dayanıksız proteinlere bağlanır, bu da, SHBG'deki değişikliklerin siproteron asetatın farmakokinetiğini değiştirmeyeceğini gösterir.

##### Biyotransformasyon:

Siproteron asetat, hidrosilasyon ve konjugasyonlar gibi pek çok farklı yoldan metabolize olur. Serumdaki ana metaboliti 15β-hidroksi türevidir.

##### Eliminasyon:

Siproteron asetatın plazmadan klirensi 3.6 ml/dak/kg'dır. Bir kısım değişmeden safra ile atılır. Alınan dozun büyük bir kısmı metabolitleri şeklinde yaklaşık 1.9 günlük bir yarılanma ömrü ile ve böbrekler ve safra yolu ile 3:7 oranıyla atılır. Serumdaki metabolitler 1.7 gün yarılanma ömrü ile atılır.

##### Kararlı durum koşulları:

Siproteron asetatın serumdaki uzun yarılanma ömrü nedeniyle, bir tedavi siklusunda, 2-2.5 faktörü ile siproteron asetat akümülyasyonu beklenebilir.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Estradiol valerat

Estradiol valeratin toksisite profili iyi bilinmektedir. Tedaviyi reçete eden hekim açısından, günümüz bilgilerine ilave edilecek ek bir güvenlilik bilgisi bulunmamaktadır.

Sistemik toksisite

Siproteron asetatla ilişkin klinik öncesi güvenlilik verileri, klasik tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarına göre insanlar açısından özel bir risk göstermemektedir.

Genotoksisite ve karsinogenesisite

Siproteron asetatla yürütülen, bilinen birinci basamak genotoksisite testleri negatif sonuçlar vermiştir. Ancak, diğer testler siproteron asetatın sıçan ve maymunların karaciğer hücrelerinde ve yeni izole edilen insan hepatositlerinde DNA eklentileri (ve DNA onarım aktivitesinde artış) üretebileceğini göstermiştir. Köpek karaciğer hücrelerinde DNA eklentisi düzeyi son derece düşüktür.

Siproteron asetatın önerilen doz rejiminde oluşması beklenebilen DNA eklentisi oluşumu sistemik maruziyette oluşmuştur. Siproteron asetat tedavisinin bir in vivo sonucu da büyük olasılıkla pre - neoplastik karaciğer lezyonlarının fokal insidansında artıştır ki, bu da dişi farelerde selüler enzimlerin değişmesine ve mutasyon için hedef olarak bir bakteri geni taşıyan transgenik farelerde mutasyon sıklığının artışına yol açar.

Klinik deneyler ve iyi yürütülen epidemiyolojik denemelerde, insanlarda hepatik tümör insidansında bir artışa rastlanmamıştır. Rodentler üzerinde siproteron asetatın tümörojenliğine ilişkin yapılan araştırmalarda da, hiçbir spesifik tumorojenik potansiyele ait bulgu bulunamamıştır.

Yıllardır elde edilen klinik deneyimler göz önünde bulundurulduğunda, CLIMEN'in devamlı kullanılmasıyla her iki madde için de artan bir tümörojenik risk beklenmemektedir. Ancak yine de, seksüel steroidlerin bazı hormona bağımlı dokuların ve tümörlerin büyümesini arttırabileceği akılda tutulmalıdır.

Embriyotoksiste / teratogenesisite

Genital organların (gebeliğin yaklaşık 45. gününden sonra) hormon sensitiv differansiasyon fazı boyunca yüksek doz siproteron asetat uygulamasını takiben erkek fetüste feminizasyon belirtilerine yol açabilir. İnutero'da siproteron asetatla maruz kalmış yeni doğan erkek çocuklarda feminizasyona ilişkin bir bulguya rastlanmamıştır. Yine de, gebelikte CLIMEN kullanımını kontrendikedir.

Genel olarak mevcut veriler, endikasyona ilişkin yönergelere uygun ve önerilen dozda alındığında CLIMEN'in insanlarda kullanımına ilişkin hiçbir sakınca olmadığını göstermektedir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Beyaz renkli drajeler;

Laktoz monohidrat  
Mısır nişastası  
Povidon 25 000  
Talk  
Magnezyum stearat  
Sukroz  
Povidon 700000  
Makrogol  
Kalsiyum karbonat  
Montanglikol vaks  
Talk

Pembe renkli drajeler;  
Laktoz monohidrat  
Mısır nişastası  
Povidon 25 000  
Talk  
Magnezyum stearat  
Sukroz  
Povidon 700000  
Makrogol  
Kalsiyum karbonat  
Montanglikol vaks  
Talk  
Gliserol  
Titanyum dioksit  
Sarı demir oksit  
Kırmızı demir oksit

## **6.2 Geçimsizlikler**

Herhangi bir geçimsizlik yoktur.

## **6.3 Raf ömrü**

60 ay.

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/Aluminyum folyo blisterde, 21 draje.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"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**

94/35

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 01.04.1994

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-