

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА
НА ПРОДУКТА**

TRIAKLIM film-coated tablets

ТРИАКЛИМ филмирани таблетки



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRIAKLIM film-coated tablets

ТРИАКЛИМ филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

I. Estradiol heminydrate 2.070 mg
(Estradiol) (2.000 mg)
във всяка светло сива филмирана таблетка (12 таблетки)

За помощните вещества, виж б.1.

II. Estradiol heminydrate 2.070 mg
(Estradiol) (2.000 mg)
Norethisterone acetate 1.000 mg
във всяка бяла филмирана таблетка (10 таблетки)

За помощните вещества, виж б.1.

III. Estradiol heminydrate 1.035 mg
(Estradiol) (1.000 mg)
във всяка розова филмирана таблетка (6 таблетки)

За помощните вещества, виж б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 10932/01.06.05	
668/08.02.05	<i>[Signature]</i>

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания**

Триаклим е показан за лечение на симптомите, дължащи се на естрогенен дефицит.

Хормонално заместителна терапия на симптомите на менопаузата, като нощно изпотяване, горещи вълни при жени, които са в менопауза поне от една година и които имат интактна матка. Профилактика и лечение в менопаузата на последиците от загубата на естрогеновата секреция, включително атрофичен вагинит и атрофичен уретрит. Въпреки че максималния профилактичен ефект се проявява при започване на хормонално заместителната терапия възможно най-рано, счита се, че лечението с Триаклим трябва да започне не по-рано от една година след менопаузата. Когато се започва терапия преди този срок, честотата на неправилните кръвотечения е неприемливо висока.



4.2. Дозировка и начин на приложение

4.2.1 Дозировка

Възрастни: Менопаузални симптоми

Триаклим филмирани таблетки е лекарство, съдържащо секвентна естроген/гестагенна комбинация, за непрекъсната употреба и заместване при състояние на естрогенен дефицит в постменопаузалния период.

В хода на приложението, по време на приема на розовите таблетки или в края на фазата с белите таблетки, се появява циклично, подобно на менструация кървене, което се дължи на отпадането на гестагенната компонента.

Триаклим се приема перорално, без да се сдъвква, по една таблетка дневно, без прекъсване, за предпочитане по едно и също време на деня.

За лечение на симптомите на постменопаузата трябва да се прилага най-ниската ефективна доза. ХЗТ трябва да продължи само до тогава, докато ползата от облекчаване на тежките симптоми надвишава риска.

Ако е пропуснат приемът на таблетка, тя трябва да бъде взета в рамките на 12 часа след обичайното време на прием. В противен случай таблетката трябва да се изхвърли и на другия ден да се вземе следващата таблетка. Ако се пропусне таблетка, се увеличава вероятността от поява на пробивно кървотечение или зацапващо кървене.

Приложение в педиатрията: Не се прилага при деца.

Приложение при пациентки в напреднала възраст: Няма специални изисквания за дозата.

4.2.2 Начин на приложение

При менструиращи жени първата таблетка трябва да се приеме на петия ден от менструалното кървотечение. Ако менструацията напълно е спряла или е нередовна и спорадична (на 2 – 4-месечни интервали), първата таблетка може да се вземе по всяко време.

В хода на приложението, по време на приема на розовите таблетки или в края на фазата с белите таблетки, се появява циклично, подобно на менструация кървене, което се дължи на отпадането на гестагенната съставка. При някои жени кървенето може да бъде неприемливо продължително и в такива случаи Триаклим трябва да се прекрати. Всички пациентки, лекувани с Триаклим, трябва да бъдат редовно прегледани, за препоръчване на всеки 6 до 12 месеца (виж по-долу).

Ако се прецени, че кървотечението или зацапващото кървене е неприемливо, Триаклим трябва да се преустанови. Ако кървенето престане напълно до 3 седмици след спиране на лечението с Триаклим, тогава не се налагат допълнителни изследвания.

Поява на кървотечение след период на аменорея или обилно кървотечение след период на слабо кървене е възможно да показват вероятно отклонение от схемата на лечение или съпътстващо лечение с антибиотик. Въпреки това, и при най-малкото съмнение трябва да се изследва



причината за кървенето, включително и с някои методи на ендометриална биопсия.

Тъй като прогестагените се прилагат само за протектиране срещу хиперпластични промени в ендометриума, пациентки след хистеректомия трябва да се лекуват само с естрогенсъдържащо лекарство.

