



# Climara® Forte

Patch 7.8 mg/25 cm<sup>2</sup>  
Transdermal estradiol sistemi

## Formülü

Her 25 cm<sup>2</sup>lik flaster etkin madde olarak, 24 saatte nominal 100 mikrogram salgılayan, 7.6 mg estradiol (7.8 mg estradiol hemihidrat'a eşdeğer) içerir.

## Farmakolojik özellikleri

### Farmakodinamik özellikleri

Estrogen üretiminde azalmanın eşlik ettiği ovarian fonksiyon kaybı, vazomotor-vegetatif ve organik semptomlarla belirli menopozal sendroma yol açar. Hormon replasman tedavisi bu yakınmaları ortadan kaldırmayı amaçlar. Tüm fizyolojik estrogenler içinde estrogen reseptörüne en yüksek afinite gösteren estradiol, en potentidir.

Diğer steroid hormonlar gibi estrogen de özellikle uterus, hipotalamus, hipofiz, vagina, üretra, meme, kemikler (osteoklastlar) gibi estrogene duyarlı hedef organlarda kısıtlı sayıda genin transkripsiyonunu düzenleyerek etkisini gösterir. Hücre zarından difüzyonunu takiben estradiol, estrogen reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır. Estradiol ligandının aktivasyonunu takiben hormon reseptör kompleksinin çekirdek içine translokasyonu gerçekleşir. Bu kompleks burada komşu genlerin transkripsiyonunu hızlandıran DNA sekanslarına (hormon yanıt elemanlarına) bağlanır. Estrogen tarafından üretilen protein sayıları tam olarak bilinmemekle beraber, 50-100 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Menopozu takiben kadında estradiol üretimi ciddi boyutlarda azalır. Kalan estradiol başlıca adrenal kortekste üretilen prekürsörlerden androstenedion'un aromatisasyonu ve daha az olmak üzere testosteron'dan aromataz enzimi aracılığı ile, sırasıyla estron ve estradiol şeklinde sentezlenir. Estron 17-hidroksi-steroid-dehidrojenaz enzimi aracılığı ile estradiol'e çevrilir. Her iki enzim de yağ ve kas dokularında ve karaciğerde bulunur. Estradiol/estron oranı premenopozal kadında 1'in üzerinde iken, postmenopozal kadında yaklaşık 0.2'dir.

Klimakterik yakınmalar, transdermal yoldan günde ortalama 25-100 µg estradiol verilen bir estrogen replasman tedavisi ile iyileştirilebilmektedir.

Menopozal yakınmaların düzelmesi için gereken estrogen dozları uygulama yolundan bağımsız olarak, endometriyum proliferasyonu ve mitoz üzerinde doza bağımlı bir uyarıcı etki gösterir. Estrogen monoterapisi endometriyal hiperplazi görülme sıklığını ve dolayısı ile endometriyal kanser riskini artırır. Histerektomi geçirmemiş kadınlarda endometriyal hiperplazinin önlenmesi için 10-14 günlük siklik bir progestagen tedavisinin uygulanması önerilmektedir.

### Farmakokinetik özellikleri

Climara forte'nin dermal uygulanması sonrasında, estradiol deriden iyi absorbe edilir. Climara forte için günde 100 µg'lık bir ortalama absorpsiyon oranı hesaplanmıştır.

Climara forte'nin haftalık uygulamaları esasında, arzu edilen aralıkta düzenli estradiol ve estron serum düzeyi profilleri elde edilmektedir. Mükerrer haftalık uygulamalar sonucu bu maddelerin akümülasyonu gözlenmemiştir. 25 cm<sup>2</sup>lik flaster uygulamasından sonra yaklaşık 70 pg/ml olarak bulunan sabit dengedeki ortalama estradiol serum seviyeleri, estradiol serum düzeyi profilinin mutlak yüksekliğinin flaster alanına doğrudan orantılı olduğunu göstermektedir.

Estradiol'ün metabolitleri başlıca sülfat ve glukuronidler şeklinde idrarla atılmaktadır.

## Endikasyonları

Doğal menopoz ya da kastrasyon sonucu gelişen estrogen yetmezliğinin bulgu ve belirtilerinin iyileştirilmesinde hormon replasman tedavisi (HRT).

Postmenopozal osteoporozun önlenmesi.

