

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CLIMEN

Obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna bílá obalená tableta obsahuje Estradioli valeras 2,0 mg.

Jedna růžová obalená tableta obsahuje Estradioli valeras 2,0 mg a Cyproteroni acetat 1,0 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy, sacharóza

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalené tablety

Popis přípravku: Kulaté bikonvexní obalené tablety bílé barvy bez označení

Kulaté bikonvexní obalené tablety růžové barvy bez označení

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční terapie (HRT) známek a příznaků nedostatku estrogenu u žen od jejichž menopauzy uběhlo minimálně 6 měsíců nebo v případě hypogonadismu, kastrace nebo primární nedostatečnosti ovarií u žen s intaktní dělohou.

Prevence osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem vzniku zlomenin, které netolerují nebo mají kontraindikované jiné léčivé přípravky používané pro prevenci osteoporózy (také viz bod 4.4).

Úprava nepravidelného menstruačního cyklu.

Léčba primární a sekundární amenorey.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

Jak začít přípravek Climen užívat

Jestliže má pacientka dosud menstruaci, léčba se zahajuje 5. den cyklu (1. den menstruačního krvácení = 1. den cyklu).

Pacientky s amenoreou, krvácející velmi zřídka nebo v postmenopauze mohou zahájit léčbu přípravkem Climen kdykoliv za předpokladu, že bylo vyloučeno těhotenství (viz bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení).

Pro zahájení a pokračování léčby postmenopauzálních příznaků by měla být použita co nejnižší účinná látka v co nejkratším čase. (také viz. bod 4.4.)

Dávkování

Prvních 11 dnů se užívá jedna bílá obalená tableta denně a následujících 10 dnů jedna růžová obalená tableta denně. Po 21 dnech užívání tablet následuje interval 7 dnů, kdy se žádné tablety neužívají.

Další informace o použití u speciální populace

Pediatrická populace

Přípravek Climen není určen pro použití u dětí a dospívajících.

Starší osoby

Nejsou žádné údaje, které by naznačovaly potřebu upravit dávkování u starších pacientek. U žen ve věku 65 let nebo starších viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Pacientky s poškozením jater

Použití přípravku Climen nebylo u pacientek s poškozením jater zvláště studováno. Přípravek Climen je u žen s vážným jaterním onemocněním kontraindikován (viz bod 4.3 Kontraindikace).

Pacientky s poškozením ledvin

Použití přípravku Climen nebylo u pacientek s poškozením ledvin zvláště studováno. Dostupné údaje nenaznačují potřebu upravit dávkování u této skupiny populace.

Způsob podání

Každé balení obsahuje obalené tablety pro 21 dnů léčby. Užívání z dalšího balení následuje po 7 dnech, kdy se žádné tablety neužívají. Užívání z nového balení začíná vždy ve stejný den v týdnu jako z balení předcházejícího.

Tablety se polykají celé a zapíjejí vodou.

Tablety by se měly pokud možno užívat každý den ve stejnou dobu.

Zapomenutá tableta

Pokud žena zapomene užít tabletu v obvyklou dobu, měla by ji užít co nejdříve. Pokud uplynulo více než 24 hodin, další extra tableta se neužívá. Pokud žena zapomene více tablet, může se objevit krvácení.

Krvácení se obvykle dostaví během intervalu 7 dnů, kdy se tablety neužívají, během několika dnů po užití poslední tablety.

4.3 Kontraindikace

Hormonální substituční léčbu (HRT) nelze zahájit, týká-li se pacientky některý z dále uvedených stavů či onemocnění. Pokud se tyto stavy nebo onemocnění objeví v průběhu užívání HRT, užívání přípravku musí být okamžitě zastaveno.

- Prokázaný karcinom prsu nebo podezření na něj
- Známé nebo suspektní estrogeny podmíněné maligní tumory (např. endometriální karcinom);
- Krvácení z genitálií, jehož příčina není objasněna;
- Neléčená endometriální hyperplazie;
- Předchozí či současná venózní tromboembolie (hluboká žilní trombóza, plicní embolie);
- Známá trombofilní porucha (např. deficience proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4);
- Aktivní či nedávno prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu);
- Akutní onemocnění jater nebo anamnéza onemocnění jater po dobu, dokud testy jaterních funkcí nevykazují normální hodnoty;
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Porfýrie;
- Těhotenství a kojení

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro léčbu postmenopauzálních symptomů by se HRT měla zahajovat pouze u symptomů, které nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je nutno provést pečlivé zhodnocení rizik a výhod, a to nejméně jednou ročně a v HRT by se mělo pokračovat, pouze pokud přínos převáží nad rizikem.

Údaje týkající se rizik souvisejících s HRT v léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladých žen však může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

Přípravek Climen nelze užívat jako kontraceptivum.

