

Menopozal problemlere son! **Klimadynon®**



-  Sıcak basması ve terleme
-  Psikolojik problemler ve uyku bozukluğu
-  Organik problemler

T.C. Sağlık Bakanlığı GBTÜ Ruhsatlı...

Klimadynon®

Etkinliğine ve güvenilirliğine genel bakış



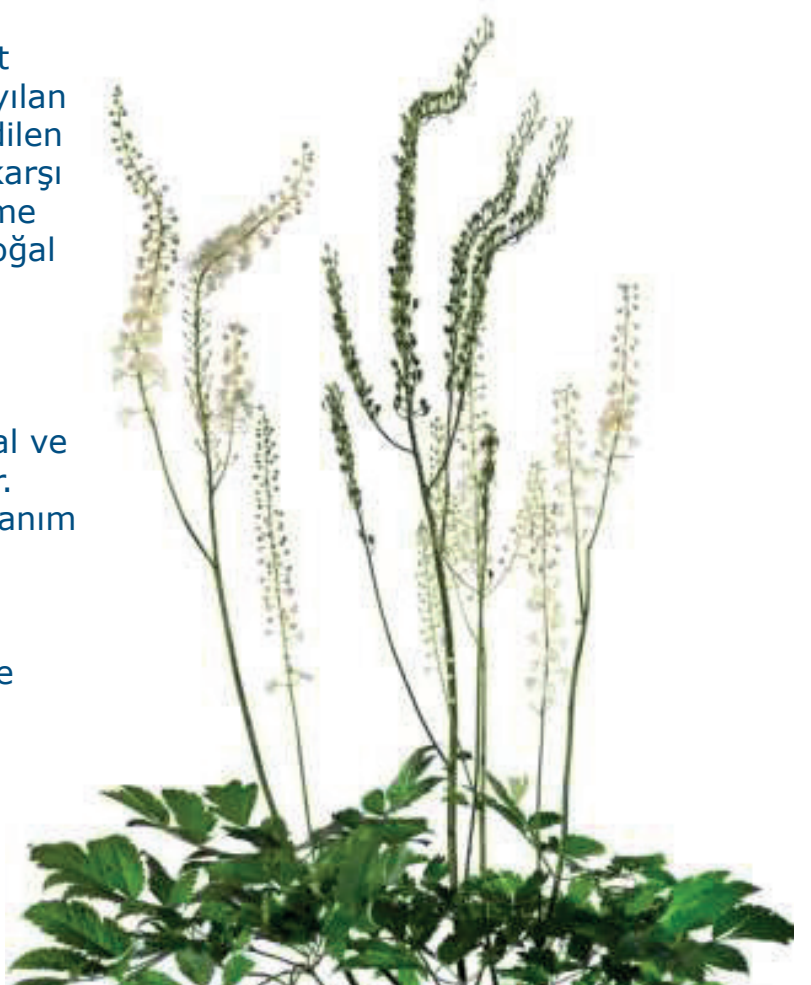
Klimadynon®

- Sıcak basmasını ve terlemeyi azaltır
- Psikolojik problemleri azaltır
- Doğal bir şekilde etki gösterir

Klimadynon® (BNO 1055), karayılan otundan (Cimcifuga racemosa) elde edilen kurutulmuş bir ekstre dir. Bu ekstre, fito-farmakolojik bileşimi sayesinde menopozun çeşitli belirtilerine karşı etki gösterebilmektedir.

Klimadynon® BIONORICA SE'den tablet biçiminde temin edilebilmektedir. Karayılan otunun toprak altı gövdesinden elde edilen özütler, kadınların menopoz sırasında karşı karşıya kaldığı, sıcak basması ve terleme atakları gibi olağan şikayetlere karşı doğal bir çözüm sunmaktadır.

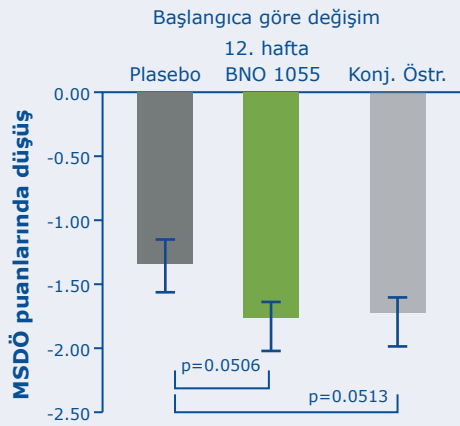
Klimadynon®'un etkinliği randomize, plasebo kontrollü, çift-kör çalışmalarla kanıtlanmıştır. Klimadynon®, menopozal ve perimenopozal bozukluklarda endikedir. Klimadynon® menopozal dönemde kullanım için önerilen terapötik bir ajan olup, menopoz ile ilişkili sıcak basması, uykusuzluk, baş ağrısı, konsantrasyon eksikliği gibi şikayetlerin giderilmesinde kullanılır.



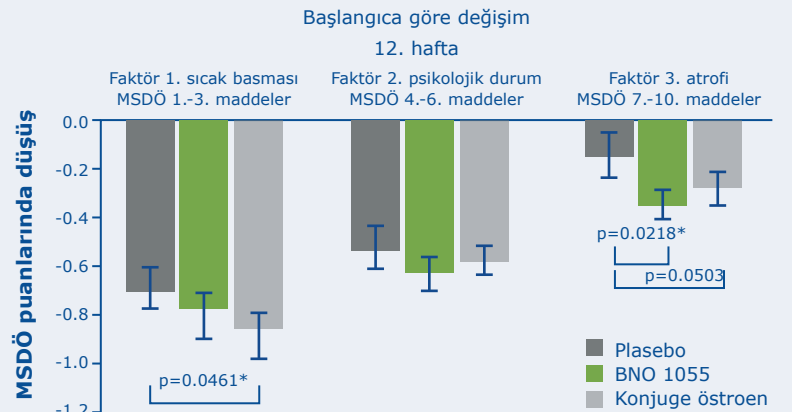
Klimadynon®/ BNO 1055 (Bir pilot klinik çalışma)

40-60 yaşları arasında 95 post-menopozal kadın üzerinde gerçekleştirilen iyi klinik uygulamalarına uygun (GCP-Good Clinical Practice), prospektif, çift kör, plasebo ve konjuge östrojen-kontrollü, randomize, pilot klinik çalışmada, hastalar 12 hafta boyunca BNO 1055, konjuge östrojen veya plasebo ile tedavi edilmiştir. Menopoz Semptomlarını Değerlendirme Ölçeği (MSDÖ) klimakterik şikayetleri değerlendirmek için kullanılmış olup, bu derecelendirme sistemi sıcak basması, çarpıntı, uykusuzluk gibi maddeler de dahil olmak üzere 10 maddelik bir menopoz ölçeğidir. Ayrıca terleme atakları ve uyku düzeni de hastaların günlüklerinden elde edilen bilgiler doğrultusunda değerlendirilmiştir. MSDÖ analizi sonucunda, BNO1055'nun klimakterik şikayetleri azaltma hususunda plasebo grubuna kıyasla, konjuge östrojenler kadar etkili olduğu görülmüştür (Şekil 1a). MSDÖ puanının sıcak basması, psikolojik durum ve cinsel organlarda atrofi olarak üç kategoriye ayrıldığı ve değerlendirildiği Şekil 1 b'de gösterildiği üzere, BNO1055 her durumda plasebo grubundan anlamlı bir şekilde daha fazla başarı göstermiştir. Psikolojik durumla ilgili belirtiler, yani umutsuzluk, sinirlilik, fiziksel ve zihinsel yorgunluk ve cinsel istek azalması Klimadynon® tarafından iyileştirilmiştir. Klimadynon® ayrıca üriner inkontinans, vajinal kuruluk hissi ve eklem ağrıları gibi atrofi belirtilerini iyileştirme konularında konjuge östrojen tedavisinden daha etkili olmuştur ($p= 0.0218$). Plasebo ile tedavi edilen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hem Klimadynon® hem de konjuge östrojen tedavisi sıcak basması ile ilişkili belirtileri azaltmada etkili olmuştur.¹ (Şekil 1 ve 2)

