

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
CALIDIOL® (КАЛИДИОЛ) 150 микрограма/доза, разтвор за назален спрей.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

При всяко впръскване се освобождава 0.07 мл разтвор, който съдържа естрадиол еквивалентен на 150 микрограма естрадиол хемихидрат.

За помощните съставки, вижте 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Назален спрей, разтвор.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 10252/15.01.05	
667/18.01.05	<i>Ment</i>

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хормонално заместително лечение (ХЗЛ) на симптоми на естрогенен дефицит при жени в менопауза.

Профилактика на остеопорозата при жени в менопауза с повишен риск от бъдещи фрактури, които не понасят или имат противопоказания за други лекарствени продукти одобрени за профилактика на остеопорозата.

4.2 Дозировка и начин на приложение НАЗАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ.

Препоръчителната начална лечебна доза е 150 мкг (1 впръскване) в ноздрата.

След 2 или 3 цикъла дозировката може да бъде променена съобразно клиничния отговор.

Обичайната поддържаща доза е 300 мкг (2 впръсквания) за 24 часа, т.е., 1 впръскване във всяка ноздра веднъж дневно.

- ✓ Ако симптомите на естрогенен дефицит персистират, броят на впръскванията може да бъде увеличен до 3 или 4 дневно (450 мкг или 600 мкг) разделени на две апликации, сутрин и вечер.
- ✓ При поява на белези на хиперестрогенизъм, като болезненост на гърдите, подуване на корема, тревожност, нервност или агресивност, дозировката трябва да бъде намалена до 1 впръскване (150 мкг) дневно.

За начално и поддържащо лечение на симптоми на менопауза трябва да бъде прилагана най-малката ефективна доза за най-кратък срок (Вижте също и глава 4.4 "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").



КАЛИДИОЛ® може да бъде приложен под формата на циклично или непрекъснато лечение:

- ✓ Циклично лечение: КАЛИДИОЛ® се прилага циклично за срок от 21 до 28 дена последвани от 2- до 7-дневен свободен от лечение период.
- ✓ Непрекъснато лечение: КАЛИДИОЛ® се прилага ежедневно без прекъсване на лечението. Непрекъснато (нециклично) лечение е показано при жени след хистеректомия и в случаите, когато по време на периода свободен от лечение настъпват симптоми на естрогенен дефицит.

При нехистеректомирани жени се препоръчва КАЛИДИОЛ® да се комбинира с прогестагени за минимум 12 дена от всеки цикъл с цел избягване на естроген-индуцирана хиперплазия на ендометриума. (Вижте глава 4.4 “Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”).

Секвенциалното прогестогеново лечение трябва да бъде прилагано както следва:

- ✓ При циклично лечение с КАЛИДИОЛ® към естрадиола трябва да бъде добавен прогестаген минимум през последните 12 дена от лечебния цикъл. По този начин, през периода свободен от лечение не се прилагат хормони.
- ✓ При непрекъснато лечение с КАЛИДИОЛ® се препоръчва прием на прогестаген минимум 12 дена всеки месец.

И в двата случая след прекъсване на прогестагена обикновено настъпва кървене свързано с отнемането.

При хистеректомирани жени не се препоръчва добавянето на прогестаген, освен в случаите с предварително диагностицирана ендометриоза.

Пациенти преминаващи от циклично или непрекъснато секвенциално лечение с друг препарат към КАЛИДИОЛ® трябва да завършат цикъла и след това да преминат на КАЛИДИОЛ® без прекъсване на лечението. Пациенти преминаващи от непрекъснато лечение с комбиниран препарат към КАЛИДИОЛ® могат да започнат лечението с последния по всяко време.

Зареждане: преди първата употреба флаконът трябва да бъде зареден чрез енергично трикратно натискане на помпата.

По време на приложение флаконът трябва да бъде държан вертикално. Главата се накланя леко напред, а наконечникът се вкарва последователно във всяка ноздра. След това върху помпата се прилага натиск. По време на впръскване пациентът не трябва да вдишва, нито веднага след това да си издухва носа.