Приложение в педиатрията: Не се прилага при деца.

4.3. Противопоказания

- Доказана или подозирана бременност или кърмене.
- Доказан, прекаран в миналото или подозиран рак на гърдата.
- Доказана или подозирана естроген-зависима неоплазия, напр. карцином на ендометриума.
- Вагинално кървотечение с неизяснен произход.
- Нелекувана ендометриална хиперплазия.
- Предишен идиопатичен или настоящ венозен тромбоемболизъм (напр. дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм).
- Активно или прекарано наскоро артериално тромбоемболично заболяване (напр. ангина пекторис, инфаркт на миокарда, както и анамнестични данни за миокарден инфаркт и мозъчен инсулт).
- Остро или хронично заболяване на черния дроб, или данни в анамнезата за чернодробно заболяване, при което чернодробните проби не са се възвърнали към нормалните стойности.
- Свръхчувствителност към някоя от съставките.
- Порфирия.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

ХЗТ при лечението на постменопаузалните симптоми се започва само при наличието на такива, които засягат неблагоприятно качеството на живот. При всички случаи е необходимо да се прави внимателна преценка на рисковете и ползите поне веднъж в годината и ХЗТ да се продължи само ако ползите надвишават риска.

Медицински преглед/проследяване

Преди започване на терапия с Триаклим трябва да се снесе пълна лична и фамилна анамнеза. Необходимо е да се проведе медицински преглед (включително на таза и гърдите), като при това водещи трябва да бъдат противопоказанията и предупрежденията при употреба. По време на лечението се препоръчват периодични прегледи с честота и параметри, адаптирани към индивидуалните пациентки. На жените се препоръчва да съобщават на лекаря или сестрата всяка промяна в статуса на гърдите. Изследвания, включително мамография, трябва да се провеждат съобразно приетите скринингови клинични практики, в съответствие с индивидуалните клинични показания.

Условия, които изискват наблюдение:

Пациентката трябва да бъде внимателно наблюдавана, ако някой от подолу изброените условия са налице, ако са настъпили в миналото и/или



са се усложнили по време на бременност или предшестващо хормонално лечение. Трябва да се има предвид, че по време на лечение с Триаклим тези състояния могат да се възвърнат или усложнят, особено: лейомиома (маточни фиброми), ендометриоза, анамнестични данни за ендометриална хиперплазия (виж по-долу), анамнестични данни или рискови фактори за тромбоемболични заболявания (виж по-долу), рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. наследственост по пряка линия за рак на гърдата, хипертония, чернодробни заболявания (напр. аденом), захарен диабет с или без съдови изменения, холелитиаза, мигрена, тежко главоболие, системен лупус еритематозус, анамнестични данни за ендометриална хиперплазия (виж по-долу), епилепсия, астма и отосклероза.

Клинични основания за незабавно прекратяване на терапията:

Лечението да се прекъсне незабавно при случай на поява на противопоказания както и при следните случаи:

- Жълтеница или нарушение на чернодробните функции.
- Значително покачване на кръвното налягане
- Поява на мигреноподобно главоболие
- Бременност

Ендометриална хиперплазия

Рискът от ендометриална хиперплазия и карцином се увеличава, когато естрогените се прилагат като самостоятелна терапия за продължителен период. Поради това, за намаляване на риска при нехистеректомирани жени е съществено естрогеновата терапия да се комбинира с прогестаген. През първите месеци на лечението е възможна появата на пробивно кървене и зацапване. Ако в хода на терапията се появят пробивно кървене или зацапване, или продължават след спиране на терапията, трябва да се установи причината, като за целта може да се направи ендометриална биопсия за изключване на малигнен процес на ендометриума.

Рак на гърдата

Рандомизирано плацебо-контролирано проучване, проучване Women's Health Initiative (WHI), както и епидемиологични проучвания, включително Million Women Study (MWS), съобщават за повишен риск от рак на гърдата при жени приемащи естрогени, естроген-гестагенни комбинации или тиболон за ХЗТ в продължение на няколко години (виж раздел 4.8). При всяка хормонално заместителна терапия, ексцесивен риск се проявява до няколко години и се повишава в зависимост от продължителността на приемане, но се връща към изходно ниво в рамките на няколко (най-много 5) години след спиране на терапията. В проучването Million Women Study (MWS) се посочва че, релативният риск за развитие на рак на гърдата при приложение на конюгиран еквипен естроген (CEE) или естрадиол (E2) е по-голям както при секвенциално, така и при продължително прибавяне на гестаген, независимо от типа му. Не са получени доказателства за различия в степента на риска при различните начини на приложение.