Menopoz Semptomlarını Değerlendirme Ölçeği (MSDÖ) 1.-10. maddeler



Menopoz Semptomlarını Değerlendirme Ölçeği (MSDÖ)

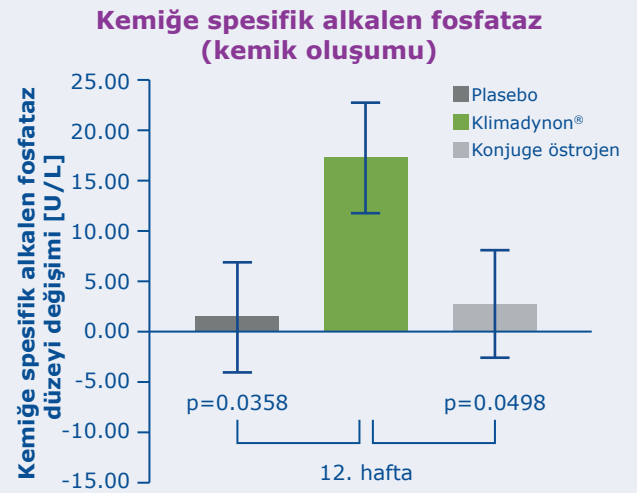
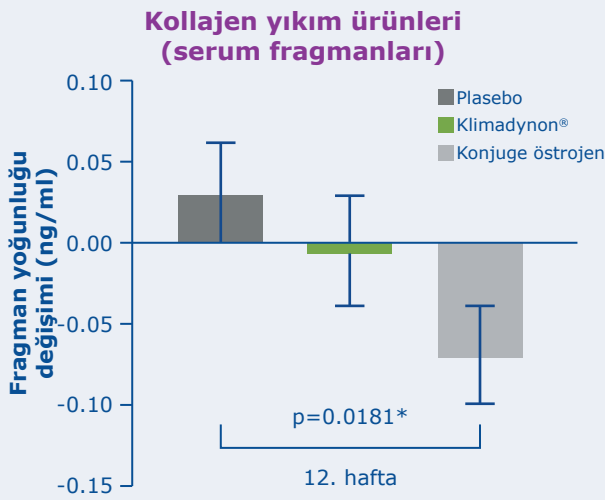


Şekil 1 (sol): MSDÖ'nün 12 haftalık tedavi dönemi süresince değerlendirilmesi. Bu süreçte Klimadynon® ve konjuge östrojen tedavisi (günlük doz; 40 mg bitkisel ilaca eşdeğerdir) plasebo etkisine üstün gelmiştir. Bu etkiler anlamlılığa yakınlaşmıştır.

Şekil 2 (sağ): MSDÖ'nün daha iyi değerlendirilebilmesi için üç faktör üzerine 10 öge eklenmiştir. Faktör 1, yani "sıcak basması" plasebo tarafından bariz bir şekilde iyileştirilmiş ve konjuge östrojen ile anlamlı şekilde iyileşmiştir. Klimadynon® ile benzer etki görülmüş olup, bu etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Faktör 2, yani "psikolojik durum" plasebo tarafından iyileştirilmiş ve konjuge östrojen ve Klimadynon® ile daha fazla iyileşmiştir. Faktör 3, yani "atrofi" plasebo tarafından biraz etkilenmiştir. Klimadynon® ile anlamlı bir iyileşme elde edilmiştir, konjuge östrojen ise anlamlılığa yaklaşmıştır.



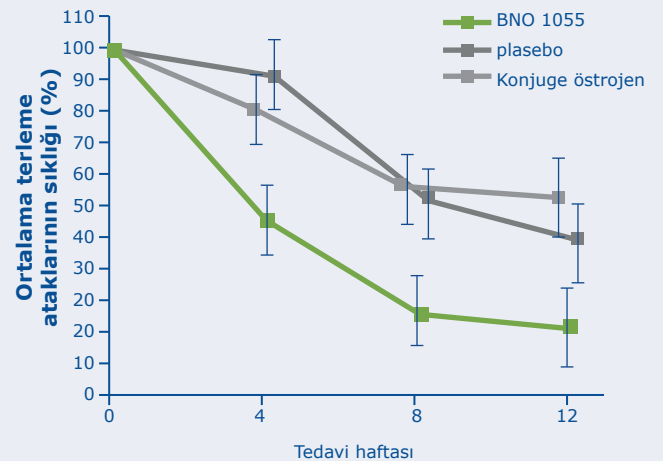
BNO 1055, kemik metabolizması belirteçlerinin (kollajen 1 α 1) serum düzeylerinin değerlendirilmesinde görüldüğü üzere kemik yıkımını önleme konusunda konjuge östrojenler kadar etkili olmuştur. Bu değer plasebo grubunda artmış olup yıkıma işaret etmektedir, Klimadynon®'da değişmemiştir ve konjuge östrojen tedavisinde azalmıştır (Şekil 3).¹ Aksi şekilde, Klimadynon® tedavisi sonrası kemiğe özel alkalen fosfataz (kemik oluşumu için metabolik bir belirteç) değeri anlamlı bir şekilde artmış olup bu değer plasebo ve konjuge östrojen ile tedavi edilen gruplarda değişiklik göstermemiştir (Şekil 4).²



Şekil 3 (Sol): Cross Laps (kemik yıkımı belirteci) serum düzeyleri plasebo grubunda anlamlı bir şekilde artmış olup, bu düzeyler konjuge östrojen ile düşmüştür, Klimadynon® ise herhangi bir etki göstermemiştir. Artan değerler, kemik yıkımına sebep olan osteoklast hücre faaliyetindeki artışı ifade etmektedir (Basle ve ark., 1988; Wuttke ve ark., 2003). Şekil 4 (sağ): 12 haftalık Klimadynon® tedavisi sonrası kemiğe özel alkalen fosfataz serum değerlerinde anlamlı bir artış gözlenmiş olup, bu etki konjuge östrojen tedavisinde görülmemiştir.

Klimadynon® ayrıca günlük terleme ataklarının sayısını azaltma hususunda çok başarılı olmuştur. 4 haftalık bir tedavinin ardında ortalama atak sayısı çok azalmış olup, bu değerler plasebo ve konjuge östrojen gruplarına kıyasla anlamlı bir şekilde daha düşüktür (Şekil 5).³

Şekil 5: Klimadynon®, günlük ortalama terleme sıklığını azaltmıştır. Etkiler, tedavinin 4. haftasından itibaren açık bir şekilde farklılık göstermiş olup, tedavi başlangıcından 12 hafta sonra plasebo ve konjuge östrojen grubundan anlamlı farklılık göstermiştir.