В случай на изразено запушване на носа трябва временно да се премине към прием през лигавицата на устната кухина чрез прилагане на КАЛИДИОЛ® върху горния гингивален сулкус. При тези обстоятелства обичайната дозировка трябва да бъде удвоена.



Пациенти с хрема трябва да издихват носа си преди приложение на КАЛИДИОЛ®.

Препоръчително е приложението да става всеки ден по едно и също време на деня.

При пропускане на дадена апликация, тя може да се извърши по всяко време преди следващия планиран прием, но удвояване на дозата не се допуска.

Пропускането на един прием повишава вероятността за кървене и зацапване свързано с лекарствено отнемане.

Отношението риск/полза подлежи на периодична преоценка с цел при нужда да бъде направена корекция:

- ✓ на продължителността на лечението с КАЛИДИОЛ®
- ✓ при преминаване от друг вид хормонално лечение към КАЛИДИОЛ®.

4.3 Противопоказания

Това лекарство не трябва да бъде предписван в случаите на:

- Известен, прекаран или суспектен карцином на гърдата;
- Известни или суспектни естроген зависими злокачествени тумори (напр., ендометриален карцином);
- Неуточнено генитално кървене;
- **Нелекувана ендометриална хиперплазия;**
- Предшестващ идиопатичен или настоящ венозен тромбоемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм);
- Активна или наскоро прекарана артериална или тромбоемболична болест (напр., ангина пекторис, миокарден инфаркт);
- Остро чернодробно заболяване или анамнеза за чернодробна болест при липса на нормализация на функционалните чернодробни проби;
- Известна свръхчувствителност към естрадиол хемихидрат или към някое от помощните вещества;
- Порфирия.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При лечение на симптоми след менопауза ХЗЛ следва да бъде започвано само при оплаквания, които повлияват неблагоприятно качеството на живота. Във всички случаи минимум веднъж годишно трябва да бъде направена внимателна оценка на рисковете и ползите, а ХЗЛ трябва да бъде продължавана, само докато ползата превъзхожда риска.

Медицински преглед/проследяване

Преди започване или подновяване на ХЗЛ трябва да бъде снета изчерпателна лична и фамилна анамнеза. Физикалното (включително на тазовата област и гърдите)



изследване трябва да бъде ръководено от тази анамнеза и от противопоказанията и предупрежденията при употреба. По време на лечението се препоръчват периодични контролни прегледи с честота и характер съобразени с индивидуалните особености на всяка жена. Жените трябва да бъдат посъветвани кои промени в техните гърди трябва да бъдат съобщавани на техния лекар или медицинска сестра. Изследванията, включително мамография, трябва да бъдат провеждани в съответствие със сега възприетите скринингови практики, пригодени към клиничните нужди на конкретния пациент.

Състояния изискващи контрол

При условие че някое от следващите състояния е налице в момента или е съществувало преди това и/или се е влошило по време на бременност или предшестващо хормонално лечение, пациентът трябва да бъде внимателно контролиран. Трябва да се има предвид, че по време на лечение с КАЛИДИОЛ® може да настъпи рецидив или влошаване на някое от следните състояния:

- Лейомиома (маточни фиброиди) или ендометриоза.
- Анамнеза или рискови фактори за тромбоемболични заболявания (вижте по-долу).
- Рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр., наследствено предразположение от първи порядък за карцином на гърдата.
- Хипертония.
- Чернодробни заболявания (напр., аденом на черния дроб).
- Захарен диабет с или без съдово увреждане.
- Холелитиаза.
- Мигрена или (изразено) главоболие.
- Системен лупус еритематозус.
- Анамнеза за ендометриална хиперплазия (вижте по-долу).
- Епилепсия.
- Астма.
- Отосклероза.