В проучването WHI продължителното приложение на продукт, съдържащ в комбинация конюгиран еквинен естроген и медроксипрогестерон ацетат (CEE + MPA), е свързано с незначително по-големи размери на тумора и с по-честа поява на метастази в локални лимфни възли, в сравнение с групата приемаща плацебо.

ХЗТ и особено комбинираното лечение с естроген/гестаген повишава плътността на изображението при мамография, което се отразява на обективността на радиологичната диагноза на рака на гърдата.

Венозен тромбоемболизъм

- ХЗТ се свързва с по-висок относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), а именно дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм. Едно рандомизирано контролирано проучване и епидемиологични проучвания са установили два- до три пъти по-висок риск при приемащите ХЗТ в сравнение с неизползващите. За жени, които не прилагат ХЗТ, се предполага, че броят на случаите с ВТЕ за 5-годишен период ще бъде около 3 на 1000 жени на възраст 50–59 г. и 8 на 1000 жени на възраст между 60–69 години. Счита се, че при здрави жени, които приемат ХЗТ в продължение на 5 години, броят на допълнителните случаи на ВТЕ за 5-годишен период ще бъде между 2 и 6 (най-вероятно 4) на 1000 жени на възраст 50–59 години и между 5 и 15 (най-вероятно 9) на 1000 жени на възраст 60–69 години. Появата на такъв случай е по-вероятна през първата година от прилагането на ХЗТ, отколкото по-късно.

- Общоприетите рискови фактори за ВТЕ включват лична или фамилна анамнеза, тежка форма на затлъстяване ($BMI >30 \text{ kg/m}^2$) и системен лупус еритематозус (СЛЕ). Няма консенсус по отношение на възможната роля на варикозните вени за ВТЕ.

- Пациентки с анамнестични данни за ВТЕ или доказани тромботични състояния са с повишен риск от ВТЕ. ХЗТ може да увеличи този риск. Лична или фамилна анамнеза за тромбоемболизъм или скорошен спонтанен аборт трябва да се проучат за изключване на тромботично предразположение. Докато не се направи преценка на тромботичните фактори или не се започне антикоагулантна терапия, прилагането на ХЗТ при такива пациентки трябва да се счита противопоказано. При жени, които вече се лекуват с антикоагуланти, се изисква да се направи внимателна преценка на риска и ползата от прилагането на ХЗТ.

- Рискът от ВТЕ може временно да нарасне при продължителна имобилизация, тежък травматизъм или голяма хирургична операция. Както при всички пациенти в постоперативен период, след оперативна интервенция трябва да се обърне особено внимание на профилактичните мерки за предотвратяване на ВТЕ. Когато се налага продължителна имобилизация след елективна хирургична намеса, особено при абдоминална или ортопедична хирургия на долните крайници, трябва да се обсъди по възможност временно спиране на ХЗТ 4 до 6 седмици преди операцията. Лечението не трябва да се възобновява, докато жената не е напълно раздвижена.



- В случай, че ВТЕ възникне след започване на терапията, приемът на лекарството трябва да се преустанови. Пациентките трябва да бъдат предупредени да се обадят незабавно на своя лекар, когато почувстват потенциален тромбоемболичен симптом (напр. болезнено подуване на крак, внезапна болка в гърдите, диспнея).

Коронарна болест

Няма доказателства от рандомизирани контролирани проучвания за кардиоваскуларна полза при непрекъснатата комбинирана терапия с конюгирани естрогени и медроксипрогестерон ацетат (МРА). Големи клинични проучвания показват възможен повишен риск от кардиоваскуларна смъртност през първата година от употребата и никаква полза след това. За други продукти за ХЗТ все още няма рандомизирани контролирани проучвания, изследващи благоприятния ефект по отношение на кардиоваскуларната заболеваемост или смъртност. Поради това не може да се твърди със сигурност дали тези данни се отнасят и за другите продукти за хормонална заместителна терапия.