Klimadynon®/ BNO 1055 - Tolerabilite ve güvenilirlik

Klimakterik şikayetler, özellikle vazomotor belirtileri (sıcak basması, terleme) ve vajinal kuruluk sıklıkla hormon tedavisi ile tedavi edilir (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie Güncel, 2009.^{4,5} (Almanya Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği, Disiplinlerarası kılavuz S3) Ancak, 1990’larda ve 2000 yılının başlarında yapılan kapsamlı klinik çalışmalar (Women’s Health Initiative Study (WHI) and Women’s International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM), and Million Woman Initiative- Kadın Sağlığı Girişimi Çalışması ve Kadınlar Üzerinde Menopoz Sonrası uzun Süreli Östrojen Kullanımı Uluslararası Araştırması ve Bir Milyon Kadın Girişimi), klimakterik belirtilere yönelik olarak birkaç yıllığına hormon tedavisi gören kadınların, plasebo ile kıyaslandığında anlamlı derecede daha yüksek göğüs kanseri, kardiyovasküler olay, pulmoner emboli ve demans riskine sahip olduğunu göstermiştir.^{6,7}

Sistematik bir biçimde gerçekleştirilen bir değerlendirmede⁸, BNO1055’nun değerlendirilen birtakım karayılan otu ürünlerine kıyasla güvenli bir ürün olduğu tespit edilmiştir.

Klimadynon®’un güvenliği 4 farklı klinik çalışmada doğrulanmıştır. En kayda değerleri, menopozal kadınlar üzerinde Klimadynon®’un tolere edilebilirliğini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen iki farklı araştırmadır. Araştırma 1 prospektif, çok merkezli ve çok uluslu açık bir çalışma olup, İyi Klinik Uygulamaları yönergelerine uygun bir şekilde gerçekleştirilmiştir.⁹ Araştırma 2, 12 ay boyunca gerçekleştirilen ve ardından ek bir 12 ay takip içeren boylamasına bir çalışmadır.¹⁰

ARAŞTIRMA 1: BNO1055’in endometriyum ve genel güvenliğine yönelik kanıtlar

- Olgu sayısı: 400
- Gruplar: Plasebo, açık çalışma, çok uluslu, çok merkezli çalışma. Klimadynon® (günlük doz 40 mg bitkiye tekabül)
- Genel olarak iyi tolerabilite
- Endometriyal hiperplazi gözlenmemiştir.
- Endovajinal ultrasonda görüldüğü üzere, endometriyal kalınlıkta artış mevcut değildir.
- Sıcak basması sıklığı ve şiddeti belirgin şekilde azalmıştır.

ARAŞTIRMA 2: Toplam hepatik perfüzyon ve karaciğer fonksiyonları üzerine etkisi

- Olgu sayısı: 87 (12 ay takipli)
- Gruplar: Sağlıklı post-menopozal kadınlar.
- Günlük 40 mg kuru ekstresi (BNO1055) tatbik edilmiştir.
- Hepatik kan akımı Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmiştir.
- Protrombin zamanı, serum albümin, bilirubin, alkalen fosfataz, γ-glutamil transferaz ve aspartat aminotransferaz değerlendirilmiştir.
- Anlamlı ve belirgin değişiklik mevcut değildir.

SONUÇ: KLİMADYNON® VASKÜLER FONKSİYON, ENDOMETRİYAL VEYA HEPATİK PERFÜZYON VE KARACİĞER FONKSİYONLARI ÜZERİNDE OLUMSUZ BİR ETKİ GÖSTERMEMİŞTİR

Klinik araştırmaların sistematik değerlendirmesi

C. racemosa üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırmalar Borelli ve Ernst tarafından sistematik olarak değerlendirilmiştir.¹¹ Bu araştırmada karayılan otu veya preparatlarının menopozal belirtileri tedavi etme hususundaki etkililikleri sistematik olarak değerlendirilmiştir. Sadece en az bir tane fonksiyonel yumurtalığı olan kadınların dahil olduğu, randomize kontrollü ve çift-kör çalışmalar değerlendirmek üzere seçilmiştir. Ayrıca sadece karayılan otu içeren mono preparatlar seçilmiştir. Makaleler, dünya genelinde kabul görmüş 5 puanlı bir standart derecelendirme sistemi (Jadad puanlama) ile puanlanmıştır. Aşağıdaki tabloda, en yüksek değerlere sahip olan araştırmaların bir özetı verilmiştir. Görüldüğü üzere, BNO 1005 üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar tam Jadad puanı olan 5 puan almış ve en yüksek puanlamaya ulaşmıştır.

	Ürün	Ana sonuç	Jadad puanı
Wuttke, 2003 ve 2006	CR BNO1055 (Klimadynon®)	Aktif tedavi plasebodan üstündür	5
Stoll, 1987	Günlük iki tablet 8 mg ekstre	<i>C. racemosa</i> , plaseboya kıyasla tüm parametreleri iyileştirmiştir	3
Osmers, 2005	izopropanolik karayılan ekstresi	Erken menopoz dönemindeki kadınlar fayda görmüştür	5
Frei-Kleiner, 2005	Kurutulmuş ekstre	Gruplar arasında fark yoktur	4
Newton, 2005 ve 2006	Soya ile birlikte çoklu botanik preparat	Sadece gece terlemesinde anlamlı fark görülmüştür	5
Bai, 2006 ve 2007	Remifemin	Etkiler benzerdir	4

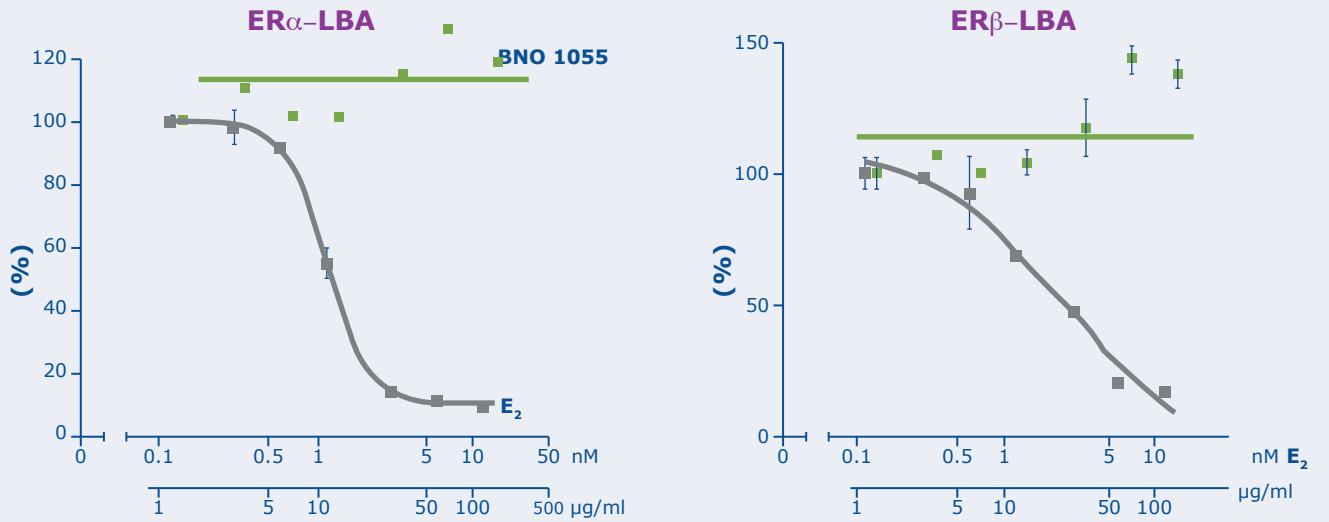
Tablo: Cimicifuga racemosa preparatları üzerinde gerçekleştirilen araştırmaların sistematik değerlendirilmesi sonucu elde edilen sonuçların alıntısı (Borelli ve Ernst, 2008)

BNO 1055 - Farmakolojik kanıt

BNO 1055- klinik öncesi bulgular: fitoöstrojenler ile karayılan otu karşılaştırması

Klimadynon®'un etkinliğinin sırrı, bitkisel bir ilaç olan karayılan otudur (*Cimicifuga racemosa*). Karayılan otu, menopoz ile ilgili tipik komplikasyon ve belirtilere karşı etki gösterme yeteneği ile çok iyi bilinen bir bitkidir.