Основания за незабавно спиране на лечението

Лечението трябва да бъде спряно, ако бъде открито противопоказание и при следните ситуации:

- Жълтеница или влошаване на чернодробната функция.
- Сигнификантно повишаване на кръвното налягане.
- Ново появил се мигренозно главоболие.
- Бременност.

Ендометриална хиперплазия

Рискът от ендометриална хиперплазия и карцином се повишава при самостоятелно приложение на естрогени за дълги периоди от време (вижте глава 4.8). Добавянето на прогестаген за минимум 12 дена на цикъл при нехистеректомирани жени намалява значително този риск.



За дози от 450 мкг/ден и 600 мкг/ден безопасността на добавените гестагени по отношение на ендометриума не е проучена.

Кървене и зацапване при лекарствено отнемане може да настъпи през първите месеци на лечението. Ако кървене или зацапване дължащи се на лекарствено отнемане се появи след известен период на лечение или продължи след спиране на лечението, причините трябва да бъдат изследвани. Тези изследвания понякога включват ендометриална биопсия за изключване на злокачествено заболяване на ендометриума.

Небалансираната естрогенова стимулация може да доведе до премалигнена или малигнена трансформация в остатъчните огнища на ендометриоза. Следователно, при жени с хистеректомия по повод ендометриоза, особено ако е известно че те имат остатъчна ендометриоза, трябва да се има предвид добавяне на прогестагени към заместителното лечение с естроген.

Карцином на гърдата

Рандомизираното плацебо-контролирано проучване WHI (Woman's Health Initiative study) и епидемиологични проучвания, включително MWS (Million Women Study), докладваха за повишен риск от карцином на гърдата при жени вземащи естрогени, комбинация естроген-прогестаген или tibolone като ХЗЛ в продължение на няколко години (вижте глава 4.8 "Нежелани лекарствени реакции").

При всички видове ХЗЛ допълнителният риск става очевиден след няколко години употреба и нараства с продължителността на приложение, но се връща към изходното си ниво в рамките на няколко (най-много пет) години след спиране на лечението.

В проучването MWS относителният риск от карцином на гърдата при лечение с конюгирани конски естрогени (ККЕ) или естрадиол (E2) е бил по-голям при добавяне както по секвенциален така и по непрекъснат начин на прогестаген и независимо от типа прогестаген. Не е била наблюдавана разлика в риска между различните пътища на приложение.

В проучването WHI приложените по непрекъснат метод комбинирани продукти съдържащи конюгиран конски естроген и медроксипрогестерон ацетат (ККЕ + МПА) са били свързани с карциноми на гърдата с малко по-големи размери и с по-голяма честота на метастази в локалните лимфни възли в сравнение с плацебо.

ХЗЛ, по-специално комбинираното лечение естроген-прогестерон повишава гъстотата на мамографските образи, което може да затрудни рентгеновата диагноза на карцинома на гърдата.

Венозен тромбоемболизъм

ХЗЛ е свързано с по-висок относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е., дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм. Едно рандомизирано контролирано проучване и епидемиологични



проучвания установяват два до три пъти по-голям риск при потребители, отколкото при непотребители. При непотребители изчисленията показват, че броят на случаите на ВТЕ, които се очаква да настъпят за 5-годишен период е около 3 на 1000 жени на възраст от 50 до 59 години и 8 на 1000 жени на възраст от 60 до 69 години. Изчислено е, че при здрави жени, които използват ХЗЛ в продължение на 5 години, броят на допълнителните случаи на ВТЕ за 5-годишен период се очаква да бъде между 2 и 6 (средно 4) на 1000 жени на възраст от 50 до 59 години и от 5 до 15 (средно 9) на 1000 жени на възраст от 60 до 69 години. Вероятността за такъв инцидент е по-голяма през първата година на ХЗЛ, отколкото след това.

Общоприетите рискови фактори за ВТЕ включват лична или фамилна анамнеза, екстремно затлъстяване (индекс на телесната маса $> 30 \text{ kg/m}^2$) и системен лупус еритематозус (СЛЕ). Липсва консенсус за ролята на варикозните вени при ВТЕ.