U pacientek, které dosud potřebují antikoncepci, je třeba zvolit nehormonální metody (s výjimkou kalendářní a teplotní metody). Je-li možnost, že pacientka otěhotněla, je třeba přerušit užívání tablet do té doby, dokud těhotenství není vyloučeno (viz bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení).

Před zahájením léčby by se při posuzování rizika a prospěchu léčby pro pacientku měly zvážit všechny stavy/rizikové faktory uvedené níže.

Lékařské vyšetření / konzultace

Před zahájením nebo opakovaným zahájením užívání HRT je nezbytné odebrat úplnou anamnézu a provést pečlivé celkové lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánevní oblasti a prsů) s ohledem na kontraindikace (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Během léčby musí být toto vyšetření pravidelně opakováno. Frekvence a povaha vyšetření musí být

založena na obvyklých zavedených postupech a uzpůsobena pro pacientky individuálně. Ženy je třeba upozornit na to, jaké změny na prsech mají hlásit svému lékaři či zdravotní sestře (viz bod „Karcinom prsu“). Obecně však musí zahrnovat vyšetření pánevních orgánů včetně běžné cervikální cytologie, vyšetření břicha, prsů a krevního tlaku. Vyšetření včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie se musí provádět ve shodě se současně platnými screeningovými postupy, přizpůsobenými klinickým potřebám jednotlivých pacientek.

Stavy vyžadující dohled

Jestliže se již dříve vyskytl kterýkoliv z následujících stavů a/nebo se zhoršil během těhotenství či předchozí hormonální léčby, pacientku je třeba pečlivě sledovat. Je nutno vzít v úvahu, že se tyto stavy mohou během léčby přípravkem Climen znovu vyskytnout nebo se zhoršit, což zvláště platí u:

- Leiomyomů (děložních fibroidů) nebo endometriózy
- Rizikových faktorů pro tromboembolická onemocnění (viz dále)
- Rizikových faktorů pro výskyt estrogen-dependentních tumorů (např. dědičnost prvního stupně u karcinomu prsu)
- Hypertenze
- Onemocnění jater (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s postižením cév či bez něj
- Cholelithiázy
- Migrény nebo (silné) bolestí hlavy
- Systémového lupus erythematodes
- Anamnézy endometriální hyperplazie (viz dále)
- Epilepsie
- Astmatu
- Otosklerózy
- Benigního onemocnění prsou
- Dědičného angioedému
- Chorey minor

Důvody pro okamžité ukončení léčby:

Léčbu je nutno přerušit v případě zjištěných kontraindikací a v následujících případech:

- Žloutenka či zhoršení funkce jater
- Významné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt migrenózních bolestí hlavy
- Těhotenství

V případě nového nástupu nebo zhoršení následujících stavů nebo rizikových faktorů se musí opětovně individuálně zhodnotit prospěch versus riziko a musí se vzít v úvahu možné ukončení léčby.

U žen, které mají kombinaci rizikových faktorů nebo projevují vyšší závažnost individuálních rizikových faktorů, je třeba zvážit možnost zvýšeného synergického rizika

trombózy. Toto zvýšené riziko může být vyšší než prosté kumulativní riziko faktorů. HRT nesmí být v případě negativního zhodnocení prospěchu/rizika předepsána.

Žilní tromboembolismus

HRT je doprovázena vyšším 1,3-3 násobným rizikem rozvoje žilní tromboembolie (VTE), tj. hluboké žilní trombózy či plicní embolie. Výskyt tromboembolických příhod je pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než později (viz bod 4.8).

Pacientky se známou trombofilií mají zvýšené riziko VTE. HRT může k tomuto riziku přispívat. U těchto pacientek je HRT kontraindikována (viz bod 4.3).

Mezi všeobecně uznávané rizikové faktory VTE patří užívání estrogenů, vyšší věk, velké operace, osobní či rodinná anamnéza, těžká obezita ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematoses (SLE) a onkologické onemocnění. Ohledně možné úlohy varixů při vzniku VTE neexistuje jednotný názor.

Jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit preventivní opatření, aby se zabránilo vzniku pooperační VTE. Pokud má po plánované operaci vzniknout delší nehybnost, doporučuje se dočasně HRT vysadit 4 až 6 týdnů před touto operací. Léčba by se neměla obnovit dříve, než bude žena opět plně pohyblivá.

U žen, které nemají VTE v osobní anamnéze, ale mají příbuzného první linie, který trpěl trombózou v mladém věku, lze nabídnout screening po pečlivém vysvětlení jeho omezení (screening zachytí pouze část trombofilních poruch). Pokud je zjištěn trombofilní defekt, který je spojován s trombózou členů rodiny, nebo pokud se jedná o „závažný“ defekt (např. deficiencie antitrombinu, proteinu S, proteinu C nebo kombinace defektů), je HRT kontraindikována.