Klinik öncesi bulgular, karayılan otunun özütü BNO 1055'in etkililiğini dopaminerjik veya serotonerjik maddelerden aldığına işaret etmektedir (Şekil 6).¹⁹ BNO 1005'in meme veya endometriyal doku üzerine bir uyarıcı etkisi görülmemiştir; bu sebeple BNO 1005'in selektif östrojen reseptör modulatorü olarak sınıflandırılması gerektiği önerisinde bulunulmuştur.



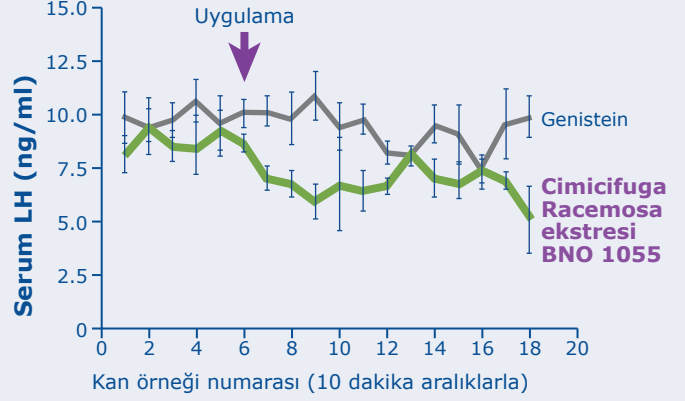
Sekil 6: BNO östradiol ve BNO 1055'in rekombinant östrojen reseptörlerini (ER) bağlanma eğrisi. ER α (a) ile ER β (b) ligand bağlayıcı analizinde, artmış östradiol miktarları, radyoaktif olarak işaretlenmiş östradiol ile değiştirilerek her iki preparattan uzaklaştırılmıştır. Bu tarz bir etki, artan miktarda BNO 1055 ile görülmemiştir. Bu durum, BNO 1055 içerisinde radyoaktif olarak işaretlenmiş östradiol ile her iki reseptör alt türü için rekabet eden bir maddenin bulunmadığına işaret etmektedir.

Aralıklı olarak daha büyük miktarlarda luteinize edici hormon (LH) salınımı, hipotalamik GnRH'in aşırı faal olmasından kaynaklanmaktadır. GnHR salınımını çalıştıran nörotransmitterler, başka hipotalamik nöronları da uyararak vücut sıcaklığını ve kardiyovasküler aktiviteyi etkilemektedir. Bu puls etkisi, test bileşenlerinin tatbikinin ardından düzenli aralıklar alınan kan örnekleri ile belirlenebilmektedir. Östradiol (kobay başına günlük 3.5 µg) amplitüdü azaltabilir.



Kontrollü bir çalışmada BNO 1055 ve genisteinin (fitoöstrojenik soya izo-flavonu) etkisi overektomi uygulanmış farelerde değerlendirilmiştir. 3.5 mg intravenöz akut genistein enjeksiyonunun serum LH düzeylerini düşürmede anlamlı bir etkisi olmamıştır. 62.5 mg intravenöz Klimadynon® enjeksiyonu ise anlamlı düzeyde ($p < 0.05$) LH düzeyi supresyonuna sebep olmuştur (Şekil 7).

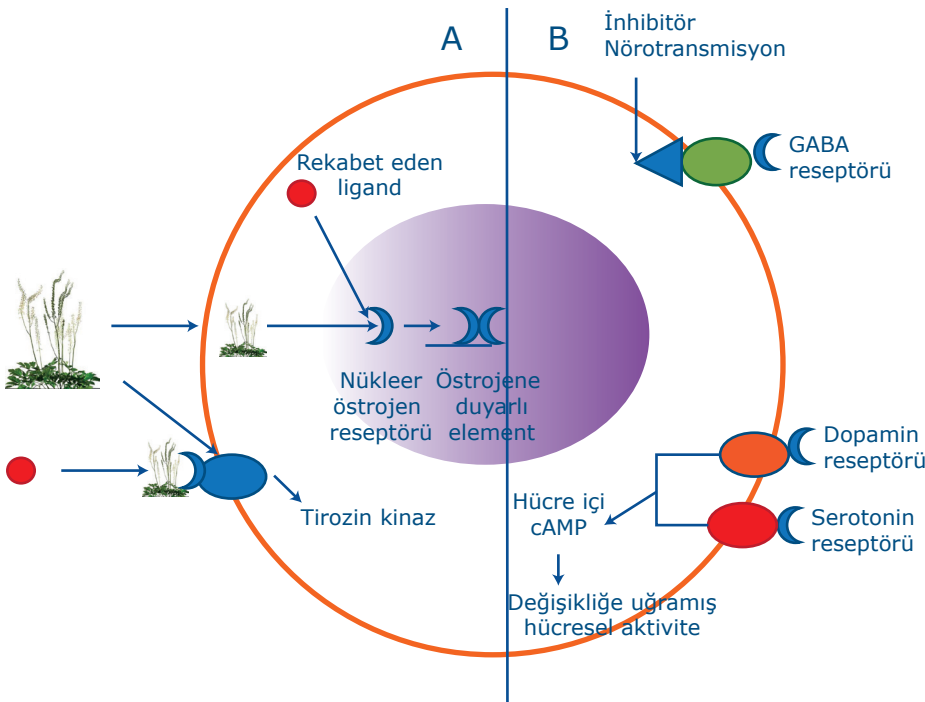
BNO 1055'in (I.V. 62.5 mg/sıçan başına) ve genisteinin (I.V. 3.5 mg/sıçan başına) serum LH düzeyleri üzerine etkileri



Bu sebeple Klimadynon®'un sıcak basması ve taşikardiye azaltma konusunda hipotalamustaki GnHR salınımını modüle ederek yardımcı olduğu görülmektedir.

Klinik çalışma ve Monograflar

Klinik çalışmalar Klimadynon®'un klasik bir fitoöstrojen olmadığını onaylamıştır. Klimadynon®'un herhangi bir östrojen agonistik etkisi gözlenmemiştir. Karayılan otunun sulu etanolik ekstresi (Klimadynon®) rekombinant ER α ve ER β proteinini görme yetisini kaybetmesine sebep olmamıştır. Karayılan otu üzerine yayınlanan bilimsel monograflar, standardize edilmiş preparatların kabul gören bir hormon tedavisi olma konusundaki etkinliklerini daha fazla doğrulamıştır (Şekil 8).