Пациенти с анамнеза за ВТЕ или известни тромбофилни състояния имат повишен риск от ВТЕ. ХЗЛ може да увеличи този риск. Личната или убедителна фамилна анамнеза за тромбоемболизъм или рецидивиращ спонтанен аборт трябва да бъдат проучени, за да бъде изключено предразположение към тромбози. До извършване на детайлна оценка на тромбофилните фактори или започване на антикоагулантно лечение приложението на ХЗЛ при такива пациенти трябва да бъде считано за противопоказано. Жени, които са вече на антикоагулантно лечение се нуждаят от внимателно съобразяване на отношението полза-риск от ХЗЛ.

Рискът от ВТЕ може да бъде временно увеличен при продължителна имобилизация, голяма травма или голяма хирургична интервенция. Както при всички следоперативни пациенти, трябва да бъде обърнато особено внимание на профилактичните мерки за предотвратяване на ВТЕ след хирургична намеса. Когато съществува вероятност за продължителна имобилизация след планова операция, особено коремна или ортопедична операция на долните крайници, трябва да се обсъди временно спиране на ХЗЛ четири до шест седмици преди това, ако това е възможно. Лечението не трябва да бъде възобновявано, докато жената не бъде напълно раздвижена.

При развитие на ВТЕ след започване на лечението, лекарственото средство трябва да бъде спряно. На пациентите трябва да бъде казано да се свържат незабавно със своя лекар, ако усетят потенциално тромбоемболични субективни оплаквания (*напр.*, болезнено подуване на долен крайник, внезапна болка в гръдния кош, диспнея).

Ишемична болест на сърцето (ИБС)

Липсват данни от рандомизирани контролирани проучвания за положителни сърдечносъдови ефекти при непрекъснато комбинирано лечение с конюгирани естрогени и медроксипрогестерон ацетат (МПА). Две големи клинични проучвания (WHI и HERS, т.е., Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) са показали възможно повишение на риска от сърдечносъдова заболяемост през първата година на употреба и липса на полза като цяло. Данните от рандомизирани контролирани проучвания



изследващи ефекта върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност относно други продукти за ХЗЛ са ограничени. Несигурно е, следователно, дали тези данни се отнасят също и за други продукти за ХЗЛ.

Инсулт

Едно голямо рандомизирано клинично проучване (проучването WHI) е установило като допълнителен резултат повишение на риска от исхемичен инсулт при здрави жени по време на непрекъснат курс на лечение с комбинирани конюгирани естрогени и МПА. При жени, които не използват ХЗЛ, е изчислено, че броят на случаите на инсулт, които биха настъпили за срок от 5 години, е около 3 на 1000 жени на възраст от 50 до 59 години и 11 на 1000 жени на възраст от 60 до 69 години. Изчислено е, че при жени използващи конюгирани естрогени и МПА в продължение на 5 години броят на допълнителните случаи би бил между 0 и 3 (средно 1) на 1000 пациенти на възраст от 50 до 59 години и между 1 и 9 (средно 4) на 1000 пациенти на възраст 60-69 години. Не е известно дали повишеният риск се отнася също и за други продукти за ХЗЛ.

Овариален карцином

Продължителната (минимум от 5 до 10 години) употреба на продукти за ХЗЛ съдържащи само естроген при хестеректомирани жени се свързва в някои епидемиологични проучвания с повишен риск от овариален карцином. Не е сигурно дали продължителната употреба на комбинирано ХЗЛ носи различен риск от този при продукти съдържащи само естроген.

Други състояния

Естрогените могат да причинят задръжка на течности и следователно пациенти със сърдечна или бъбречна дисфункция трябва да бъдат внимателно проследявани. Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност трябва да бъдат стриктно следени, тъй като при приложение на КАЛИДИОЛ® се очакват повишени нива на циркулиращите естрогени.

Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат следени внимателно по време на заместително естрогенно или хормонално лечение, тъй като при естрогеново лечение в такива условия се съобщава за макар и редки случаи на голямо повишение на плазмените триглицериди водещо до панкреатит.

Естрогените повишават нивото на тиреоид-свързващия глобулин (ТСГ), което от своя страна води до повишение на тоталния циркулиращ тиреоиден хормон измерен чрез белтъчно свързания йод, нивата на Т4 (определени чрез метода column или чрез радиоимуен метод) или нивата на Т3 (определени чрез радиоимуен метод). Абсорбцията на Т3 върху растителна смола е понижена, което отразява повишеното ниво на ТСГ. Концентрациите на свободния Т4 и свободния Т3 остават непроменени. Серумните нива на други свързващи белтъци, като кортикоид-свързващия



глобулин (КСГ) и секс-хормон-свързващия глобулин (СХСГ), могат да се повишат, което води до повишение съответно на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активни хормони остават непроменени. Нивата на други плазмени белтъци могат да се повишат (ангиотензиноген/ ренин субстрат, алфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).

Липсват убедителни доказателства за подобрене на когнитивната функция. Има известни данни от проучването WHI за повишен риск от възможна деменция при жени, които започват непрекъснато комбинирано лечение с ККЕ и МПА след 65-годишна възраст. Не е известно дали тези данни се отнасят за по-млади жени в менопауза или други продукти за ЗХЛ.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Комбинации изискващи предпазни мерки при употреба:

▪ Ензимни индуктори:

Метаболизмът на естрогените може да бъде ускорен при едновременна употреба на субстанции, за които е известно че предизвикват индукция на ензими метаболизиращи лекарствени средства, по-специално цитохром Р450 ензими, като антиконвулсанти (напр., phenobarbital, phenytoin, carbamazepine) и антимикробни средства (напр., rifampicin, rifabutin, nevirapine, efavirenz).

След назално приложение ефектът на първото преминаване през черния дроб се избягва и, следователно, назално приложени естрогени като КАЛИДИОЛ® могат да останат по-малко засегнати от ензимните индуктори, отколкото перорално прилаганите хормони.

Антиретровирусни средства: Ritonavir и nelfinavir, макар и известни като мощни ензимни инхибитори, парадоксално упражняват свойства на ензимни индуктори, когато се приложат едновременно със стероидни хормони.

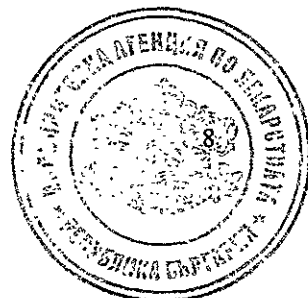
Билкови препарати съдържащи жълт кантаргон (*Hypericum perforatum*) могат да ускорят метаболизма на естрогените.

В клиничен план, ускореният метаболизъм на естрогените и прогестагените може да доведе до понижен ефект и промени в модела на маточното кървене.

▪ Назални кортикостероиди и назално прилагани съдосвиващи средства:

Ефектът от едновременното приложение на назални кортикостероиди или назални съдосвиващи средства не е проучен.

КАЛИДИОЛ® не трябва да се прилага непосредствено след назални кортикостероиди или назални съдосвиващи средства.



4.6 Бременност и кърмене

▪ Бременност:

Това лекарство не е показано при бременност.

Ако жената установи че е бременна, докато взема КАЛИДИОЛ®, тя трябва да спре приема на лекарството.

В клиничен план, досегашните резултати от повечето епидемиологични проучвания включващи непреднамерена експозиция на плода към естрогени не показват трагогенен или фетотоксичен ефект.

▪ Кърмене:

КАЛИДИОЛ® не е показан при кърмене.

4.7 Влияние върху способността за управление на МПС и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за управление на МПС и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (>10%) по време на лечение с КАЛИДИОЛ® са субективни симптоми в мястото на апликация: мравучкане и чувство за изтръпване, кихане и ринорея.