## Kontrendikasyonları

Aşağıdaki koşulların varlığında HRT'ye başlanmamalıdır. HRT kullanımı sırasında bu koşullardan herhangi birinin ortaya çıkması durumunda tedavi derhal kesilmelidir:

- Gebelik ve laktasyon
- Tanı konmamış anormal genital kanama
- Meme kanseri ya da şüphesi
- Seks hormonlarından etkileniyorsa pre-malign durumlar veya malign hastalık ya da şüphesi
- Karaciğer tümörü varlığı (benign veya malign)
- Akut arteriyel tromboembolizm (örn. miyokard enfarktüsü, inme)
- Aktif derin ven trombozu, tromboembolik bozukluklar veya bunlara ilişkin belgelendirilmiş öykü.
- Climara flaster bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

## Uyarılar/Önlemler

Aşağıda belirtilen koşullar/risk faktörleri mevcutsa ya da kötüleşirse, HRT başlanmadan ya da devam edilmeden önce bireysel bir yarar/risk analizi yapılmalıdır.

- Venöz tromboemboli

Gerek randomize kontrollü, gerek epidemiyolojik çalışmalar, HRT'nin venöz tromboembolizm (VTE; derin ven trombozu veya pulmoner emboli) gelişmesine ilişkin bağımlı bir risk artışı oluşturabileceğine işaret etmektedir. Venöz tromboemboli riski taşıyan kadınlarda HRT tedavisi uygulaması önerilirken yarar/risk oranı dikkatle değerlendirilmelidir.

VTE için genellikle tanımlanan risk faktörleri, aile öyküsü (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 durumuna ve immobilizasyonun süresine bağlı olarak HRT uygulamasına geçici olarak ara verilebilir.

Trombotik bir olaya ilişkin bulgular ya da şüphesi söz konusu olduğunda tedavi derhal durdurulmalıdır.

- Arteriyel tromboemboli

Konjuge kısrak estrogenleri (KKE) ve medroksiprogesteron asetat (MPA) kombinasyonu ile yapılmış büyük bir klinik çalışma, kullanımların ilk yılında koroner kalp hastalığı için olası bir risk artışı göstermiş, sonraki kullanım süresince ise herhangi bir fayda belirlemediği göstermiştir. Sadece KKE'in kullanıldığı diğer bir klinik çalışmada ise 50-59 yaşları arasındaki kadınlardaki koroner kalp hastalığı oranlarında potansiyel bir azalma görülmesine karşın, çalışmaya katılan tüm kadınlar değerlendirildiğinde arteriyel olarak ek yarar sağladığı gösterilmemiştir. KKE'in tek başına veya MPA ile kombine uygulandığı iki büyük klinik çalışmada sekonder bir bulgu olarak inme riskinde %30-40 artış bulunmuştur. Bu bulguların diğer hormon replasman tedavisi ürünleri veya oral olmayan uygulama yolları için geçerli olup olmadığı belli değildir.

- Endometriyum kanseri
- Uzun süre karşılanmamış estrogen etkisi endometriyal hiperplazi veya karsinom gelişmesi riskini artırır. Çalışmalar tedaviye progesteronların eklenmesinin bu risk artışının ortadan kaldırdığını göstermiştir.

- Meme kanseri

Klinik ve gözlemsel çalışmalar yıllar boyu HRT kullanan kadınlarda meme kanseri teşhis edilme riskinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgular daha erken tanı konmasına, HRT'nin daha önceden var olan tümörler üzerindeki büyüyümlü uyarıcı etkisine veya her ikisinin kombinasyonuna bağlı olabilirler.

50'den fazla epidemiyolojik çalışmanın büyük çoğunluğunda meme kanseri tanısı bağılı riski 1 ile 2 arasında tahmin edilmiştir.

Bağılı risk tedavi süresinin artması ile doğru orantılıdır. Sadece estrogen içeren ürünlerin kullanımı bu riski azaltır veya etkilemez.

KKE'lerin tek başına veya MPA ile sürekli kombine olarak kullanıldığı iki büyük randomize çalışmada 6 yıllık HRT kullanımı sonrası risk tahminini 0.77 (%95 güvenlik aralığı, 0.59 - 1.01) ve 1.24 (%95 güvenlik aralığı, 1.01 - 1.54) olarak göstermiştir. Bu risk artışının diğer HRT ürünlerine uyarlanabilirliği bilinmemektedir.