U žen, které jsou již chronicky léčeny antikoagulačními přípravky, je nutno pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby HRT.

Pokud dojde ke vzniku VTE po zahájení léčby, lék by měl být vysazen. Pacientky je třeba poučit, aby se okamžitě spojily se svým lékařem, jestliže si všimnou příznaku potenciální tromboembolie (např. bolestivý otok dolní končetiny, náhlá bolest na hrudi či dušnost).

Onemocnění věnčitých tepen (coronary artery disease - CAD)

Randomizovaná kontrolovaná hodnocení neposkytla žádný důkaz ochrany proti infarktu myokardu u žen se stávající onemocněním věnčitých tepen nebo bez něj, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem nebo HRT obsahující samotný estrogen.

Kombinovaná estrogen-progestagenová léčba

Relativní riziko vzniku CAD je po dobu užívání kombinované estrogen-progestagenní HRT mírně zvýšené. Vzhledem k tomu, že základní absolutní riziko CAD do značné míry závisí na věku, je počet mimořádných případů CAD vyvolaných užíváním kombinace estrogen-progestagen u zdravých žen před menopauzou velmi nízký, ale s pokročilým věkem se zvyšuje.

Pouze estrogeňová

Randomizovaná kontrolovaná data nenalezly zvýšené riziko CAD po hysterektomii u žen užívajících pouze estrogeňovou léčbu.

Ischemická mozková příhoda

Léčba kombinací estrogeň-progestagen a samotným estrogeňem je spojována až s 1,5násobným zvýšením rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s dobou uplynuvší od menopauzy. Ale vzhledem k tomu, že základní riziko mozkové příhody je značně závislé na věku, celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.8).

Endometriální hyperplazie a karcinom

U žen s intaktní dělohou je riziko endometriální hyperplazie a karcinomu zvýšeno v případě, že se estrogeňy podávají samostatně delší dobu. Hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelék samotných estrogeňů se pohybuje od dvojnásobku do dvanáctinásobku oproti ženám, které samotné estrogeňy neužívají, a to v závislosti na délce doby podávání a dávce estrogeňu (viz bod 4.8). Po ukončení léčby může riziko zůstat zvýšeno po dobu minimálně 10 let.

Cyklický přídavek progestagenu nejméně po dobu 12 dnů v každém měsíčním/28 denním cyklu nebo kontinuální kombinovaná léčba estrogeňem a progesteňem u žen, které neprodělaly hysterektomii, předchází zvýšenému riziku, které souvisí s HRT obsahující samotný estrogeň.

Během prvních měsíců léčby může docházet k intermenstruačnímu krvácení a špinění. Jestliže se intermenstruační krvácení či špinění objevují po určité době léčby nebo přetrvávají i po přerušení léčby, je třeba zjistit důvod. Takové vyšetření může zahrnovat i biopsii endometria, aby se vyloučila endometriální malignita.

- Karcinom prsu

Celkové údaje ukazují na zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogeň-progestagen a možná i HRT obsahující pouze samotný estrogeň, a to v závislosti na délce užívání HRT.

Kombinovaná estrogeň-progestagenová léčba

Randomizované, placebem kontrolované klinické hodnocení (studie Women's Health Initiative, WHI) a epidemiologické studie shodně uvádějí zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinovanou estrogeň-progestagenní HRT, které se projeví po přibližně 3 letech léčby (viz 4.8).

Léčba samotnými estrogény

WHI studie neprokázala zvýšené riziko karcinomu prsu u žen po hysterektomii, které užívají HRT samotnými estrogény. Observační studie většinou uváděly mírně zvýšené riziko diagnózy karcinomu prsu, které je podstatně nižší než riziko nalezené u uživatelů estrogen-progestagenových kombinací (viz bod 4.8).

Zvýšení rizika se projeví po několika málo letech užívání, ale vrátí se zpět na původní úroveň do několika mála (maximálně pěti) let po ukončení léčby.

HRT, zvláště estrogen - progestagen kombinovaná léčba, zvyšuje denzitu mamografických nálezů, což může nepříznivě ovlivnit radiologickou detekci karcinomu prsu.

- Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu. Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně klinického hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

- Nádory jater

Ve vzácných případech byly po užívání hormonálních látek, které jsou obsaženy i v přípravcích HRT, pozorovány benigní a ještě vzácněji maligní tumory jater, které vedly ojediněle k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Jestliže se objeví silné bolesti v nadbříšku, zvětšení jater nebo známky intraabdominální hemoragie, je třeba vzít v rámci diferenciální diagnózy v úvahu tumor jater.

- Jiná onemocnění

Estrogeny mohou způsobit retenci tekutin, a proto pacientky se srdečním onemocněním nebo onemocněním ledvin by měly být pečlivě sledovány.