Други нежелани ефекти съобщавани от потребители на КАЛИДИОЛ® или други неорални естрадиолови препарати са изброени в таблицата.

Органни система	Чести НЛР >1/100, <1/10	Не чести НЛР >1/1000, <1/100	Редки НЛР >1/10 000, <1/1000
<i>Организмът като цяло</i>	Главоболие	Задръжка на течности/отоци, наддаване/загуба на тегло, виене на свят уморяемост, крампи на долните крайници, мигрена	
<i>Гастроинтестинални</i>	Гадене	Подпукване, абдоминални крампи	Холелитиаза, холестатична жълтеница
<i>Репродуктивна система</i>	Внезапно кръвотечение, зацапване, мастодиния	Дисменорея, ендометриална хиперплазия, доброкачествени тумори на	Нарастване на размерите на маточни фиброиди



		гърдата	
<i>Респираторен тракт</i>	Епистаксис		
<i>Кожа и придатъци</i>		Акне, пруритус	Уртикария
<i>Сърдечносъдова система</i>		Хипертония	
<i>Психиатрични</i>	Повишено/намалено либидо		Депресия

Рак на гърдата

Съгласно доказателствата от голям брой епидемиологични проучвания и едно рандомизирано плацебо-контролирано проучване, WHI (Woman's Health Initiative), сумарният риск от рак на гърдата нараства с увеличаване на продължителността на приложение на ХЗЛ при настоящи или скорошни потребители на ХЗЛ.

По отношение на ХЗЛ само с естрогени, изчислените стойности на относителния риск (relative risk, RR) при повторния анализ на оригиналните данни от 51 епидемиологични проучвания (в които >80% от ХЗЛ е било ХЗЛ само с естрогени) и от епидемиологичното проучване MWS (Million Women Study) са сходни, съответно 1.35 (95%CI 1.21 – 1.49) и 1.30 (95%CI 1.21 – 1.40).

По отношение на комбинираното ХЗЛ включващо естроген плюс прогестаген, няколко епидемиологични проучвания съобщават за по-висок сумарен риск от рак на гърдата, отколкото при прилагане само на естрогени.

Проучването MWS съобщава, че в сравнение с тези, които никога не са прилагали такъв вид лечение, употребата на различни видове комбинирано ХЗЛ с естроген-прогестаген е било свързано с по-висок риск от рак на гърдата (RR = 2.00, 95%CI: 1.88 – 2.12), отколкото употребата само на естроген (RR = 1.30, 95%CI: 1.21 – 1.40) или употребата на tibolone (RR = 1.45; 95%CI 1.25 – 1.68).

Проучването WHI съобщава за риск 1.24 (95%CI 1.01 – 1.54) след 5.6-годишно приложение на комбинирано ХЗЛ с естроген-прогестаген (ККЕ +МПА) при всички потребители в сравнение с плацебо.

Стойностите на абсолютния риск изчислени въз основа на проучванията MWS и WHI са представени по-долу:

В проучването MWS въз основа на известната средна честота на рака на гърдата в развитите страни е изчислено, че:

- ✓ При около 32 от всеки 1000 жени, които не използват ХЗЛ, във възрастта между 50 и 64 години се очаква а бъде поставена диагноза рак на гърдата.
- ✓ Броят на допълнителните случаи на 1000 настоящи или скорошни потребители на ХЗЛ за същия период се очаква да бъде
 - За потребители на заместително лечение само с естрогени



- между 0 и 3 (средно 1.5) при 5-годишен срок на лечение
- между 3 и 7 (средно 5) при 10-годишен срок на лечение.
- За потребители на комбинирано ХЗЛ с естроген плюс прогестаген,
 - между 5 и 7 (средно 6) при 5-годишен срок на лечение
 - между 18 и 20 (средно 19) при 10-годишен срок на лечение.

