

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

KLIMODIEN

2 mg/2 mg
obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje: Estradioli valeras 2,00 mg
Dienogestum 2,00 mg

Pomocné látky se známým účinkem
monohydrát laktózy
sacharóza
tekutá glukóza

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalené tablety světle růžové barvy, lesklé, čočkovitého tvaru.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční léčba (HRT) pro léčbu symptomů deficitu estrogenů u žen, které jsou nejméně 1 rok po menopauze a které mají dělohu.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Perorální podání.

Dávkování

Užívá se jedna obalená tableta denně. Jeden léčebný cyklus představuje 28 dní užívání. Léčba je kontinuální, to znamená, že užívání z dalšího balení pokračuje ihned bez přestávky.

Pacientky užívající HRT poprvé nebo pacientky, které přecházejí z jiného kontinuálního kombinovaného přípravku, mohou zahájit užívání přípravku Klimodien kdykoliv.

Pacientky přecházející ze sekvenční kombinované HRT by měly zahájit léčbu následující den po ukončení předchozího léčebného režimu.

Způsob podání

Perorální podání.

Obalené tablety se polykají celé s trochou tekutiny. Tablety by se měly užívat každý den přibližně ve stejnou dobu.

Pokud pacientka zapomene tabletu užít v obvyklou dobu, měla by tak učinit co nejdříve. Pokud od zapomenutí uběhlo více než 24 hodin, není třeba užít tabletu navíc. Pokud je léčba přerušena na delší dobu, může se dostavit krvácení.

Pro zahájení i pokračování léčby postmenopauzálních symptomů by měla být použita co nejnižší dávka a trvání léčby by mělo být co nejkratší (viz také bod 4.4.).

Další informace o použití u speciální populace

Pediatrická populace

Přípravek Klimodien není určen pro použití u dětí a dospívajících.

Starší osoby

Nejsou žádné údaje, které by naznačovaly potřebu upravit dávkování u starších pacientek. Použití u žen ve věku 65 let nebo starších viz bod 4.4.

Pacientky s poruchou funkce jater

Přípravek Klimodien nebyl cíleně studován u pacientek s poruchou funkce jater. Klimodien je u žen s vážným jaterním onemocněním kontraindikován (viz bod 4.3).

Pacientky s poruchou funkce ledvin

Přípravek Klimodien nebyl cíleně studován u pacientek s poruchou funkce ledvin. Dostupné údaje nenaznačují nutnost upravit dávkování u těchto pacientek.

4.3 Kontraindikace

- prokázaný karcinom prsu v současné době nebo v minulosti nebo podezření na něj;
- Prokázaný na estrogenech závislý maligní tumor, např. endometria, nebo podezření na něj;
- vaginální krvácení, jehož příčina není objasněna;
- neléčená endometriální hyperplázie;
- předchozí idiopatický nebo současný venózní tromboembolismus (hluboká žilní trombóza, pulmonální embolismus);
- aktivní nebo v nedávné době prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu);
- známá trombofilní porucha (např. deficeience proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4);
- existující jaterní onemocnění nebo toto onemocnění v anamnéze, dokud nedojde k úpravě jaterních funkcí;
- porfyrie;

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Tehotenství, kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Pro léčbu postmenopauzálních symptomů by mělo být užívání HRT zahájeno u symptomů, které nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech by mělo být pečlivě posouzeno riziko a prospěch léčby nejméně jedenkrát za rok a HRT by měla pokračovat, pouze pokud prospěch převažuje 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.

Lékařské vyšetření/sledování

Před zahájením nebo opakovaným zahájením HRT je třeba sepsat kompletní osobní a rodinnou anamnézu. Je třeba provést celkové vyšetření (včetně pánevních orgánů a prsů) s ohledem na kontraindikace a upozornění. Tato vyšetření je třeba pravidelně opakovat. Frekvence a povaha vyšetření musí být upravena pro pacientky individuálně. Ženy musí být poučeny, jaké změny prsní žlázy by měly hlásit lékaři nebo zdravotní sestře (viz karcinom prsu dále). Vyšetření včetně mamografie by měla být prováděna podle současně platných screeningových postupů, přizpůsobených klinickým potřebám jednotlivých pacientek.