Obecné spojení mezi užíváním HRT a rozvojem klinické hypertenze nebylo prokázáno. U žen užívajících HRT bylo zaznamenáno slabé zvýšení krevního tlaku, ale klinicky relevantní vzestup je vzácný. V některých případech se však během užívání HRT klinicky významná hypertenze rozvine a pak je třeba zvážit ukončení léčby HRT.

Během hormonální substituční terapie nebo během substituce estrogény je nutné pečlivě sledovat ženy s preexistující hypertriglyceridemií, protože při léčbě estrogény byly u těchto žen pozorovány vzácné případy výrazného vzestupu plasmatických triglyceridů vedoucího k pankreatitidě.

Estrogeny zvyšují hladiny tyroxin vázícího globulinu (TBG), což vede ke zvýšení hladin celkových hormonů štítné žlázy v cirkulaci na základě stanovení jódu vázaného na bílkoviny (PBI), hladin T4 (sloupcovou analýzou či radioimunoanalýzou) nebo hladin T3 (stanovené radioimunoanalýzou). Vychytávání T3 pryskyřicí je snižené, což svědčí pro zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a T3 nejsou alterovány. Může dojít k elevaci i dalších vázících proteinů v séru, tj. kortikoidy vázící globulin (CBG), pohlavní hormony vázící globulin (SHBG), což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů a pohlavních steroidních hormonů v cirkulaci. Koncentrace volných a biologicky aktivních hormonů nejsou změněny. Jiné plasmatické bílkoviny mohou být zvýšeny (substrát angiotensinogen/renin, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

Užíváním HRT nedochází ke zlepšení kognitivních funkcí. Existují určité údaje o zvýšeném riziku pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinovanou HRT nebo HRT obsahující samotný estrogen ve věku vyšším než 65 let.

Přestože hormonální substituční léčba může ovlivnit periferní rezistenci na inzulin a glukózovou toleranci, není obvykle třeba měnit léčebný režim diabetiček užívajících hormonální substituční léčbu. Diabetičky však musí být během hormonální substituční léčby pod přísným lékařským dohledem.

U některých pacientek se mohou rozvinout vlivem HRT nežádoucí projevy estrogení stimulace, jako např. abnormální uterinní krvácení. Časté nebo přetrvávající abnormální uterinní krvácení během léčby je indikací k vyšetření endometria.

Jestliže léčba nepravidelného menstruačního krvácení není úspěšná, je třeba vyloučit odpovídajícími diagnostickými postupy organické onemocnění.

Pod vlivem estrogenů se mohou zvětšovat uterinní myomy. Léčba musí být v těchto případech přerušena.

Přerušeni léčby se rovněž doporučuje, je-li příčinou reaktivace endometriózy.

V případě, že má pacientka prolaktinom, je zapotřebí pečlivého lékařského dohledu (včetně pravidelného měření hladiny prolaktinu).

Chloasma se někdy může objevit především u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy, které mají sklon k jeho vzniku, by se během léčby HRT měly vyhnout expozici slunečnímu a ultrafialovému záření.

U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogeny vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému.

Přípravek obsahuje laktózu a sacharózu

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměly užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: měly by být konzultovány odborné informace k doprovodné léčbě, aby byly zjištěny možné interakce.

▪ Působení jiných léčivých přípravků na Climen

Látky zvyšující clearance pohlavních hormonů (snižují účinnost enzymovou indukci)

Metabolismus estrogenů (a progestagenů) může být zvýšen současným podáváním léčiv, o nichž je známo, že indukují enzymy podílející se na metabolizování léčiv, a to zvláště enzymy cytochromu P450, jako jsou antikonvulziva (např. barbituráty, fenytoin, primidon, karbamazepin) a antiinfektiva (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) a možná také felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést ke sníženému účinku a změnám v profilu děložního krvácení.

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

Látky s různým účinkem na clearance pohlavních hormonů:

Při současném podávání společně s pohlavními hormony, může mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory, snižovat nebo zvyšovat plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestagenu nebo obou hormonů. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto by měly být prostudovány informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány možné interakce, a příslušná doporučení.

Látky snižující clearance pohlavních hormonů (inhibitory enzymů)

Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4 jako azolová antimykotika (např. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidy (např. klarithromycin, erythromycin), diltiazem a grapefruitová šťáva mohou zvýšit plazmatickou koncentraci estrogenu, progestagenu nebo obou hormonů.

Látky, které významně podléhají konjugaci (např. paracetamol), mohou během absorpce zvyšovat biologickou dostupnost estradiolu kompetitivní inhibicí konjugačních systémů.

V důsledku vlivu na glukózovou toleranci může dojít v některých případech ke změně požadavků na orální antidiabetika nebo inzulín.