Проучването WHI показва, че след 5.6-годишно проследяване на жени на възраст между 50 и 79 години допълнителни 8 случая на инвазивен карцином на гърдата на всеки 10 000 човеко-години биха се дължали на комбинирано ХЗЛ с естроген-прогестаген (ККЕ + МПА).

Съгласно изчисленията направени на базата на данните получени в проучвания е преценено, че:

- ✓ На всеки 1000 жени от плацебо групата се очаква за 5 години да бъдат диагностицирани около 16 случая на инвазивен карцином на гърдата.
- ✓ На всеки 1000 жени провеждали комбинирано ХЗЛ с естроген + прогестаген (ККЕ + МПА) броят на допълнителните случаи се очаква да бъде между 0 и 9 (средно 4) при 5-годишен срок на лечение.

Броят на допълнителните случаи на рак на гърдата при жени прилагали ХЗЛ е до голяма степен сходен за всички жени, които са започнали ХЗЛ, независимо от възрастта при започване на лечението (във възрастта от 45 до 65 години) (вижте глава 4.4).

Ендометриален карцином

При жени с интактна матка рискът от ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином нараства с увеличаване на продължителността на употреба на естрогени без противодействие. Съгласно данните от епидемиологични проучвания най-нисък е прогнозираният риск при жени непровеждащи ХЗЛ, при около 5 на всеки 1000 такива жени във възрастта от 50 до 65 години се очаква да бъде диагностициран ендометриален карцином. В зависимост от продължителността на лечението и естрогеновата доза отчитаното в проучванията нарастване на риска от ендометриален карцином сред жени употребяващи естроген без противодействие е между 2- и 12-кратно в сравнение с непотребители. Добавянето на прогестаген към монотерапията с естроген намалява в значителна степен този повишен риск.

Други нежелани лекарствени реакции съобщавани във връзка с естрогеново лечение:

- Естроген-зависими доброкачествени и злокачествени неоплазми, напр. Ендометриален карцином;



- Венозният тромбоемболизъм, като дълбока венозна тромбоза на долните крайници или таза и белодробен емболизъм, е по-чест сред потребители на ХЗЛ, отколкото сред непотребители.

За допълнителна информация вижте глава 4.3 “Противопоказания” и 4.4 “Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”;

- Миокарден инфаркт и инсулт;
- Заболявания на жлъчния мехур;
- Заболявания на кожата и подкожните тъкани: хлоазма, еритема мултиформе, еритема нодозум, съдова пурпура.
- Предполагаема деменция (вижте глава 4.4 “Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”).

4.9.Предозиране

Начинът на приложение прави сигнификантното остро предозиране малко вероятно. Ефектите на предозиране са най-често болезненост в гърдите, подуване в областта на корема/таза, гадене и агресивност.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС класификация: G03CA03

ЕСТРОГЕНИ (Пикочополова система и полови хормони)

Активната съставка, синтетичен 17 β -естрадиол, е химично и биологично идентичен с ендогенния човешки естрадиол. Той замества загубата на естрогенова продукция при жени в менопауза и облекчава субективните симптоми на менопаузата. КАЛИДИОЛ® представлява пулсово естрогенно лечение, което осигурява хормонална експозиция подобна на тази в равната до междинна фаза на менструалния цикъл.

По време на лечението, поради механизма на действие, минимални стойности на FSH се наблюдават 6 до 8 часа след приложението, като непосредствено преди следващия прием все още е налице понижение.

Облекчение на симптомите на менопаузата се постига още през първите седмици на лечението с КАЛИДИОЛ®.

Профилактика на остеопорозата :

Естрогенният дефицит по време на менопауза е свързан с ускорен кръговрат на костното вещество и намаление на костната маса. Ефектът на естрогените върху гъстотата на минералното костно вещество е дозо-зависим.

Протекцията изглежда е ефикасна докато лечението продължава. След спиране на ХЗЛ загубата на костна маса протича със скорост подобна на тази при нелекувани жени.