Meme kanseri tanısında benzer artışlar, geç menopoz, alkol kullanımı, obesite gibi faktörler varlığında da gösterilmiştir. Artmış risk HRT'nin kesilmesini takip eden birkaç yıl içinde ortadan kalkar.

Çoğu çalışmada HRT kullanan veya kullanmış olan kadınlarda teşhis edilen tümörlerin kullanılmayanlara göre daha iyi farklılaşmaya eğilimli olduğu bildirilmiştir. Tümörün meme dışına yayılması hakkındaki bulgular ise kesin değildir.

Hormon replasman tedavisi, bazı olgularda mamografik görüntülerde yoğunluk artışına yol açarak meme kanserinin radyolojik bulgularını olumsuz etkileyebilirler.

- Over kanseri

Bir epidemiyolojik çalışmada uzun süre (10 yıldan uzun) estrogen replasman tedavisi (ERT) almış olan kadınlarda over kanseri riskinde hafif bir artış gösterilmiştir. Bunun yanı sıra ERT'nin incelendiği 15 çalışmanın meta analizinde over kanserinde bir risk artışı ortaya çıkmamıştır. Bu nedenle ERT'nin over kanseri üzerine etkisi açık değildir.

- Karaciğer tümörü

HRT ürünlerinin içerdiği benzer hormonal etkili maddelerin kullanımı sonucu nadir olgularda iyi huylu, çok nadiren de habis karaciğer tümörleri gözlemlenmiştir. Sınırlı olguda bu tümörler yaşamı tehdit eden batin içi kanamalarla yol açar. Şiddetli üst batin ağrısı, karaciğerde büyüme veya batin içi kanama bulgularına ortaya çıkması durumunda ayrıntılı tanı bir karaciğer tümörü göz önüne alınmalıdır.

- Safra kesesi

Estrogenlerin safraanın litojenitesini artırdığı bilinir. Bazı kadınlar estrogen tedavisi sırasında safra kesesi hastalığına eğilimlidir.

- Demans

Klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, KKE içeren ürünlerin yaşları 65 ve daha yüksek olan kadınlarda başlanmasının hormon tedavisinin olası demans riskini artırabileceğine dair sınırlı kanıt vermektedir. Diğer çalışmalarda gözlemlendiği gibi tedavi erken menopoz dönemende başlatılırsa bu risk azalabilir. Bu bulguların diğer HRT ürünlerine uyarlanabilirliği bilinmemektedir.

- Diğer durumlar

Migrene benzer veya sık ve alışılmadık şiddetli baş ağrıları ilk kez ortaya çıkarsa veya bir serebrovasküler oklüzyonun olası bulguların olabileceği semptomlar mevcutsa tedavi derhal durdurulmalıdır.

Uygulama yerlerinin önerildiği gibi değiştirilmesine rağmen tekrarlayıcı, kalıcı cilt irritasyonları gözleniyorsa (ör. uygulama yerinde persistan eritem veya kaşıntı) transdermal tedavinin kesilmesi kararı da göz önüne alınmalıdır.

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 görülme olgularında HRT'nin kesilmesi göz önüne alınmalıdır.

Karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda seks steroidleri yetersiz metabolize olabilir. Transdermal olarak uygulanan HRT karaciğer ilk geçiş metabolizmasından etkilenmiyorsa da, bu tür hastalarda HRT dikkatle uygulanmalıdır.

İlk kez gebelik sırasında veya daha önce seks steroidleri kullanımı sırasında ortaya çıkmış olan kolestatik sarılık veya kolestatik pruritusun tekrar ortaya çıkması, HRT'nin derhal kesilmesini gerektirir.

HRT kullanımı sırasında bazı hastalarda estrogenik stimülasyonun anormal uterus kanaması gibi istenmeyen belirtileri geliştirebilir. Tedavi sırasında sık tekrarlayan ya da inatçı anormal uterus kanamaları endometriyal değerlendirme için bir endikasyondur. Estrogen etkisi altında uterus miyomları büyüyebilir. Bu gözlemlenirse tedavi kesilmelidir.

Tedavi sırasında endometriyozisin reaktif olması durumunda tedavinin kesilmesi önerilir.

Prolaktinoma şüphesi olan durumlarda, tedaviye başlamadan önce bu olasılık ekarte edilmelidir.