Jiné formy interakce

Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných) např. transkortinu (CBG) a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů sacharidového metabolismu, koagulace a fibrinolýzy. Změny obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních referenčních hodnot. Další informace viz bod 4.4 “Jiná onemocnění”.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Climen není určen k léčbě během těhotenství. Pokud žena během léčby přípravkem Climen otěhotní, léčba musí být okamžitě přerušena.

K dispozici nejsou žádné klinické údaje týkající se těhotenství a cyproteron acetátu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3.). Není známo potenciální riziko pro člověka.

Dosavadní výsledky většiny epidemiologických studií související s neúmyslnou expozicí plodu s kombinací estrogeneru a jiných progestagenů neprokázali žádné teratogenní ani fetotoxické účinky.

Kojení

Přípravek Climen není určen k léčbě během kojení. Malé množství pohlavních hormonů může být vylučováno do mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie o účincích na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyl u uživatelů přípravku Climen pozorován.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s užíváním HRT jsou uvedeny v bodu 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny uživatelkami HRT (postmarketingové údaje), ale u kterých nelze souvislost s přípravkem Climen vyloučit ani potvrdit jsou:

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA v. 8.0	Časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivní reakce	

Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšení hmotnosti nebo snížení hmotnosti		
Psychiatrické poruchy		Depresivní nálada	Anxieta, snížené libido nebo zvýšené libido
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať	Migréna
Poruchy oka		Zrakové poruchy	Intolerance kontaktních čoček
Srdeční poruchy		Palpitace	
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, nauzea	Dyspepsie	Plynatost, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Raš, pruritus	Erytema nodosum, kopřivka	Hirsutismus, akné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Svalové křeče
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Děložní/vaginální krvácení včetně špinění (nepravidelnosti v krvácení s pokračující léčbou obvykle ustupují)	Bolest prsou, napětí prsou	Dysmenorea, vaginální výtoky, syndrom podobný premenstruačnímu syndromu, zvětšení prsou
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Edém	Únava

Pro výčet nežádoucích účinků jsou použity nejvhodnější termíny podle databáze MedDRA (Verze 8.0). Synonyma nebo přidružené stavy nejsou vyjmenovány, ale je třeba je vzít také v úvahu.

Riziko karcinomu prsu

U žen užívajících kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem po dobu přesahující 5 let bylo hlášeno až dvojnásobné riziko diagnózy karcinomu prsu.

Jakékoli zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem je výrazně nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen.

Míra rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4).

Dále jsou uvedeny výsledky největší epidemiologické studie (MWS) a největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (WHI).

Studie MWS (Million Women Study) – odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání.

Věkové rozmezí (roky)	Další případy na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly v 5ti letém období*	Poměr rizik a 95%CI**	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v 5ti letém období (95% CI)
HRT obsahující samotný estrogen			
50 - 65	9 – 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Kombinace estrogen-progestagen			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

*vzato ze základní incidence v rozvinutých zemích

**celkový poměr rizik. Poměr rizik není konstantní, ale bude se zvyšovat s prodlužující se dobou užívání. Pozn: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

Americká studie WHI – dodatečné riziko rakoviny prsu po pětiletém užívání			
Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen, ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v 5ti letém období (95% CI)
Samotné estrogény (CEE)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0) *
Estrogen+progestagen (CEE + MPA)**			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 - 9)

*WHI studie u žen bez dělohy, u nichž se neprojevovalo zvýšení rizika karcinomu prsu.

**Když se analýza omezila na ženy, které před vstupem do studie neužívaly HRT, nebylo patrné žádné zvýšení rizika v průběhu prvních 5 let léčby, po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen, které HRT neužívaly.

Riziko karcinomu endometria

Postmenopauzální ženy s dělohou

Riziko karcinomu endometria je přibližně 5 na každých 1000 žen s dělohou, které nepoužívají HRT. U žen s dělohou se používání HRT obsahující samotný estrogen nedoporučuje, protože zvyšuje riziko karcinomu endometria (viz bod 4.4).

V závislosti na délce užívání samotného estrogenu a na dávce estrogenu se zvýšení rizika v epidemiologických studiích pohybovalo od 5 do 55 dalších případů diagnostikovaných na každých 1000 žen ve věku od 50 do 65 let.

Doplněním léčby samotným estrogenem o progestagen po minimální dobu 12 dní v každém cyklu lze zvýšení tohoto rizika zabránit. Pětileté užívání kombinované (sekvenční či kontinuální) HRT ve studii MWS nezvýšilo toto riziko karcinomu endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Karcinom ovarií

Užívání HRT obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogen-progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HRT, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které HRT nikdy neužívaly (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HRT po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2 000.