Инсулт

Едно голямо рандомизирано клинично проучване (WHI) установява, като вторичен резултат, повишен риск от инсулт при здрави жени по време на лечение с непрекъснатата комбинирана терапия с конюгирани естрогени и МРА. За жени, които не използват ХЗТ, се преценява, че броят на случаите с инсулт за 5-годишен период ще бъде около 3 на 1000 жени на възраст 50–59 години и 11 на 1000 жени на възраст 60–69 години. Счита се, че при жени, които използват конюгирани естрогени и МРА в продължение на 5 години, броят на допълнителните случаи ще бъде между 0 и 3 (най-вероятно 1) на 1000 при жени на възраст 50–59 години и между 1 и 9 (най-вероятно 4) на 1000 при жени на възраст 60–69 години. Не е известно дали нарастването на риска се отнася също и за други продукти за хормонална заместителна терапия.

Рак на яйчника

В някои епидемиологични проучвания продължителната употреба (най-малко 5–10 години) на хормонално заместване като самостоятелна терапия с естрогенсъдържащи продукти при хистеректомирани жени се свързва с повишен риск от рак на яйчника. Не е установено дали дълготрайното прилагане на комбинирана ХЗТ оказва различен риск, отколкото продукти, съдържащи само естрогени.

Други условия

- Естрогените могат да предизвикат задържане на течности и поради това пациентки със сърдечна или бъбречна дисфункция трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Пациентки с терминална бъбречна недостатъчност трябва да бъдат строго наблюдавани, тъй като се очаква, че нивото на активните съставки на Триаклим в циркулацията се повишава.



- Жените с установена преди началото на терапията хипертриглицеридемия трябва да бъдат проследявани с повишено внимание по време на естрогеново заместване или ХЗТ, тъй като са докладвани редки случаи на значително повишаване на плазмените триглицериди, водещо до панкреатит при естрогенова терапия на фона на това състояние.

- С особено внимание трябва да се наблюдават симптомите на чернодробни заболявания (доброкачествен аденом на черния дроб), тъй като прилагането на ХЗТ може да увеличи риска или да влоши съществуващо заболяване.

Приемането на естрогени може да повлияе лабораторните резултати на някои ендокринни изследвания и чернодробните ензими. Естрогените повишават тиреосвързващия глобулин (ТСГ), което води до повишаване на общото ниво на тиреоидния хормон в циркулацията, измерено чрез белтъчносвързания йод (БСЙ), нивата на Т4 (посредством колонен или радиоимунологичен метод) или нивата на Т3 (радиоимунологично). Т3 намалява, отразявайки повишения ТСГ. Концентрациите на свободните Т4 и Т3 остават непроменени. Възможно е да се повишат нивата в серума и на други свързващи глобулини - кортикоидсвързващ глобулин (КСГ), сексхормонсвързващ глобулин (СХСГ), което води съответно до повишаване на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активните хормони остават непроменени. Възможно е повишаването на други плазмени протеини (ангиотензин/ренин субстрат, алфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).

- Няма окончателни данни за подобрение на когнитивните функции. Съществуват някои данни от проучването WHI за повишен риск от деменция при жени започнали прилагането на непрекъсната комбинирана терапия с конюгирани естрогени и медроксипрогестерон ацетат (СЕЕ и МРА) след 65 год. възраст. Не е известно дали установените данни се отнасят също и за по-млади жени в менопауза както и за други ХЗТ продукти.

При случаите на непоносимост към лактоза, да се вземе под внимание, че всяка таблетка съдържа лактозен монохидрат в следните количества:

I. Светлосиви филмирани таблетки – 45,43 mg на таблетка (12 таблетки)

II. Бели филмирани таблетки – 44,50 mg на таблетка (10 таблетки)

III. Розови филмирани таблетки – 46,465 mg на таблетка (6 таблетки)

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Възможно е ускоряване на метаболизма на естрогените и прогестагените при едновременно прилагане със субстанции, за които е известно, че индуцират ензимите, метаболизиращи лекарствата и особено ензимите цитохром Р450, като антиконвулсивните средства (напр. фенобарбитал, фенитоин, карбамезапин) и антиинфекциозни лекарства (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц).



Ритонавир и нелфинавир, въпреки че са известни като силни инхибитори, напротив, показват индуциращи свойства, когато се прилагат едновременно със стероидни хормони. Растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (St John's wort, Hypericum Perforatum), могат да индуцират метаболизма на естрогените и прогестагените.