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

## Gebelik ve laktasyon

Gebelik ve laktasyon sırasında HRT kullanımı kontrendikedir.

Kontrasepsiyon ve hormon replasman tedavisi için kullanılan steroid hormonlarla yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar ne gebeliğinden önce bu tür hormonları kullanmış olan kadınların çocuklarında doğumsal kusur riskinde herhangi bir artışı ne de erken gebeliği süresince bunların yanlışlıkla kullanılmasında oluşan bir teratojenik etkiyi göstermemiştir.

Düşük miktarlarda seks hormonu süte geçebilir.

Gebelik kategorisi X'dir.

## Araç ve makina kullanımına etkisi

Araç ve makina kullanımı üzerine etkisi yoktur.

## Yan etkiler/advers etkiler

HRT kullanımı ile ilişkili olan ciddi istenmeyen etkileri belirtmektedir. Gösterilen etki sıklıkları klinik çalışma sonuçlarından alınmıştır. Klinik çalışmalarda Climara forte ile en sık bildirilmiş advers reaksiyon flasterin yapıştırıldığı yerde oluşan deri iritasyonu ve göğüslerde hassasiyettir (>%10). Uygulama yerindeki yan etkiler tipik olarak hafif ve eritem, kaşıntı, batma hissi veya vezikül oluşmasını içerebilir. Climara forte ile görülen en sık advers reaksiyonlar aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir:

Aşağıdaki tablo Climara forte'nin istenmeyen etkilerini belirtmektedir. Gösterilen etki sıklıkları klinik çalışma sonuçlarından alınmıştır. Klinik çalışmalarda Climara forte ile en sık bildirilmiş advers reaksiyon flasterin yapıştırıldığı yerde oluşan deri iritasyonu ve göğüslerde hassasiyettir (>%10). Uygulama yerindeki yan etkiler tipik olarak hafif ve eritem, kaşıntı, batma hissi veya vezikül oluşmasını içerebilir. Climara forte ile görülen en sık advers reaksiyonlar aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir:

Sistem	Sık (≥ 1/100, < 1/10)	Sık olmayan (≥ 1/1000, < 1/100)
<b>Gastro-Intestinal sistem rahatsızlıkları</b>	Batın ağrısı, şişkinlik, bulantı	
<b>Genel ve uygulama yeri ile ilgili rahatsızlıklar</b>	Ödem	
<b>İncelemeler</b>	Vücut ağırlığında değişiklikler	
<b>Kas iskelet sistemi ve bağ dokusu rahatsızlıkları</b>	Adale krampları	

Sistem	Sık (≥ 1/100, < 1/10)	Sık olmayan (≥ 1/1000, < 1/100)
<b>Sinir sistemi rahatsızlıkları</b>	Baş ağrısı, baş dönmesi	Migren
<b>Üreme sistemi ve meme ile ilgili rahatsızlıklar</b>	Göğüslerde hassasiyet, kanama düzen değişiklikleri (kekelenme ve kırılma kanamalarını da kapsayan)	Göğüslerde büyüme

Estrogen replasman tedavisi kullananlarda bildirilmiş olan ancak Climara forte ile ilişkileri ne kanıtlanmış, ne de reddedilmiş olan diğer yan etkiler:

Sistem	Sık (≥ 1/100, < 1/10)	Sık olmayan (≥ 1/1000, < 1/100)
<b>Doğumsal, ailesel ve genetik rahatsızlıklar</b>	Porfirinin kötüleşmesi	
<b>Gastrointestinal rahatsızlıklar</b>	Kusma	
<b>Hepatobilyer rahatsızlıklar</b>	Kolestatik sarılık	
<b>Psikiyatrik rahatsızlıklar</b>	Libidoda değişiklikler	
<b>Üreme sistemi ve meme ile ilgili rahatsızlıklar</b>	Uterus lelemlerinde büyüme, servikal sekresyon miktarında değişiklikler	
<b>Deri ve derialtı dokusu ile ilgili rahatsızlıklar</b>	İlacın bırakılmasından sonra devam edebilen kloazma veya melazma, alerjik kontakt dermatit, postenfamatuvar pruritus, jeneralize ekzantem	

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

## İlaç etkileşimleri

HRT başlandığında hormonal kontrasepsiyon kesilmeli ve eğer gerekiyorsa hastanın hormonal olmayan kontraseptif önlemler alması önerilmelidir.