Stavy vyžadující zvláštní dohled

Trpí-li pacientka některým ze stavů zmiňovaných dále nebo se u ní objevily v minulosti, případně se zhoršily během těhotenství nebo předchozí hormonální léčby, měla by být pečlivě sledována. Mělo by se počítat s tím, že tyto stavy se mohou vrátit nebo se zhoršit během léčby přípravkem Klimodien, obzvláště:

- Leiomyom, (děložní fibroidy) nebo endometrióza
- Rizikové faktory pro tromboembolické onemocnění nebo toto onemocnění v anamnéze (viz níže)
- Rizikové faktory pro estrogen dependentní tumory, např. první stupeň dědičnosti pro rakovinu prsu
- Hypertenze
- Jaterní poruchy (např. adenom)
- Diabetes mellitus s vaskulárním poškozením nebo bez něj
- Cholelithiáza
- Migréna nebo (závažné) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematodes
- Endometriální hyperplázie v anamnéze (viz níže)
- Epilepsie
- Astma
- Otoskleróza

Důvody pro okamžité vysazení léčby

Léčba musí být přerušena, pokud se objeví kontraindikace a v následujících situacích:

- žloutenka nebo zhoršení jaterních funkcí
- významný vzestup krevního tlaku
- nový výskyt bolestí hlavy migrenózního typu
- těhotenství

Endometriální hyperplázie a karcinom

U žen s intaktní dělohou je riziko endometriální hyperplázie a karcinomu zvýšeno v případě, že se estrogeny podávají samostatně delší dobu. Hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelů samotných estrogenů se pohybuje od dvojnásobku do dvanáctinásobku oproti ženám, které samotné estrogeny neužívají, a to v závislosti na délce doby podávání a dávce estrogenu (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 estrogenem a progestagenem u žen, které neprodělaly hysterektomii, předchází zvýšenému riziku, které souvisí s HRT obsahující samotný estrogen.

Krvácení z průniku a špinění se může objevit během prvních měsíců léčby. Pokud se krvácení z průniku nebo špinění objeví až za určitou dobu trvání léčby, nebo pokud pokračuje i po přerušení léčby, měla by být vyšetřena příčina, což může zahrnovat i endometriální biopsii k vyloučení endometriální malignity.

Karcinom prsu

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

Kombinovaná estrogen-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 estrogen-progestagenní HRT, které se projeví po přibližně 3 letech léčby (viz 4.8).

Léčba samotnými estrogeny

WHI studie neprokázala zvýšené riziko karcinomu prsu u žen po hysterektomii, které užívají HRT samotnými estrogeny. 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.

HRT, zvláště estrogen – progestagen kombinovaná léčba zvyšuje denzitu prsní tkáně při mamografickém zobrazení, což může v některých případech nepříznivě ovlivnit radiologickou detekci rakoviny prsu.

Karcinom ovarii

Karcinom ovarii je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarii 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).

Venózní tromboembolismus (VTE)

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 erythematosus (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 koronárních artérií (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.

Léčba samotným estrogenem

Randomizovaná kontrolní data nenalezla zvýšené riziko CAD u žen po hysterektomii, které užívají léčbu samotnými estrogeny.

Ischemická mozková příhoda

Léčba kombinací estrogen-progestagen a samotným estrogenem je spojována až s 1,5násobným zvýšením rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s dobou uplynulou 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).

Další onemocnění

Estrogeny mohou zvyšovat retenci tekutin, proto musí být pacientky se srdeční poruchou nebo s poruchou funkce ledvin pečlivě sledovány. Pacientky s terminální insuficiencí ledvin musí být obzvláště sledovány, protože se očekává zvýšení hladiny cirkulujících léčivých látek obsažených v přípravku Klimodien.

Ženy s již dříve prokázanou hypertriglyceridémií by měly být během estrogenové nebo hormonální substituční léčby pečlivě sledovány, protože byly zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení plasmatických triglyceridů během léčby estrogeny, které vedly ke vzniku pankreatitidy.

Estrogeny zvyšují globulin vážící thyroxin (thyroid binding globulin –TBG), to vede ke zvýšení množství hormonu štítné žlázy v cirkulaci, což lze měřit na proteiny vázaným jódem (PBI), stanovením T4 (sloupcovou analýzou nebo radioimunoanalýzou) nebo T3 (radioimunoanalýzou). Vychytávání T3 je sníženo, vzhledem ke zvýšenému TBG. Koncentrace volného T4 a T3 nejsou ovlivněny. Ostatní vazebné proteiny v séru mohou být zvýšené, např. kortikoidy vážící protein (CBG), pohlavní hormony vážící protein (SHBG),

což vede ke zvýšené cirkulaci kortikosteroidů nebo pohlavních hormonů. Koncentrace volných hormonů nebo aktivních hormonů jsou nezměněny. Ostatní plasmatické proteiny mohou být zvýšené (angiotensinogen/renin, alfa-1-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.

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

Přípravek Klimodien obsahuje laktózu, sacharózu a tekutou glukózu. U pacientek se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, nedostatkem laktázy nebo glukosogalaktosovou malabsorpcí, které jsou na bezlaktosové dietě, musí být toto množství bráno v úvahu.

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 Klimodien

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.

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 “Další onemocnění”.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klimodien není indikován během těhotenství.

Pokud by došlo k otěhotnění během léčby přípravkem Klimodien, přípravek musí být okamžitě vysazen.