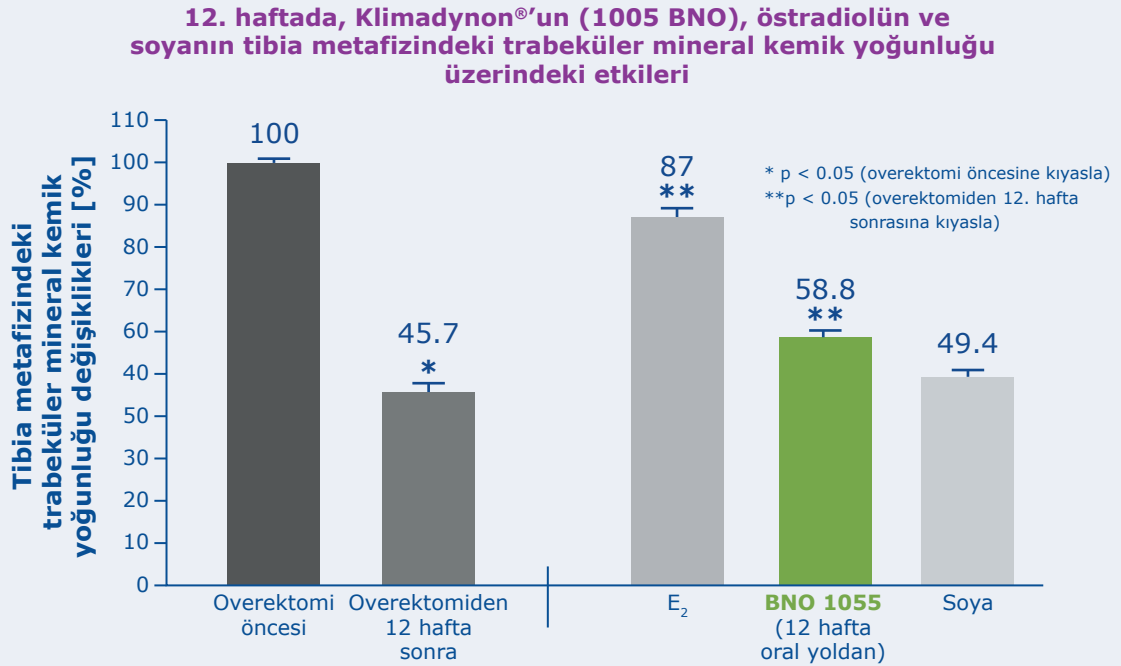


Şekil 8: Karayılan otunun hücresel faaliyeti iki farklı metabolik yol için araştırılmıştır. Östrojen kaynaklı etkilere bakıldığında fitoöstrojenlere kıyasla sadece rekabet eden inhibitör etkilerin gözlemlendiği görülmektedir; östrojen olmayan koşullar altında agonistik fonksiyonlar tespit edilmemiştir. Diğer taraftan, sağ kısımda görüldüğü (B) üzere, serotonin, GABA veya dopamin reseptörü gibi nöroreseptörler karayılan otu özütlerinden etkilenmektedir. Agonistik, cAMP arttırıcı ve / veya -azaltıcı etki tarif edilmiştir, bunların antidepresan veya anksiyolitik etkileri ya da gündüz ritmini etkileyen etkileri olması muhtemeldir. Bunlar, karayılan otunun vazomotorik ve psişik hastalıklar üzerindeki muhtemel etkilerini açıklayabilmektedir.

BNO 1055 osteoporozu önler

Tip 1 kolajenlerin ALP ve telo-peptitlerini ölçen bir araştırma (62 kadın) (Wuttke 2003), karayılan otu tedavisinden sonra, östrojene kıyasla serum ALP düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını gözlemlenmiş olup, tip 1 kolajenlerin telo-peptitleri açısından karayılan otu ile kontrol düzeyleri arasında bir fark görülmemiştir.

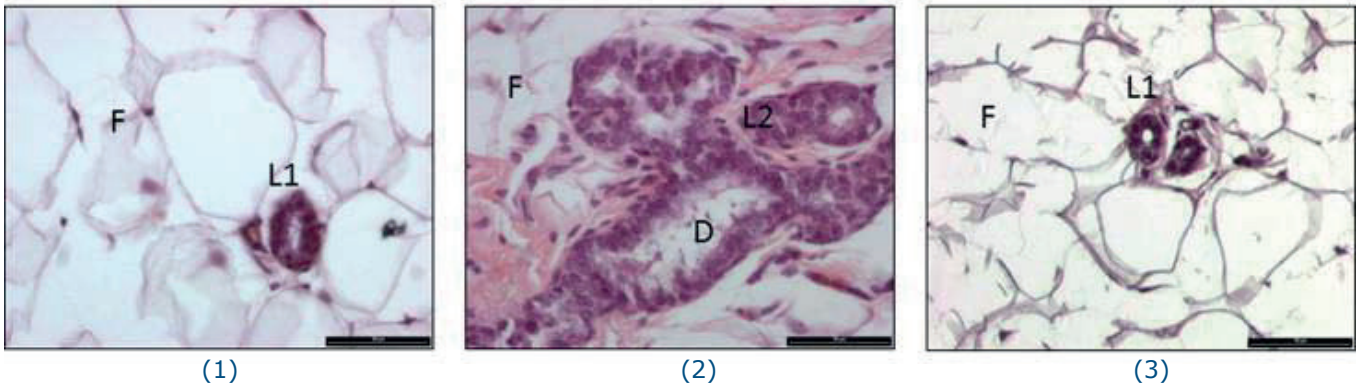
BNO 1055, trabekül kemik yapısında, yani tibia metafizinde potansiyel anti-osteoporotik faaliyetler göstermiş olup bu faaliyetler vertebral gövdede görülmemiştir (Seidlova-Wuttke ve ark., 2003). BNO 1055 ekstresi (Klimadynon®), yumurtalığı alınmış sıçanlara uygulanmış ve kemik yoğunluğu bilgisayarlı tomografi kullanılarak ölçülmüştür. Bu çalışmada östradiol bir pozitif kontrol olarak görev almış olup ayrıca soya izoflavon etkisi de test edilmiştir. Klimadynon® osteoporozun önlenmesinde önemli ölçüde etkili olmuştur ve kemik iliği yoğunluğu kaybının azaltılmıştır (Şekil 9).



Şekil 9: Tibia metafizindeki trabeküler mineral kemik yoğunluğu değişiklikleri. Tedavi edilmeyen overektomili sıçanlarda, E₂ ile tedavi edilen sıçanlara kıyasla >50%'den fazla kemik yoğunluğu kaybına dikkat ediniz. Karayılan otu ekstresi BNO 1055 tedavisinin kısmi ancak anlamlı bir kemik koruyucu etkisi olduğu görülmüştür. Bu etki soya ile beslenen sıçanlarda görülmemiştir (*P<0.05 ile overektomi öncesi; #P<0.05 ile overektomiden 3 ay sonra)

Meme güvenliği

Üç klinik çalışma, karayılan otunun özellikle meme ve endometriyal güvenlik konusundaki düşük düzeyde yan etki oranını ortaya koymuştur.^{3,9,21} Karayılan otu ekstresi, tamoksifen ile birlikte tatbik edildiği bir klinik kurguda kanserin nüksü veya yaygınlaşması konusunda herhangi bir etkiye sebep olmamıştır. İn vitro veriler, karayılan otu ekstresinin proliferatif olmayan etkilerini göstermiş olup, diğer yandan bu veriler karayılan otunun meme karsinom hücreleri üzerindeki apoptotik etkilerini doğrulamıştır. Raus ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada 138 adet mamografi, standart BI-RADS sınıflandırmasına göre değerlendirilmiş olup bir kadın hariç olmak üzere, meme dokusu yoğunluğunda artış tespit edilmemiştir. Artış görülen tek olgudaki artış %0.72 düzeyinde gerçekleşmiştir. Bunun BNO 1055 tedavisi ile ilişkilendirilemeyeceği tespit edilmiştir.



F yağ hücrelerini, LI: Lobulus hücrelerini ve D: Duktus hücrelerini ifade eder.