Ускореният метаболизъм на естрогените и прогестагените клинично може да доведе до намаляване на ефекта и промени в профила на маточното кръвотечение. Като резултат от ефекта върху глюкозния толеранс може да се наложи промяна в необходимостта от орални антидиабетни лекарства или инсулин. Резултатите на някои лабораторни изследвания могат да се повлияят от естрогените, като тестовите на тиреоидната функция (виж раздел 4.4.) или на глюкозния толеранс.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Триаклим е противопоказан при доказана или подозирана бременност. Ако по време на терапия с Триаклим настъпи бременност, лечението трябва да се преустанови незабавно.

Естрогените могат да причинят увреждане на плода, когато се прилагат на бременна жена. Данни от ограничен брой бременности с прилагане на норетистерон показват неблагоприятни ефекти върху плода. При дози, по-високи от обичайно използваните в продуктите за ХЗТ, е наблюдавана маскулинизация на плодовете от женски пол. Резултатите от повечето съвременни епидемиологични проучвания на неумишлено излагане на плода на естроген-гестагенни комбинации не показват тератогенен или фетотоксичен ефект.

Кърмене

Триаклим не е показан по време на лактация.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма съобщения за неблагоприятни ефекти върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

По време на първите месеци от лечението при около 10 % от лекуваните жени е възможна появата на напрежение или нарастване на гърдите, гадене и отоци като дозозависим ефект.

Тези реакции обикновено са преходни и по правило изчезват в хода на лечението.

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции е възможно да се появят по време на лечение с естрогени. Данните за честотата на проявяване са получени от клинични изпитвания, проведени с продукт за ХЗТ, подобен на Триаклим.

Органи и системи	Често	Нечесто (>1/1,000/	Рядко
------------------	-------	--------------------	-------



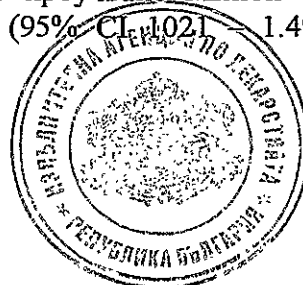
	(>1/100, <1/10)	<1/100)	(>1/10,000, <1/1,000)
Инфекции и инвазии		Вагинална кандидоза	
Пикочо-полова система	Маточно кървотечение Нарастване размера на маточна миома		
Нарушения на нервната система	Замайване	Главоболне	Мигрена Смущения в либидото (без специфично определение)
Съдови нарушения		Повишено кръвно налягане	Венозен тромбоемболизъм* (виж по-долу) Тромбофлебит
Гастроинтестинални разстройства	Гадене Болка в корема	Диспепсия Флатуленция Повръщане	
Хепатобилиарни нарушения			Заболяване на жлъчния мехур Жлъчно-каменна болест
Поражения на кожата и подкожните тъкани			Алоpecia Хирзутизъм Обрив Пруритус
Нарушения на мускулноскелетната система и свързващите тъкани			Мускулни крампи
Репродуктивна система и заболявания на гърдите	Напрежение в гърдите		Рак на гърдата ** (виж по-долу)
Общи реакции и състояние	Отоци		
Разни		Покачване на теллото	

виж раздел 4.3. Противопоказания и 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

** Рак на гърдата

Според данните от голям брой епидемиологични проучвания и резултатите от едно рандомизирано плацебо-контролирано изпитване, Женска инициатива за здраве (WHI), общият риск от рак на гърдата нараства с удължаване на продължителността на прилагането на ХЗТ при жени, които в момента се лекуват с ХЗТ или са се лекували до скоро.

При жени използващи само естрогензаместваща терапия, оценките на релативния риск (RR) от реанализите на оригиналните данни от 5 епидемиологични проучвания (при които в >80% се касае за заместване само с естроген) и от епидемиологичното проучване Million Women Study (MWS) са подобни, съответно 1,35 (95% CI 1.21 – 1.49) 1.30 (95% CI 1.21 – 1.4).



MWS съобщава, че в сравнение с жените, които никога не са прилагали ХЗТ, при тези които използват различни видове естроген/гестагенна комбинирана ХЗТ се очертава по-висок риск от рак на гърдата (RR = 2.00, 95%CI: 1.88 – 2.12) отколкото при лекуващите се само с естрогени (RR = 1.30, 95%CI: 1.21 – 1.40) или с тиболон (RR = 1.45, 95%CI: 1.25 – 1.68).

WHI проучването съобщава за оценка на риска на 1.24 (95%CI: 1.01 – 1.54) след 5.6 годишно прилагане на естроген/гестагенна комбинирана ХЗТ (CEE + MPA) при всички лекувани в сравнение с плацебо.