Riziko žilního tromboembolismu

HRT je spojována s 1,3-3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální léčby (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v tabulce:

WHI Studies – dodatečné riziko VTE při pětiletém užívání			
Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT
Samotný perorální estrogen*			
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
Perorální kombinace estrogen-progestagen			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

* Studie u žen bez dělohy

Riziko choroby věnčitých tepen

Riziko choroby věnčitých tepen u žen ve věku nad 60 let užívajících HRT obsahující kombinaci estrogen-progestagen se mírně zvyšuje (viz bod 4.4).

Riziko ischemické mozkové příhody

Léčba samotným estrogenem a kombinací estrogen-progestagen je spojována až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Riziko hemoragické mozkové příhody se během léčby HRT nezvyšuje.

Toto relativní riziko nezávisí na věku ani na délce užívání, ale protože vstupní riziko do značné míry na věku závisí, bude se celkové riziko mozkové příhody u žen užívajících HRT s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.

WHI Studies – dodatečné riziko ischemické mozkové příhody* při pětiletém užívání			
Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po dobu 5 let
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Bez rozlišení mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou.

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny v souvislosti s léčbou estrogenem/progestagenem:

- Onemocnění žlučníku
- Poruchy kůže a podkoží: chloasma, multiformní erytém, nodózní erytém, vaskulární purpura.
- Pravděpodobnost demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4).
- U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogény vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní stav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování může způsobit nauzeu a zvracení a u některých žen se může objevit krvácení z vysazení. Specifická antidota neexistují a léčba by měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormony

ATC kód: G03HB01

Estradiol

Aktivní složka estradiol, syntetický 17β-estradiol, který je chemicky a biologicky identický s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje ztrátu produkce estrogenu u menopauzálních žen a zmírňuje menopauzální symptomy.

Estrogény brání ztrátě kostní hmoty po menopauze či ovariektomii.

Cyproteron

Aktivní složka cyproteron-acetát je syntetický derivát hydroxyprogesteronu s progestagenními, antigonadotropními a antidrogenními vlastnostmi. Protože estrogény

podporují růst endometria, estrogeny podávané samotné zvyšují riziko hyperplázie a karcinomu endometria. Přidání progestagenu cyproterone acetátu významně snižuje estrogenem navozené riziko endometriální hyperplázie u žen, které nepodstoupily hysterektomii.

Díky složení a sekvenčnímu režimu léčby přípravkem Climen založenému na monofázickém užívání estrogenu po dobu 11 dnů, kombinační fázi estrogen – progestagen po dobu 10 dnů a 7 dnů bez léčby je u žen s intaktní dělohou vytvořen menstruační cyklus za předpokladu, že je přípravek užíván pravidelně.

Během užívání přípravku Climen nedochází k inhibici ovulace a téměř není ovlivněna ani endogenní tvorba hormonů. Díky sekvenčnímu složení lze přípravek podat u mladších žen k navození pravidelného cyklu, stejně jako u perimenopauzálních žen k léčbě nepravidelného děložního krvácení.

Informace z klinických studií

Úleva od symptomů nedostatku estrogenu a mechanismus krvácení

Snížení a nakonec ztráta tvorby estradiolu v ovariích během klimakteria může vést k nestabilitě termoregulace a vyvolávat tak návaly horka spojené s poruchami spánku a nadměrným pocením. Úspěšně lze ovlivnit známky kožní a slizniční involuce (především v oblasti urogenitálního traktu). Méně specifické ale často zmiňované jako součást klimakterického syndromu jsou příznaky podobné anginózním obtížím, palpitate, podrážděnost, nervozita, nedostatek energie a schopnosti soustředit se, zapomnětlivost, ztráta libida, bolesti kloubů a svalů. Hormonální substituční léčba (HRT) u menopauzálních žen zmírňuje mnohé z těchto příznaků nedostatku estradiolu.

HRT přípravkem Climen snižuje kostní resorpci a zpomaluje nebo zastavuje postmenopauzální ztrátu kostní hmoty. Dlouhodobá léčba HRT prokazatelně snižuje riziko periferních fraktur u postmenopauzálních žen. Je-li HRT přerušena, kostní hmota se snižuje rychlostí odpovídající bezprostřední postmenopauzální periodě. Neexistuje žádný důkaz, že HRT navrací kostní hmotu na úroveň, na které byla před menopauzou. HRT má také pozitivní vliv na obsah kolagenu v kůži a na sílu kůže a může zpomalovat proces tvorby vrásek. Antiandrogenní vliv cyproteron acetátu může navíc podporovat příznivý účinek přípravku Climen na poruchy vázané na androgeny (např. akné, seborea, androgenní alopecie).

Úlevy od menopauzálních symptomů bylo dosaženo během několika prvních týdnů léčby.

Přidání progestagenu k estrogení substituční léčbě na dobu minimálně 10 dnů pro každý cyklus, jak je tomu u přípravku Climen, snižuje riziko endometriální hyperplázie s průvodním nebezpečím vzniku adenokarcinomu u žen s intaktní dělohou. Toto přidání progestagenu k substituční léčbě estrogenem nejeví žádnou interferenci s účinností estrogenu v jeho schválené indikaci.