Şekil 10: Östradiol (2) ve yılan otu özütü BNO 1055'in (3) meme dokusu üzerindeki etkileri. (1) overektomi (ovx) geçirmiş bir kontrol sıçanı, (2) 3 ay boyunca östradiol ile tedavi edilen bir ovx sıçanı (günde 0.05 mg) veya (3) karayılan otu özütü BNO 1055 ile tedavi edilen (günde 30mg) sıçanların meme dokusunun histolojik preparatları. Negatif kontrol ve karayılan otu ekstresi BNO 1055 ile tedavi edilen hayvanlara kıyasla östradiol ile tedavi edilen hayvanlardaki nispeten yüksek sayıdaki lobül ve duktuslar, karayılan otu özütünün östrojenik bileşimler içermediğine işaret etmektedir.

Endometriyal güvenlik

Çok uluslu, çok merkezli açık bir araştırmada, Cimicifuga racemosa ekstresinin (BNO1055) güvenliliği, tolerabilitesi ve etkinliği, endometriyal biyopsi örnekleri alınarak değerlendirilmiştir.

Endometriyal hiperplazi ve daha ciddi endometriyal sonuçların olasılığını değerlendirebilmek için östrojen eksikliği belirtileri gösteren 400 post-menopozal kadın 52 hafta boyunca tedavi edilmiştir.

Bu araştırmanın sonucunda hiperplazi vakası veya daha ciddi endometriyal sonuçlar oluşmamıştır (noktasal kestirim: 0.0; %95'in üst sınırı CI: 0.011). Endo-vajinal ultrasonografi ile ölçülen endometriyal kalınlıkta bir artış gözlenmemiştir. Sıcak basması sıklığı ve şiddeti belirgi şekilde azalmıştır. Klinik çalışmayı bırakma oranı %10'dan az olarak gerçekleşmiştir. Genel tolere edilebilirlik iyi olarak sonuçlanmıştır. Araştırmanın nihai değerlendirmesinde BNO 1055 için klimakterik şikayetlerin tedavisine güvenli bir alternatif olarak iyileştirilmiş bir fayda-risk oranının geçerli olduğu görülmüştür.

Vajinal sitoloji

Konjuge östrojenlerin PMS için hormon tedavisi olarak kullanıldığı bir dizi çalışmaya göre, konjuge östrojenlerin vajinal sitoloji üzerine etki ettiği, plaseboya kıyasla yüzeysel hücrelerin sayısını artırdığı ve böylece vajina kuruluk ile kaşıntıyı azalttığı yönünde kanıtlar mevcuttur. BNO 1055 uygulamasında, ayrıca yüzeysel hücrelerin sayısında anlamlılığa ulaşan bir artış görülmüş olup, bu hücrelerin sayısının plasebo grubunda sürekli olarak daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Klimadynon® - Cimicifuga racemosa ve arkaplanı

Cimicifuga racemosa Ranunculaceae (dügünçığegiller) ailesinden uzun ömürlü bir bitkidir. Bu bitki tüm ticari stokların elde edildiği doğu ABD ve Kanada'ya özgüdür. Kızılderili kabileleri, bu bitkinin köklerini / toprakaltı gövdelerini tıbbi kullanım için değerlendirmiştir.

Cimicifuga racemosanın olası bir östrojenik aktivitesi üzerine kurulu sürekli bir tartışmaya dayanarak Avrupa Tıp Derneği ve HMPC (Bitkisel Tıbbi Ürün Komitesi) tarafından bir komisyon kurulmuş olup değerlendirmeler tabloya aktarılmıştır. Raporda; "güncel olarak analiz edilen veriler doğrudan bir östrojenik etkinin varlığını desteklememektedir" denmektedir. Hormon replasman tedavisinin (HRT) neden olduğu sağlık sorunlarından dolayı, Cimicifuga racemosa preparatları içeren ürünler gittikçe daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır. Ayrıca, menopoş şikayetleri olan ve özellikle de HRT'nin kontrendike olduğu meme kanseri tedavisi gören kadınlar HRT'ye alternatif aramaktadır. Kimyasal olarak; kök ve toprakaltı gövdeden elde edilen ekstrenin en az üç tane ana doğal ürün grubu içerdiği bilinmektedir: sikloartenol tipi triterpenler, fenolikler ve flavonoidler (Al-Amier ve ark. 2005). Bitkisel preparatlar karmaşık bir triterpen glikosid karışımı içermektedir. Bunlar arasında aktein, simifuosid ve cimircemosidler bulunmaktadır. Triterpen glikozitlerin toplam miktarı yaklaşık 40 - 70 mg/g'dır. Almanya'daki ortak adları şu şekildedir: Cimicifuga-Wurzelstock, Frauenwurz, Nordamerikanische Schlangenwurz, Wanzenkrautwurz (Karayılan otu, mavi cohosh, Kuzey Amerika yılan kökü, Karayılan Otu kökü) Bu bitki İngilizce'de ise black cohosh (karayılan otu) olarak bilinmektedir; diğer ortak adları şunlardır: black snakeroot, blackroot, rattleroot.

Klimadynon® - Hammadde tedarikinde sürdürülebilirlik



Almanya'da fidan dikimi ve bitkilerin yetiştirilmesi

Hasat öncesinde 3-4 yıllık yetiştirme süreci

Üretici tarafında hasat, yıkama ve köklerin kurutulması

Hammadde kalitesi ekstre kalitesini belirleyen bir faktördür. Bitki materyalinin rastgele toplanması büyük dalgalanmalara sebep olmaktadır, yani daha fazla dahil olan değişkenler nedeniyle bileşenlerin paternleri ve mikrobiyal yükleri değişmektedir. Bu sebeple, kontrollü şartlar altında ekim yapmak ve hasatın gerçekleştirildiği bilinen kaynaklardan hammadde almak gerekir.

Bionorica SE, uzun yıllardır karayılan otunu ehilleştirme projesi içerisinde bulunmaktadır. Bionorica, Berlin Humboldt-Universitesi yakın işbirliği ile birlikte yetiştirme koşullarının optimizasyonu üzerine araştırmalar yürütmektedir. Bu üreme projesinde, çeşitli bitki kaynakları kaliteleri açısından taranmıştır. Optimal çeşitleri üretme amacıyla, en iyi bileşen spektrumu ve yüksek kaliteli hammadde üretimi vasıtasıyla nihai ilacı üretmek amacıyla seçilen genotipler çaprazlanmıştır. Araştırma projesinin temel amaçları şunlardır:

- Fide üretim optimizasyonu,
- Yıl boyunca bileşimin değişimlerinin incelenmesi,
- Hasat süresi optimizasyonu,
- Hasat sonrası muamele optimizasyonu (kurutma sıcaklığı ve süresi),
- DNA tanımlanması için bir yöntemin geliştirilmesi,
- Fitopatoloji ve
- Homojen bölgelerde bitki çeşitlerinin dikimi için bir in vitro yayılma sürecinin geliştirilmesi.

Bu sürecin optimizasyonu, yavaş büyüme hızı sebebiyle son derece zaman alıcı ve maliyetlidir. An itibari ile, bulgular tarla denemelerinde test edilmektedir; toplam ekim alanı Almanya'da her yıl artmaktadır. Yüksek kaliteli bir fitofarmasötik ürüne doğru giden başka önemli bir aşama ise yeni üretim yöntemidir.

BNO 1055, Bionorica'nın özel *Actaea racemosa* ekstresidir. Tarafımızca dahili olarak geliştirilen ve düşük sıcaklıklarda vakum altında kuru ekstre üretiminde kullanılan hassas ve patentli bir yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntem sayesinde çok hassas maddeler en iyi şekilde korunmakta ve sonuçta elde edilen ilaçta muhafaza edilmektedir.