Абсолютният риск пресметнат от данните от MWS и WHI проучвания е представен както следва:

Базирайки се на известните данни за честотата на рака на гърдата в развитите страни, MWS прави следните заключения:

- При жените, които не прилагат ХЗТ, около 32 на всеки 1000 се очаква да развият рак на гърдата, който се диагностицира във възрастта между 50 и 64 години.
- При 1000 жени, лекуващи се в момента с ХЗТ или лекували се до скоро, броят на допълнителните случаи през горепосочения възрастов период ще бъде:
 - o За тези, които се лекуват с естроген монотерапия
 - Между 0 и 3 (най-вероятно = 1,5) за 5 години лечение
 - Между 3 и 7 (най-вероятно = 5) при 10 годишна употреба
 - o За тези, които се лекуват с естроген и гестаген комбинирана ХЗТ
 - Между 5 и 7 (най-вероятно = 6) за 5 години лечение
 - Между 18 и 20 (най-вероятно = 19) при 10 годишна употреба

Изводите в проучването WHI са, че след 5.6 години проследяване на жени между 50 и 79 годишна възраст, 8 от допълнителните случаи на инвазивен рак на гърдата на 10 000 жени/години биха се дължали на естроген/гестагенна комбинирана ХЗТ (CEE + MPA).

Според изчисленията на данните се предполага, че:

- На 1000 жени в плацебо групата
 - Около 16 от случаите на инвазивен рак на гърдата ще бъдат диагностицирани за 5 години
- На 1000 жени, които се лекуват с естроген/гестагенна комбинирана ХЗТ (CEE + MPA), броят на допълнителните случаи би бил
 - Между 0 и 9 (най-вероятно = 4) за 5 години употреба

Броят на допълнителните случаи на рак на гърдата е твърде подобен и при жени, които започват ХЗТ без значение на възрастта, на която са при започването (само между 45 и 65 години).

Рак на ендометриума

При жените с интактна матка, рискът за развитието на ендометриална хиперплазия и рак на ендометриума нараства с продължителността на прилагането на неопозирани естрогени. Според данните от епидемиологичните проучвания, с най-голяма вероятност рискът при жените неизползващи ХЗТ е от порядъка на 5 на 1000 жени, за които се очаква, че ще развият рак на ендометриума, диагностициран във възрастта между 50 и 65 години. В зависимост от продължителността на лечението с монотерапия с естрогени и дозата на естрогените,



съобщаваното нарастване на риска от рак на ендометриума при неопозирана естрогенова терапия варира между 2 до 12 пъти в повече в сравнение с жените, които не прилагат ХЗТ. Добавянето на гестаген към монотерапията с естрогени, значително редуцира повишения риск.

Във връзка с естроген/гестагенното лечение се съобщават и други, макар и редки нежелани ефекти:

- Естрогензависима неоплазма, доброкачествена или злокачествена напр. рак на ендометриума.
- Венозен тромбоемболизъм, като дълбоки венозни тромбози на крака или таза и белодробен емболизъм, които са по-чести при жените, които се лекуват с ХЗТ. За повече информация, виж раздел 4.3 Противопоказания и 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба
- Инфаркт на миокарда и инсулт
- Жлъчнокаменна болест
- Кожни и подкожни нарушения: хлоазма, еритема мултиформе, еритема нодозум, васкуларна пурпура.
- Вероятна деменция (виж раздел 4.4)

4.9. Предозиране

При предозиране е възможна появата на гадене и повръщане. Няма специфичен антидот и терапията трябва да бъде симптоматична.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

АТС код: G03F B05

Триаклим филмирани таблетки е секвентен продукт за непрекъсната терапия, съдържащ естроген/гестагенна комбинация, за заместване на естрогенния дефицит в пери- и постменопаузалния период. Гестагенната съставка предотвратява хиперстимулацията на ендометриума, дължаща се на монотерапия с естрогени.

Триаклим намалява или спира ранните симптоми на естрогенен дефицит; предотвратява или забавя намаляването на костноминералното съдържание, докато гестагенната съставка се противопоставя на хиперстимулацията на ендометриума. В хода на приложението, по време на приема на розовите таблетки или в края на фазата с белите таблетки, се появява циклично, подобно на менструация кървене, което се дължи на отпадането на гестагенната съставка.

5.1. Фармакодинамични свойства

Естрадиол

Активната съставка, синтетичен 17 β -естрадиол, е химически и биологически идентичен на ендогенния човешки естрадиол. Той замества липсващата естрогенова продукция при жени в менопауза и облекчава менопаузалните симптоми.