Prevence osteoporózy

- Deficience estrogenu v menopauze je spojena se zvýšením kostního obrátu a poklesem kostní hmoty. HRT snižuje resorpci kostí a zpomaluje nebo zastavuje postmenopauzální

ztrátu kostní hmoty. Neexistuje však žádný důkaz, že HRT obnovuje kostní hmotu na premenopauzální úroveň.

- Preventivní účinek estrogenů na kostní minerální densitu je závislý na dávce a byl pro Climen prokázán v řadě klinických studií. V navazujících pozorováních trvajících více než 10 let byl prokázán nárůst kostní density bederní páteře během prvních tří let a poté zachování kostní hmoty. Zdá se, že ochrana je efektivní po dobu pokračování léčby. Po přerušení HRT je míra ztráty kostní hmoty podobná jako u neléčených žen.
- Důkaz ze studie WHI a meta analyzovaných studií ukazuje, že současné používání HRT, samotná HRT či v kombinaci s progestagenem - podávaná převážně zdravým ženám - snižuje riziko zlomeniny kyčle, obratlů a dalších osteoporotických zlomenin. HRT může rovněž zabránit vzniku fraktur u žen s nízkou kostní hustotou a/nebo existující osteoporózou, ale důkazy o tom jsou omezené.

Observační studie a studie WHI (Women's Health Initiative) s konjugovanými koňskými estrogeny (CEE) a medroxyprogesteron acetátem (MPA) naznačují redukci morbiditu rakoviny tlustého střeva u postmenopauzálních žen užívajících HRT. Ve studiích WHI s CEE v monoterapii nebylo snížení tohoto rizika pozorováno. Není jisté, zda se tato zjištění týkají také ostatních HRT přípravků.

HRT přípravkem Climen mění profil lipidů. Snižuje celkový cholesterol a LDL-cholesterol a může zvyšovat hladinu HDL-cholesterolu a triglyceridů. Vzhledem k nedostatku androgenních vlastností nemá cyproteron acetát žádné nebo pouze velmi málo protichůdných účinků na metabolický účinek estrogeneru v přípravku Climen. Účinek přípravku Climen je zvláště vyjádřen u žen s významným aterogenním lipoproteinovým vzorcem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- Estradiol valerát

Absorpce

Estradiol valerát je rychle a úplně absorbován. Během absorpce a prvního průchodu játry je ester steroidu štěpen na estradiol a valerovou kyselinu. Současně podléhá estradiol dalšímu rozsáhlému metabolismu např. na estron, estriol a estron sulfát. Pouze asi 3 % estradiolu jsou po orálním podání estradiol valerátu biologicky dostupná. Biologická dostupnost estradiolu není ovlivněna potravou.

Distribuce

Maximální koncentrace estradiolu v séru – přibližně 30 pg/ml – je obvykle dosaženo za 4 – 9 hodin po požití tablety. Během 24 hodin po požití tablety klesají sérové koncentrace estradiolu na přibližně 15 pg/ml.

Estradiol se váže na albumin a na sex hormone binding globulin (SHBG). Volná frakce estradiolu v séru je asi 1 – 1,5 %, na SHBG vázaná frakce je v rozmezí 30 – 40 %.

Zřejmý distribuční objem estradiolu po jednorázovém intravenózním podání je asi 1 l/kg.

Biotransformace

Po rozštěpení esteru exogenně podaného estradiol valerátu sleduje metabolismus látky cestu biotransformace endogenního estradiolu. Estradiol je metabolizován především v játrech, ale také extrahepatálně, např. ve střevech, v ledvinách, kosterních svalech a v cílových orgánech. Tyto procesy zahrnují tvorbu estronu, estriolu, catecholestrogenů a sulfátových a glukuronidových konjugátů těchto sloučenin, které mají výrazně menší nebo vůbec žádnou estrogení aktivitu.

Eliminace

Úplná sérová clearance estradiolu po jednorázovém intravenózním podání ukazuje vysokou variabilitu v rozmezí 10 – 30 ml/min/kg. Určitá část estradiolových metabolitů je vylučována do žluče a podléhá enterohepatální cirkulaci. Konečné metabolity estradiolu jsou vylučovány převážně jako sulfáty a glukuronidy močí.

Rovnovážný stav

Ve srovnání s jednorázovou dávkou je pozorovaná sérová hladina estradiolu po opakovaném podání přibližně dvakrát vyšší. V průměru se hladina estradiolu pohybuje mezi 30 pg/ml (minimální hladina) a 60 pg/ml (maximální hladina). Estron, jako méně estrogení metabolit, dosahuje asi 8krát vyšších koncentrací v séru, estron sulfát dosahuje přibližně 150krát vyšších koncentrací. Po ukončení léčby přípravkem Climen lze očekávat pokles hladin estradiolu a estronu za 2 – 3 dny.