Ekstrenin kalitesi, üretim süreci boyunca sürekli olarak izlenmektedir. Burada amaç, sadece onay almak için gerekli olan kalite prosedürlerine uymak olmayıp aynı zamanda oldukça yüksek olan kendi bünyemizdeki kalite standartlarını da karşılayabilmektir.

Patentli ekstre kurutma süreci

Bitki mühendisliği - Bizim başarı formülümüz!

“Bionorica” ismi yaklaşık olarak 80 yıl boyunca yüksek kaliteli bitkisel ilaçları ve sürekli gelişimi temsil etmiştir. Doğadan elde edilen ürünlerle tedaviler ve şifalı otlar, yüzyıllardır süregelen bir geleneğe sahiptir ve gözlemsel tıbbın temel taşı oluşturmaktadır. Tarafımızca bu gelenek devam ettirilmiş olup ayrıca modern ve rasyonel, yani doğa bilimi ve tıp tabanlı bir temel sağlanmıştır. Geçen birkaç on yıl boyunca, yoğun çalışmak ve en güncel yöntemleri kullanmak suretiyle bitkisel içeriklerin potansiyel etkileri tarafımızca belirlenemeye ve kayıt altına alınmaya çalışılmıştır. Günümüzde Bionorica, fitofarmasötik ürünleri araştırma, geliştirme, üretme ve pazarlama konusunda dünyanın önde gelen şirketlerinden biridir.

Kimliğimiz, özgün satış vaatlerimiz, bitki mühendisliği prensibine dayanmaktadır. Bitki mühendisliği, öncül araştırma ve yenilikçi teknolojiler (mühendislik) vasıtasıyla, bitkilerden etkili ve güvenli bitkisel ilaçlar üretebilecek büyük tıbbi potansiyeli ortaya çıkarmayı ifade etmektedir. Klimadynon® markası bunun iyi bir örneğidir.

Klimadynon® markası sadece Almanya ile kalmayıp, dünya genelinde yaklaşık 50 ülkede kullanılarak küresel bir başarı elde etmiştir.

Referanslar

1. Wuttke, W., D. Seidlova-Wuttke, and C. Gorkow, The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*, 2003. 44 Suppl 1: p. S67-77.
2. Wuttke, W., C. Gorkow, and D. Seidlova-Wuttke, Effects of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study. *Menopause*, 2006. 13(2): p. 185-196.
3. Wuttke, W., K. Raus, and C. Gorkow, Efficacy and tolerability of the Black cohosh (*Actaea racemosa*) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints: A double-blind, placebo- and conjugated estrogen controlled study. *Maturitas*, 2006. 55 (Supplement 1).
4. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT). Interdisziplinäre S3-Leitlinie. Stand, 2009.
5. Schwabe, U. and D. Paffrath, *Arzneiverordnungs- Report 2008*. 2008, Heidelberg, Germany: Springer.
6. Scheidt-Nave, C. and M. Dören, eds. 'Editorial' in *Hormontherapie bei (post-) menopausalen Frauen in Deutschland 2007. Studienergebnisse zu Nutzen, Risiken und Versorgungsrealität*, Robert Koch-Institut. Vol. 2008. 2008: Berlin, German.
7. Anderson, G.I., M. Limacher, and A.R. Assaf, Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Journal of American Medical Association*, 2004. 291(4): p. 1701-1712.
8. Beer, A.M. and A. Neff, Differentiated Evaluation of Extract-Specific Evidence on *Cimicifuga racemosa*'s Efficacy and Safety for Climacteric Complaints. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013. 2013: p. 860602.
9. Raus, K., et al., First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea* or *Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055. *Menopause*, 2006. 13(4): p. 678-91.
10. Nasr, A. and H. Nafeh, Influence of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) use by postmenopausal women on total hepatic perfusion and liver functions. *Fertil Steril*, 2009. 92(5): p. 1780-2.
11. Borrelli, F., A.A. Izzo, and E. Ernst, Pharmacological effects of *Cimicifuga racemosa*. *Life Sci*, 2003. 73(10): p. 1215-29.
12. Borrelli, F. and E. Ernst, Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacol Res*, 2008. 58(1): p. 8-14.
13. Stoll, W., *Phytopharmakon* influences atrophic vaginal epithelium: double-blind study—*Cimicifuga* vs. estrogenic substances. *Therapeuticum*, 1987. 1(23): p. 31.
14. Osmer, R., et al., Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstetrics Gynaecology*, 2005. 105(1074-1083).
15. Frei-Kleiner, S., et al., *Cimicifuga racemosa* dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas*, 2005. 51(4): p. 397-404.
16. Newton, K.M., et al., The Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study: background and study design. *Maturitas*, 2005. 52(2): p. 134-46.
17. Newton, K.M., et al., Reprint of The Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study: background and study design. *Maturitas*, 2008. 61(1-2): p. 181-93.
18. Bai, W., et al., Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas*, 2007. 58(1): p. 31-41.
19. Wuttke, W., et al., The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*). *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014. 139: p. 302-10.
20. Seidlova-Wuttke, D., et al., Pharmacology of *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. *Maturitas*, 2003. 44 Suppl 1: p. S39-50.
21. Winterhoff, H., et al., [Pharmacologic and clinical studies using *Cimicifuga racemosa* in climacteric complaints]. *Wien Med Wochenschr*, 2002. 152(15-16): p. 360-3.