Норетистерон ацетат



Тъй като естрогените предизвикват разрастване на ендометриума, неопозираната естрогенова терапия увеличава риска от хиперплазия и рак на ендометриума. Прибавянето на прогестаген намалява, но не премахва индуцирания от естрогените риск от ендометриална хиперплазия при нехистеректомирани жени.

5.2. Фармакокинетични свойства

17 β -естрадиол е основният циркулиращ естроген от естествен произход. След орално приложение естрадиол се абсорбира веднага и се метаболизира активно от чревната лигавица, а след това в черния дроб по време на първоначалния чернодробен пасаж. Хормонът претърпява бърза чернодробна биотрансформация: първоначално под въздействието на 17 β -хидроксистероид дехидрогеназата се превръща в естрон, който посредством 16 α -хидроксилация и 17-кето редуция се трансформира в естриол, който е основен метаболитен продукт в урината. С урината също така се отделят и различни конюгирани сулфати и глюкурониди. По-малко количество от естрона се превръща в катехол-естроген, 2-хидроксиестрон, който впоследствие се метилира до 2-метоксиестрон. Естрогените претърпяват също така ентерохепатална рециркуляция посредством сулфатна и глюкуронидна конюгация в черния дроб, жлъчна секреция на конюгатите в червата и хидролиза в червата с последваща реабсорбция. Естрадиол и други съединения се съдържат в кръвната плазма активно свързани с плазмените протеини, главно със сексхормон-свързващия глобулин и в по-малка степен - със серумния албумин. След орално приложение на 2 mg 17 β -естрадиол пиковата концентрация от 90-100 pg/ml 17 β -естрадиол се достига за 6 часа, а концентрация от 50 pg/ml - за 24 часа. При отделните индивиди съществува голяма разлика във фармакокинетичните параметри.

След орално приложение **норетистерон ацетат** вероятно се хидролизира бързо и напълно до норетистерон, въпреки че не са извършвани директни фармакокинетични проучвания, които да доказват това твърдение. Естеразите, способни да хидролизират естерите, се откриват в много тъкани, особено в черния дроб и червата. Най-вероятно хидролизата се извършва главно в гастроинтестиналния тракт, като всеки естер, който се разгражда в черния дроб, се метаболизира. В плазмата норетистерон е свързан с албумин и сексхормон-свързващия глобулин, но не е свързан в значителна степен с кортикостероид-свързващия глобулин. След орално приложение на 1 mg норетистерон се достига пикова концентрация от 6.5 pg/ml на 2-ия час и концентрация от 0.2 pg/ml - на 24-ия час. Стойностите за разпределение и време на полуелиминиране са съответно 0.4 - 2.6 часа и 7.7 ± 1 час. Хормонът се метаболизира главно в черния дроб до хидроксилирани метаболити и техните конюгирани сулфати и глюкурониди, които се отделят с урината.

Когато се приема в комбинация с естрадиол, последващите нива на норетистерон са по-високи и се покачват при многократно приложение, докато достигнат стабилно състояние. В голяма степен това се дължи на



свързването със сексхормон-свързващия глобулин и вероятно на забавянето на метаболизма, предизвикано от естрадиол и норетистерон.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсикологичен профил

Като цяло, половите хормони давани на животни в единични високи дози не причиняват значителна токсичност. Техният токсичен ефект може да се проследи само при дълготрайно приложение, дори в малки дози, което се дължи на промяната в хормоналната регулация.

Естрадиол хемихидрат

Токсикологичен профил

Като цяло, половите хормони давани на животни в единични високи дози не причиняват значителна токсичност. Техният токсичен ефект може да се проследи само при дълготрайно приложение, дори в малки дози, което се дължи на промяната в хормоналната регулация.

Остра токсичност

Вид	Начин на приложение	LD(mg/kg)
Плъх	Подкожно	>300

Токсичност при множествени дози

Установено е, че най-ниската токсична доза естрадиол при плъхове е 0.05 mg/kg, при перорално приложение в продължение на 90 дни без прекъсване (гинекомастия, изменения в матката и теглото на тестисите). Същата доза 0.05 mg/kg, прилагана при плъхове интраперитонеално, интермитентно, за 15 дни предизвиква промени в регулацията на LH, загуба на телесно тегло и намаляване на теглото на тестисите.