- Cyproteron acetát

Absorpce

Po orálním podání je cyproteron acetát rychle a úplně absorbován v širokém rozmezí dávek. Absolutní biologická dostupnost cyproteron acetátu po orálním podání je asi 88 % podané dávky.

Distribuce

Požítím 1 mg cyproteron acetátu se vytvoří maximální sérové hladiny asi 8 ng/ml za 1 - 2 hodiny po jednorázovém podání. Poté sérová hladina látky klesá ve dvou fázích vylučování charakterizovaných poločasem 0,8 hod a 2,3 dne.

Cyproteron acetát je takřka výlučně vázán na sérový albumin. Asi 3,5 - 4 % celkové koncentrace látky v séru není vázáno na proteiny. Vazba cyproteron acetátu na plasmatické bílkoviny je převážně nespecifická, protože pouze malá část je vázána na termolabilní proteiny (SHBG a CBG), což naznačuje, že změny hladiny SHBG neovlivňují farmakokinetiku cyproteron acetátu.

Biotransformace

Cyproteron acetát je metabolizován různými metabolickými cestami včetně hydroxylace a konjugace. Hlavním metabolitem v lidském séru je 15β-hydroxy derivát.

Eliminace

Celková clearance cyproteron acetátu ze séra je 3,6 ml/min/kg. Část dávky je vyloučena nezměněná žlučí. Většina je však vyloučena ve formě metabolitů močí a žlučí v poměru 3 : 7 s poločasem 1,9 dne. Metabolity jsou ze séra vylučovány obdobnou rychlostí (poločas 1,7 dne).

Rovnovážný stav

Vzhledem k dlouhému poločasu cyproteron acetátu v séru, lze očekávat akumulaci cyproteron acetátu v séru během jednoho léčebného cyklu 2 - 2,5krát.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

- Estradiol valerát

Profil toxicity estradiol valerátu je dobře znám. Neexistují žádné další předklinické údaje o bezpečnosti přípravku, které by mohly být významné pro předepisujícího lékaře a nejsou uvedeny v jiných částech tohoto textu.

- Cyproteron acetát

Systémová toxicita

Předklinické údaje cyproteron acetátu založené na konvenčních studiích toxicity po opakované dávce neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Genotoxicita a kancerogenita

Uznávané testy první linie na genotoxicitu prováděné s cyproteron acetátem poskytly negativní výsledek. Další testy však prokázaly schopnost cyproteron acetátu tvořit adukty DNA (zvýšená schopnost reparační aktivity DNA) v jaterních buňkách potkanů, opic a také v čerstvě izolovaných lidských hepatocytech. DNA adukty v hepatocytech psů byly extrémně nízké.

Tyto formace DNA aduktů vznikaly při systémové expozici, kterou lze očekávat i v doporučeném dávkovacím režimu pro cyproteron acetát. In vivo byla důsledkem léčby cyproteron acetátem zvýšená incidence fokálních, možná preneoplastických, jaterních lézí u samic potkanů, ve kterých byly alterovány celulární enzymy, a zvýšená mutační frekvence u transgenních potkanů nesoucích bakteriální gen jako cíl pro mutaci.

Klinické studie ani dobře vedené epidemiologické studie až dodnes neprokázaly zvýšenou incidenci hepatálních tumorů u člověka. Ani sledování tumorigenicity cyproteronacetátu u hlodavců neodhalilo žádné známky specifického tumorigenního potenciálu. Přesto je však třeba mít na paměti, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst některých hormon dependentních tkání a tumorů.

Embryotoxicita/teratogenita

Podávání vysokých dávek cyproteron acetátu během hormon sensitive diferenciální fáze pohlavních orgánů může způsobit známky feminizace mužských plodů. Sledování novorozenech chlapců, kteří byli in utero vystaveny cyproteron acetátu však žádné známky feminizace neprokázalo. Přesto je však těhotenství kontraindikací užívání přípravku Climen.

Obecně řečeno, na základě dostupných zjištění nejsou žádné námitky pro použití přípravku Climen u lidí za předpokladu, že je užíván podle pokynů pro danou indikaci a v doporučeném dávkování.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob
Povidon 25
Mastek
Magnesium-stearát
Sacharóza
Povidon 90
Makrogol 6 000
Uhličitan vápenatý
Upravený montánní vosk
Oxid titaničitý
Glycerol 85%
Žlutý oxid železitý
Červený oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu:

Al/PVC blistr, papírový kalendář, krabička

Obsah balení:

1 x 21 obalených tablet

3 x 21 obalených tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee 1

51373 Leverkusen

Německo

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

56/1096/93-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

3. 11. 1993 / 10.11.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

31.5.2017