KLIMADYNON® Film kaplı tablet KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM: Etkin madde: Her film tablette 2,8 mg siyah yılankökü (*Actaea racemosa*) rizomu (özel ekstre BNO 1055) (5-10:1) kuru ekstresi bulunur. Yardımcı madde(ler): Laktoz monohidrat 17.2 mg, Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat, Patates nişastası, Magnezyum stearate, Talk, Titanyum dioksit (E 171), Sarı demir oksit (E 172), Kırmızı demir oksit (E 172), Macrogol 6000, Amonyum metakrilat kopolimer, Sorbik asit. **FARMASÖTİK FORM: Film Kaplı Tablet:** Terakota renkli, yuvarlak, bikonvektir ve pürüzsüz bir yüzeye sahiptir. **KLİNİK ÖZELLİKLER: Terapötik endikasyonlar:** Sıcak basması ve aşırı terleme atakları gibi menopoz şikayetlerinin hafifletilmesine yönelik kullanılan bir bitkisel tıbbi üründür. **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:** Menopoz çağındaki kadınlar: Günde 2 kez (sabah ve akşam) 1 film tablet kullanılır. KLİMADYNON® kullanırken şikayetlerinizin devam etmesi halinde lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız. KLİMADYNON®, doktor tavsiyesi olmadan 6 aydan uzun bir süre kullanılmamalıdır. **Pediyatrik popülasyon:** KLİMADYNON®'un çocuklarda uygun kullanımı yoktur. **Özel Popülasyonlar:** Böbrek rahatsızlığı olan hastalarda doz ayarlaması ile ilgili yeterli veri yoktur. Karaciğer hasarı öyküsü olan hastalar KLİMADYNON®'u dikkatli kullanmalıdır. **Uygulama şekli:** Ağızdan alınan tabletler. Bir miktar su ile çiğnmeden yutulmalıdır. **Kontrendikasyonlar:** Etkin madde veya yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olanlar. **Özel kullanım uyarıları ve önlemleri:** Karaciğer hasarı öyküsü olan hastalar KLİMADYNON®'u dikkatli kullanmalıdır, karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Hastalar; karaciğer hasarını düşündüren belirti ve semptomlar (yorgunluk, iştah kaybı, deri veya gözde sararma, bulantı ve kusma ile birlikte karnın üst kısmında şiddetli ağrı ya da koyu renkli idrar) gelişmesi halinde, KLİMADYNON®'u derhal kesmelidir ve doktorlarına danışmalıdır. Düzensiz veya tekrar başlayan adet kanamaları ve uzun süren, anlaşılamayan ya da yeni ortaya çıkan şikâyetler olması halinde doktora danışılmalıdır. KLİMADYNON® doktor tarafından önerilmediği takdirde östrojenler ile eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır. Meme kanseri veya hormonlara bağlı diğer tümörler için tedavi görmüş veya görmekte olan hastalar KLİMADYNON®'u doktorlarına danışmadan kullanmamalıdır. Bkz. 'Klinik öncesi güvenilirlik verileri' KLİMADYNON® kullanırken semptomların kötüleşmesi halinde bir doktor ya da eczacıya danışılmalıdır. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, lapp laktoz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastaların KLİMADYNON®'u kullanmaması gerekir. **Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri:** Diğer ilaçlarla veya tıbbi ürünler ile yapılmış etkileşim çalışması bulunmamaktadır. **Gebelik ve laktasyon:** Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon) Çocuk doğurma çağındaki bulunan kadınlar, tedavi süresince etkin doğum kontrol yöntemlerini kullanmayı göz önünde bulundurmalarıdır. **Gebelik dönemi:** KLİMADYNON®'un gebe kadınlarda kullanımı ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. KLİMADYNON® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. **Laktasyon dönemi:** *Actaea racemosa* etanol ekstresinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. *Actaea racemosa* etanol ekstresinin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da KLİMADYNON® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve KLİMADYNON® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. Üreme yeteneği /Fertilite: Herhangi bir çalışma yapılmamıştır. **Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler:** Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere ilişkin bir çalışma yapılmamıştır. İstenmeyen etkiler: İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık oranları tablosuna göre değerlendirilmektedir: Çok yaygın $\geq 1/10$, Yaygın $\geq 1/100$ ila $<1/10$, Yaygın olmayan $\geq 1/1000$ ila $<1/100$, Seyrek $\geq 1/10000$ ila $<1/1000$, Çok seyrek $<1/10000$, Bilinmeyen mevcut verilerden hesaplanamıyor. *Actaea racemosa* içeren ürünlerin kullanımı ile karaciğer toksitesi (hepatit, sarılık, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar dahil) meydana gelmiştir. Deri reaksiyonları (ürtiker, kaşıntı, ekzantem), yüzde ödem, periferik ödem ve gastrointestinal semptomlar (ör: dispepsi benzeri hastalıklar, diyare) bildirilmiştir. Bu istenmeyen etkilerin sıklığı, mevcut verilerden belirlenmemektedir. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması: Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) Doz aşımı: Doz aşımı vakası bildirilmemiştir. **Doz aşımı tedavisi:** Doz aşımı halinde, hastalar semptomatik olarak tedavi edilmelidir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER: Farmakodinamik özellikler: Farmakoterapötik grup:** menopoz şikayetlerinin tedavisine yönelik bitkisel ilaç **ATC kodu:** G02CX04 Tıbbi ürünün etki mekanizması veya menopoz şikayetlerinin iyileşmesi ile ilgili bileşenleri bilinmemektedir. Klinik farmakoloji çalışmaları, menopoza bağlı şikayetlerin (sıcak basması ve aşırı terleme gibi) *Actaea racemosa* kökünden yapılan tıbbi ürünler ile tedavi altında iyileşebildiğini göstermektedir. **Farmakokinetik özellikler:** Veri mevcut değildir. Klinik öncesi güvenilirlik verileri: Sıçanlarda 50, 200 ve 100 mg/kg vücut ağırlığı dozunda (İnsan için eşdeğer doz 8,32 ve 161 mg/kg'dır) 28 günlük toksite çalışması yapılmıştır. Ayrıca düşük dozaj grup etkisi bazı organ sistemleri (örneğin karaciğer ağırlığı gibi) için gözlemlenmiştir. Karaciğer ağırlığı üzerindeki yüksek dozaj grup etkisi tamamen azaltılamamakla birlikte, 14 günlük iyileşme sonrası düşük dozaj grup etkisi geri döndürülebilir. Elektron mikroskobu çalışmaları ile 10-1000 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında (İnsan eşdeğer dozları 1,6 - 161 mg/kg'dır.) etanol ekstresi ile tedavi edilen sıçanların, doza bağlı karaciğer mitokondrilerinin hacminde (mitokondriyal şişme) ve safra kanallıkül yayılmalarında artış göstermiştir. Sıçanlarda günlük etanol ekstresi uygulaması ile yapılan 28 günlük bir toksite çalışmasında NOAEL (advers etki gözlenmeyen en yüksek doz düzeyi) 200 mg/kg vücut ağırlığı olarak bulunmuştur. İn vitro ve in vivo farmakolojik çalışmalar ile elde edilen bulgular, *Actaea racemosa* ekstrelerinin meme kanserinin latensini ya da gelişimini etkilemediğini göstermektedir. Ancak, diğer in-vitro çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. *Actaea racemosa* ile tedavi edilen (40 mg kök ve rizom eşdeğeri olan izopropanol karayılan otu ekstresi), tümörü olan, dişi transgenik farelerde, otopside tespit edilebilen metastatik akciğer tümörü olan farelerin yüzdesi kontrollü diyet yapanlara kıyasla artmıştır. Ancak aynı deneysel modelde, primer meme tümöründe herhangi bir artış gözlenmemiştir. Meme kanseri veya hormona bağlı diğer tümörler üzerindeki etkisi tamamen dışlanamaz. Genotoksite üzerindeki etkilerin araştırıldığı dört çalışma (in vitro: AMES testi ve timidin kinaz lokus testi, in vivo: fare lenfoma testi ve programlanmış DNA sentez testi) hiçbir genotoksik risk potansiyeline işaret etmemiştir. Çalışmalar kuru etanol ekstresi ile gerçekleştirilmiştir (5-10:1; etanol %58 H/H). Karsinogenisite ve üreme toksitesi üzerinde kesin sonuçlar veren çalışmalar bulunmamaktadır. **FARMASÖTİK ÖZELLİKLER: Geçimsizlikler:** Bilinmemektedir. **Raf ömrü:** 36 ay. **Saklamaya yönelik özel tedbirler:** 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. **Ambalajın niteliği ve içeriği:** Kutuda, PVC/PVDC/Al blisterde 30 ve 60 film tablet **Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler:** Özel bir önlem gerekmemektedir. **RUHSAT SAHİBİ:** Bionorica İlaç Ticaret Limited Şti. Cemal Sahir Sk. Profilo Plaza C Blok No: 26/28 Şişli / İSTANBUL **RUHSAT NUMARASI:** 2015/290 **İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ:** İlk ruhsat tarihi : 02.04.2015 **Ticari takdim şekli:** KLİMADYNON® film kaplı tablet, 60 tabletlik ambalajlarda. Detaylı bilgi için firmamıza başvurunuz.



Bionorica®

Bionorica Sağlık Ürünleri Pazarlama A.Ş.

Kavacık Mah. Ruhi Esmer Sk. No: 1
34810 Beykoz/İstanbul, Türkiye

Telefon: + 90 216 227 41 45

www.bionorica.com.tr