Естрадиол, прилаган при плъхове интермитентно за 12 седмици по 0.35 mg/kg подкожно причинява загуба на тегло, промяна в червения кръвен ред и нарушения в теглото на матката.

При експерименти с животни, естрадиол, най-активният естествено секретирани естрогенен хормон оказва тежки токсични ефекти върху репродуктивната система: (промяна във фертилния индекс, настъпване на пре- и постимплантационна смърт, фетотоксични ефекти, фетална смърт и мъртво раждане, аномалии в развитието) като последица от значителна хормонална експозиция.

Туморогенните и канцерогенните ефекти оказвани върху таргетните репродуктивни органи се окачествяват като крайно проявление на техния фармакологичен ефект, докато появата на други тумори показва участието и на черния дроб.

Норетистерон ацетат

Прилагането на етинилестрадиол и норетистерон ацетат в комбинация при плъхове и мишки във висока единична доза е предизвикало проявата на птозис, сънливост и нарушена респирация като токсични симптоми. При кучета се наблюдава гадене и повръщане.

Остра летална доза (LD₅₀)



Вид	Начин на приложение	Тест материали	LD ₅₀ (mg/kg)
	Интраперитонеално	Е	250
Мишка	Орално	Е	1737
		С	> 5000
	Подкожно	Е	> 3000
Плъх	Интраперитонеално	Е	471
	Орално	Е	1200
		С	> 5000
	Подкожно	Е	> 2000
куче	Орално	С	> 2000

Е = етинилестрадиол

С = етинилестрадиол комбиниран с норетистерон ацетат

Норетистерон ацетат, прилаган при животни в различни периоди от репродуктивния цикъл, предизвиква настъпването на усложнения в протичането на бременността и причинява токсични ефекти при плода.

По правило, съставките, по отделно или в комбинация при дадено приложение, повлияват съществено репродуктивната система (промяна в индекса на фертилитета, проява на пре- и постимплантационна смъртност, фетотоксични ефекти, фетална смърт и мъртво раждане, аномалии в развитието) като последица от значителната хормонална експозиция.

Туморогенните и карциногенните ефекти проявени в таргетните репродуктивни органи могат да се оценят като екстремно проявление на техните фармакологични ефекти, докато появата на други тумори показва също и участието на черния дроб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

I. Всяка светло сива филмирана таблетка съдържа:

Ядро на таблетката:

Silica, colloidal anhydrous, Magnesium stearate, Potato starch, Povidone, Talc, Maize starch, Lactose monohydrate

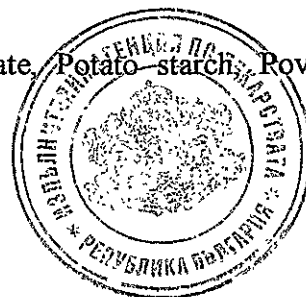
Филмово покритие:

Silica, colloidal anhydrous, Titanium dioxide E 171, C.I. 77891, Macrogol 6000, Sepifilm 003 (Hypromellose + Macrogol stearate), Black iron oxide E172, C.I. 77499

II. Всяка бяла филмирана таблетка съдържа:

Ядро на таблетката:

Silica, colloidal anhydrous, Magnesium stearate, Potato starch, Povidone, Talc, Maize starch, Lactose monohydrate



Филмово покритие:

Silica, colloidal anhydrous, Titanium dioxide E 171, C.I. 77891, Macrogol 6000, Sepifilm 003 (Hypromellose + Macrogol stearate)

*III. Всяка розова филмирана таблетка съдържа:**Ядро на таблетката:*

Silica, colloidal anhydrous, Magnesium stearate, Potato starch, Povidone, Talc, Maize starch, Lactose monohydrate

Филмово покритие:

Silica, colloidal anhydrous, Titanium dioxide E 171, C.I. 77891, Macrogol 6000, Sepifilm 003 (Hypromellose + Macrogol stearate), Red iron oxide E 172, C.I. 77491

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Временно 3 години

6.4. Специални препоръки за съхранение

Няма специални препоръки за съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Блистерна опаковка от лакирано, напечатано, твърдо алуминиево фолио и твърдо PVC фолио. Блистерът съдържа 28 филмирани таблетки. Една или три блистерни ленти са опаковани в сгъваема картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба/манипулиране

Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Ltd.
1103 Budapest, Gyömrői út 19-21, Hungary

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030270/07.05.2003

9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ПРОДУКТ

2003

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА

22 март 2005