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

• Alkolle etkileşim

HRT kullanımı sırasında akut alkol alımı, estradiol düzeylerinde artmaya neden olabilir.

• Laboratuvar testleri ile etkileşim Kontraseptif steroidlerin 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 fibrinolitik parametrelerini içeren bir grup laboratuvar testinin sonuçlarını etkileyebilir.

## Kullanım şekli ve dozu

HRT kullanımına tekrar başlayacak ya da yeni başlayacak olanların "Kontrendikasyonlar" ve "Uyarılar/Önlemler" bölümleri dikkate alınarak anamnezi tam olarak alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalı ve periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Bu değerlendirmelerin sıklığı ve içeriği her kullanıcıya göre adapte edilmeli ancak genel olarak rutin servikal sitoloji dahil olmak üzere pelvik organları, batını, memeleri ve kan basıncını içermelidir.

• Klimakterik semptomların kontrolü Tedavi en düşük Climara dozu ile başlamalıdır. Gerekli görülürse daha yüksek doza geçilebilir. Tedaviye başlandıktan sonra semptomların düzelmesi için gerekli olan en düşük etkin doz kullanılmaktadır.

• Osteoporozun önlenmesi

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

Tedavi kesintisiz ya da siklik olarak verilebilir. Hasta histerektomi geçirmiyorsa karşılanmamış estrogen kullanılmamalıdır. Bu olgularda her ay 10-14 gün boyunca uygun doz bir progesteron uygulanmalıdır. Flasterler kesintisiz olarak her hafta uygulanmalı, 7 günün sonunda çıkarılmalı ve bir yenisi farklı bir uygulama yerine yapıştırılmalıdır.

Climara forte siklik olarak da kullanılabilir. Bu tercih edildiğinde flasterler birbirini izleyen 3 hafta boyunca uygulanır, bunu yeni bir siklusa başlamadan önceki 7 günlük bir ara izler.

Progesterogen kesilmesini takiben 2-3 gün sonra menstrüasyona benzer bir kanama görülür.

• Uygulama şekli

Climara forte poşeti açıldıktan sonra içerdeki şeffaf Climara forte flasterin yüzeyini örten koruyucu şeffaf plastik tabaka kaldırılır, sonra flaster kuru, temiz deriye (tercihen kalçaya) yapıştırılır. Climara forte meme üzerine ya da yakınına yapıştırılmamalıdır. Flasterin yapıştırıldığı deri alanı, yağlı, tahriş olmuş ya da herhangi bir şekilde hasarlı olmamalıdır. Flaster bel hizasına yapıştırılmamalıdır, zira giysilerin sürtünmesiyle düşebilir. Flaster, ambalajın açılması ve koruyucu folyonun kaldırılmasından hemen sonra yaklaşık 10 saniye sıkıca bastırılarak yapıştırılır. Özellikle kenarlarda iyi bir temas sağlanmalıdır.

Uygulama yerleri bir haftalık aralarla değişecek şekilde rotasyona tabi tutulmalıdır. Flaster doğru uygulandığında her zamanki gibi duş veya banyo almanız mümkündür. Flaster ancak çok sıcak banyo ya da saunada deriden kalkabilir.

Flasterin deriden düşmesi halinde, 7 günlük tedavi süresinden geriye kalan zaman için yeni bir flaster uygulanır.

## Aşırı dozaj

Aşırı dozaj bu tür uygulamalarda olası değildir. Aşırı dozaj bulantı ve kusmaya neden olabilir ve bazı kadınlarda çekilme kanaması meydana gelebilir. Spesifik bir antidot yoktur; flaster(-ler) kaldırılır ve semptomatik tedavi uygulanır.

## Saklama koşulu

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

## Ticari takdim şekli

4 flaster içeren ambalaj

## Diğer ticari takdim şekli

Climara

**Ruhsat Sahibi:** Bayer Türk Kimya San. Ltd. Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No:53 34770 Ümraniye-İstanbul

**Ruhsat Tarihi:** 26.09.1997

**Ruhsat No:** 102/81

**Üretim Yeri:** 3M Drug Delivery Systems, Northridge/ABD

**Reçete ile satılır.** LM 080604

Prospektüs onay tarihi: 22.06.2007