Pro dienogest nejsou k dispozici údaje o exponovaných těhotenstvích.

Studie na zvířatech neprokázaly reprodukční toxicitu (viz 5.3). Možné riziko pro člověka není známo. Výsledky epidemiologických studií týkajících se neúmyslné expozice plodu kombinacím estrogenů s progestageny neprokázaly teratogenní ani fetotoxický účinek.

Kojení

Klimodien není indikován během kojení.

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 Klimodien pozorován.

4.8 Nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky spojené s užíváním hormonální substituční léčby jsou uvedeny také v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky z klinických studií, ve kterých 1834 žen užívalo Klimodien nejméně 6 cyklů, byly: krvácení z průniku (24 %) a napětí/bolest v prsou (13%).

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA v. 8.0	Časté nežádoucí účinky ≥1/100 až < 1/10	Méně časté nežádoucí účinky ≥ 1/1000 až, < 1/100	Vzácné nežádoucí účinky ≥ 1/10000 až < 1/1000
Nervový systém	Bolest hlavy, migréna, závrat'/únavu, úzkost, depresivní nálady	Nespavost, nervozita	Deprese, poruchy vidění
Kardiovaskulární systém	Hypertenze/zhoršení hypertenze	Tromboflebitida, venózní trombóza, bolestivost žil, bolest nohou	Palpitace
Gastrointestinální systém	Nevolnost, bolest břicha, průjem, zvýšení gamma GT	Zácpa, nadýmání, gastritida	Dyspepsie, změny hodnot jaterních enzymů
Kůže a adnexa		Nadměrné pocení, exantém, ekzém, akneformní dermatitida, vypadávání vlasů	
Reprodukční systém a prsa	Zesílení endometria, vulvovaginitida	Změny vaginální sekrece, fibrocystické onemocnění prsou	Zvětšení děložních myomů, mykotické infekce
Tělo jako celek	Návaly horka	Reakce přecitlivělosti	
Různé	Změny tělesné hmotnosti, soor	Edémy nohou, změny krevních lipidů, zvýšení hladiny cukru v krvi, změny libida, svalové křeče, anémie	Zvýšení chuti k jídlu

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)

CEE – konjugovaný koňský estrogen; MPA – medroxyprogesteron acetát

*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 (95%CI)
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 uváděné v souvislosti s estrogen/progestagenovou léčbou:

- Onemocnění žlučníku.
- Poruchy kůže a podkoží: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, 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 ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Studie akutní toxicity ukazují, že dojde-li omylem k požití dávky několikanásobně vyšší, než je dávka terapeutická, není třeba se obávat rizika akutní toxicity. Předávkování může vyvolat nevolnost, zvracení a u některých žen může dojít ke krvácení z vysazení. Specifické antidotum neexistuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormony, ATC kód: GO3F A

Estradiol valerát: aktivní složka, syntetický 17 β -estradiol je chemicky i biologicky identický s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje úbytek tvorby estrogenů u menopauzálních žen a zmírňuje menopauzální symptomy.

Dienogest: je derivát nortestosteronu, který má in vitro afinitu k progestinovým receptorům 10 – 30 krát nižší ve srovnání s jinými syntetickými progestageny. Údaje in vivo u zvířat demonstrovaly silnou progestagenní aktivitu. Dienogest nemá in vivo významnou androgenní, mineralokortikoidní a glukokortikoidní aktivitu.

Protože estrogény podporují růst endometria, podávání samotných estrogenů zvyšuje riziko endometriální hyperplázie a karcinomu. Přidání progestagenu ženám, které mají dělohu, snižuje, ale neodstraňuje estrogény navozené riziko endometriální hyperplázie.

Informace z klinických studií:

- Zmírnění menopauzálních symptomů bylo dosaženo během několika prvních týdnů léčby
- Amenorea byla pozorována u 83-86% žen během 10-12 měsíců léčby.
- Krvácení z průniku a/nebo špinění se objevilo u 28-33% žen během prvních 3 měsíců léčby a u 14-17% během 10-12 měsíců léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Estradiol valerát

Absorpce

Po perorálním podání je estradiol valerát kompletně absorbován. Štěpení na estradiol a valerovou kyselinu probíhá během absorpce ve střešní mukóze a během prvního průchodu játry. Maximálních sérových koncentrací 31 pg/ml je dosaženo přibližně 6 hodin po jednorázovém podání Klimodienu 2 mg/2 mg.

Distribuce

Estradiol se nespecificky váže na sérový albumin a na SHBG. Pouze okolo 1 - 2 % cirkulujícího estradiolu je přítomno jako volný steroid, 40 – 45 % je vázáno na SHBG. Zjevný distribuční objem estradiolu po jednorázovém intravenózním podání je přibližně 1 l/kg.