Доказателствата от проучването WHI и мета-анализи показват, че текущото приложение на ХЗЛ, самостоятелно или в комбинация с прогестаген



– проведено при преобладаващо здрави жени – понижава риска от фрактури на бедрото, прешлените и други остеопоротични фрактури. ХЗЛ е в състояние също да предотврати фрактури при жени с ниска костна плътност и/или установена остеопороза, но доказателствата за това са ограничени.

След двугодишно лечение с КАЛИДИОЛ® нарастването на костната минерална плътност (BMD) на лумбалните прешлени е било съответно $6.7 \pm 0.5\%$ и $5.2 \pm 0.4\%$ (mean \pm SD) при доза 300 или 150 мкг. Процентът жени, при които BMD на лумбалните прешлени се е запазила или увеличила по време на лечението, е бил съответно 82 и 78% при доза 300 или 150 мкг.

КАЛИДИОЛ® е показал ефект и върху BMD на бедрената кост. Нарастването след 2 години е било съответно $4.8 \pm 0.5\%$ и $3.6 \pm 0.5\%$ (mean \pm SD) в областта на шийката на бедрената кост, а $4.7 \pm 0.4\%$ и $3.2 \pm 0.4\%$ (mean \pm SD) за цялата бедрена кост при доза 300 или 150 мкг. Процентът жени, при които BMD на бедрената кост се е запазила или увеличила по време на лечението е бил съответно 68% и 45% при доза 300 или 150 мкг.

5.2 Фармакокинетични свойства

Приложен в доза 300 мкг КАЛИДИОЛ® достига пикови серумни естрадиолови нива около 1000 pg/mL 10-30 минути след приложението. 17 β -естрадиол (E₂) се разпределя бързо. Връщане към стойности близки до изходните настъпва до 12 часа след приложението.

Абсолютната бионаличност на приложения назално естрадиол е около 25% и е по-висока от тази след перорално приложение, тъй като КАЛИДИОЛ® избягва интестиналните и чернодробни ефекти на първо преминаване, за разлика от перорално приложените естрогени.

Хормоналната експозиция, изразена като площ под кривата на плазмената естрадиолова концентрация във времето (AUC_{24h}) е пропорционална на приложената доза. След назално приложение на 300 мкг AUC_{24h} е подобна на тази получена при други начини на приложение (лепенка освобождаваща 50 мкг/ден, таблетки от 2 мг), но с различен кинетичен профил (пулсов).

В клинични проучвания не е установен нито един случай на липса на абсорбция.

Отношенията E₁ (Estrone)/E₂ са около 1. При здрави пушачи (1 пакет/ден) е било наблюдавано понижение на бионаличността с 20%.

Пушенето на цигари непосредствено преди приложение на КАЛИДИОЛ® не променя назалната абсорбция на естрадиол.

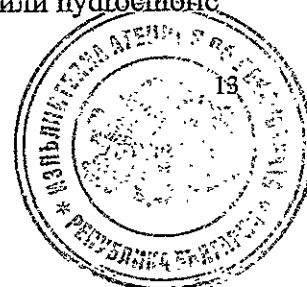
5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания върху локалната поносимост при животни са показали, че назалното приложение на естрадиол не уврежда лигавицата на носа.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Списък на помощните вещества

Methyl β -cyclodextrin (RAMEB), sodium chloride, sodium hydroxide или hydrochloric acid, purified water.



6.2 Несъвместимости
Неприложимо.

6.3 Срок на годност
3 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение
Не се налагат специални предпазни мерки при съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката
4.2 мл (равни на 60 впръсквания) във флакон (стъклен флакон тип-1) с дозаторна помпа (полипропилен) и назален апликатор (полипропилен).

6.6 Инструкции за употреба
Няма специални изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА (ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ)

Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

LES LABORATOIRES SERVIER
22, rue Garnier
92200 Neuilly sur Seine
France

Име и адрес на производителя

Laboratoires Delmas
37172 Chambray Les Tours
France

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР
20030280

8 ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ
07.05.2003 г.

9 ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА
06.2004 г.