Biotransformace

Štěpení na estradiol a valerovou kyselinu dává vznik přirozenému estradiolu a jeho metabolitům estronu a estriolu. Valerová kyselina podléhá velmi rychlému metabolismu. Po perorálním podání asi 3-6 % dávky je přímo biologicky dostupné jako estradiol.

Eliminace

Plasmatický poločas cirkulujícího estradiolu je asi 90 minut. Po perorálním podání je však situace odlišná. Kvůli velkému cirkulujícímu množství estrogen sulfátů a glukuronidů na straně jedné a enterohepatální recirkulaci na straně druhé, představuje terminální poločas estradiolu po perorálním podání složený parametr, který závisí na všech těchto procesech a pohybuje se v rozsahu 13 až 20 hodin.

Jeho metabolity jsou vylučovány především močí, jen asi 10% je vylučováno stolicí.

Podmínky ustáleného stavu

Po denním užívání se sérové hladiny zvýší 2-3krát a dosáhnou rovnovážného stavu po 4-7 dnech léčby. Nejnižší, maximální a průměrná koncentrace estradiolu v séru v ustáleném stavu je 39 pg/ml, 105 pg/ml a 61 pg/ml. Farmakokinetika estradiolu je ovlivněna hladinami SHBG.

Dienogest

Absorpce

Po perorálním podání se dienogest rychle a téměř úplně vstřebává. Maximální sérové koncentrace 49 ng/ml je dosaženo přibližně za 1,5 hodiny po perorálním podání tablety přípravku Klimodien. Biologická dostupnost je přibližně 91 %. Farmakokinetika dienogestu je dávkově porporcionální v rozsahu dávky 1 až 8 mg.

Distribuce

Dienogest se váže na sérový albumin a neváže se na specifické transportní proteiny SHBG (sex hormone binding globulin) a CBG (corticoid binding globulin). 10 % celkové sérové koncentrace je přítomno jako volný steroid, 90% je nespecificky vázáno na albumin. Zjevný distribuční objem dienogestu (V_d/F) je u postmenopauzálních žen 51 l.

Biotransformace

Dienogest se téměř kompletně metabolizuje známými cestami metabolismu steroidů (hydroxylace, konjugace), převážně CYP3A4. Farmakologicky neaktivní metabolity se vylučují velmi rychle tak, že v plazmě je nezměněný dienogest dominující frakcí a asi 50%

odpovídá od dienogestu odvozeným sloučeninám. Celková clearance po intravenózním podání ³H-dienogestu byla vypočítána jako 5,1 l/h.

Eliminace

Terminální poločas dienogestu je u postmenopauzálních žen přibližně 10,5 hodiny po požití přípravku Klimodien. Dienogest je vylučován ve formě metabolitů močí a stolicí v poměru 3:1 po perorálním podání 0,1 mg/kg. Poločas vylučování metabolitů močí je 14 hodin. Po perorálním podání je přibližně 86 % dávky eliminováno během 6 dnů a podstatná část během prvních 24 hodin převážně močí.

Podmínky ustáleného stavu

Po denním užívání se sérové hladiny zvýší 1,3krát a dosáhnou rovnovážného stavu po 3-4 dnech léčby. Farmakokinetika dienogestu po opakovaném podání přípravku Klimodien může být odvozena od farmakokinetiky jedné dávky. Nejnižší, maximální a průměrná koncentrace dienogestu v séru v ustáleném stavu je 10 ng/ml, 63 ng/ml a 25 ng/ml. Farmakokinetika dienogestu není ovlivněna hladinami SHBG.

Farmakokinetické údaje přípravku Klimodien u pacientek s poškozením ledvin nebo jater nejsou k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Estradiol valerát: toxikologický profil estradiolu je dobře znám. Všechny údaje s klinickou relevancí pro předepisujícího již byly zmíněny v jiných částech SPC.

Dienogest: předklinické údaje založené na konvenčních studiích farmakologické bezpečnosti, jednorázové toxicity, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, reprodukční toxicity a karcinogenního potenciálu neodhalily žádné specifické riziko pro člověka. Předklinické údaje neodhalily žádné specifické nebezpečí pro člověka vedle těch, která byla zahrnuta do jiných částí SPC.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Kukuřičný škrob
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Povidon
Magnesium-stearát

Sacharóza
Tekutá glukóza
Uhličitan vápenatý
Povidon 25
Makrogol 35000
Karnaubský vosk
Oxid titaničitý

Červený oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Žádné inkompatibility nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, kartonové pouzdro, krabička

Velikost balení

1 x 28 obalených tablet

3 x 28 obalených tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nejsou nutná žádná zvláštní opatření.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG,
Kaiser-Wilhelm-Allee 1,
51373 Leverkusen,

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/204/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

13. 6. 2001/ 15. 11. 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 6. 2017