

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

KLIMONORM

Obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každé balení obsahuje 21 obalených tablet (9 žlutých a 12 hnědých)

Žlutá obalená tableta obsahuje: Estradioli valeras 2,00 mg

Hnědá obalená tableta obsahuje: Estradioli valeras 2,00 mg

Levonorgestrelum 0,15 mg

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy, sacharóza, tekutá glukóza

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalené tablety

Žluté a hnědé kulaté, lesklé obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční léčba (HRT) symptomů z nedostatku estrogenů u žen, které jsou nejméně 6 měsíců po poslední menstruaci.

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

Zkušenosti s léčbou žen starších než 65 let jsou omezené.

4.2 Dávkování a způsob podání

Klimonorm je přípravek určený k cyklické hormonální substituční terapii k perorálnímu podání.

Dávkování

Po dobu 21 dnů se denně užívá jedna obalená tableta.

Způsob podání

Čísla a šipky vytištěné na zadní straně blistru umožňují kontrolu správného pořadí užívaných obalených tablet.

První žlutá tableta musí být užitá z políčka označeného číslem 1. Užívání dále pokračuje ve směru šipek. Po 9 žlutých tabletách následuje 12 hnědých tablet. Po využívání všech tablet během třítydenního cyklu, následuje sedmidenní přestávka bez užívání tablet, během níž se pravděpodobně dostaví krvácení podobné menstruačnímu.

Po sedmidenním intervalu pokračuje užívání z dalšího balení bez ohledu na to, zda případné krvácení již skončilo. Užívání tablet po přestávce začíná vždy ve stejný den v týdnu, kdy byla užitá první tableta.

Jak začít užívat Klimonorm

- Nepředcházela-li léčba HRT

Pokud pacientka ještě menstruuje (v premenopauze), první tableta Klimonormu se užívá pátý den menstruace.

Pokud pacientka již nemenstruuje nebo má-li mezi spontánními menstruacemi dlouhé intervaly, může začít s léčbou kdykoliv. Před léčbou musí být vyloučeno těhotenství.

- Přechází-li pacientka z jiné HRT léčby

Ženy, které přecházejí z kontinuálních kombinovaných HRT přípravků, mohou začít s léčbou následující den po dokončení předchozího režimu.

Pacientky přecházející z cyklického HRT režimu by měly začít s léčbou den po ukončení intervalu bez léčby.

Tablety se užívají celé. Aby se zabránilo případné nevolnosti, je nejlépe užívat je večer. Tablety se mají užívat ve stejnou denní dobu.

Délka léčby musí být stanovena individuálně.

Při úvodní i pokračovací léčbě postmenopauzálních symptomů by měla být volena co nejnižší účinná dávka a délka léčby by měla být co nejkratší (viz také bod 4.4).

Starší pacientky

Nejsou žádná speciální doporučení týkající se dávkování u starších pacientek.

Pediatrická populace

Přípravek není určen pro děti.

Vynechání tablety

Pokud dojde k vynechání tablety, měla by být užitá v průběhu následujících 12 hodin od doby, kdy se tablety obvykle užívají, jinak musí být vyřazena a další tableta se užije následující den v obvyklou dobu. Dojde-li k vynechání tablety, zvyšuje se pravděpodobnost krvácení z průniku nebo špinění.

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;
- Krvácení z genitálu, jehož příčina není objasněna;
- Neléčená endometriální hyperplázie;
- Předchozí idiopatický nebo současný venózní tromboembolismus (hluboká žilní trombóza, pulmonální embolismus);

- Známá trombofilní porucha (např. deficeence proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4);
- Aktivní nebo v nedávné době prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu);
- Existující jaterní onemocnění nebo toto onemocnění v anamnéze, dokud nedojde k úpravě jaterních funkcí;
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Porfyrie;

Těhotenství a kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro léčbu postmenopauzálních symptomů má být užívání HRT zahájeno pouze 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). 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 Klimonorm, 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. jaterní 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
- Otokleróza

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

Riziko endometriální hyperplázie a karcinomu u žen s intaktní dělohou je zvýšeno, jestliže se dlouhodobě podávají samotné estrogenu (viz bod 4.8). Hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelů samotných estrogenů se pohybuje od dvojnásobku do dvanáctinásobku oproti ženám, které samotné estrogenu 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 hysterektomií, 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-progestagení HRT, které se projeví po přibližně 3 letech léčby (viz 4.8).

Léčba samotnými estrogenu

WHI studie neprokázala zvýšené riziko karcinomu prsu u žen po hysterektomií, které užívají HRT samotnými estrogenu. 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 prsní tkáně při mamografickém zobrazení, což může v některých případech nepříznivě ovlivnit radiologickou detekci rakoviny 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 hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

Venózní 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 patientek 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 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.

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).

Poruchy jater

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

Onemocnění žlučníku

U postmenopauzálních žen, které se léčí terapií estrogeny, je zvýšené riziko onemocnění žlučníku.

Další okolnosti

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 Klimonorm.

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

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.

Vliv na klinicko-chemické hodnoty

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 volných hormonů 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).

Příležitostně se může objevit chloasma, zejména u žen s chloasma gravidarum v anamnéze. Tyto ženy by se měly vyhnout slunečnímu nebo ultrafialovému záření.

U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogeny exacerbovat symptomy angioedému.

Přípravek Klimonorm obsahuje laktózu, sacharózu, glukózu. 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 přípravek Klimonorm

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.

Vlivem na glukózovou toleranci (je snížena) a odpověď na inzulín může dojít ke změně potřebné dávky orálních antidiabetik nebo inzulínu.

Jiné formy interakce

Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických 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

Klimonorm nelze užívat během těhotenství. Pokud dojde k otěhotnění během užívání Klimonormu, léčba musí být okamžitě přerušena.

Údaje z omezeného počtu exponovaných těhotenství nenaznačují nežádoucí účinky levonorgestrelu na plod.

Do této doby známé údaje většiny epidemiologických studií nenaznačují teratogenní nebo toxický účinek na plod při neúmyslné expozici plodu estrogen-progestagenové kombinaci.

Kojení

Klimonorm není indikován 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 Klimonorm pozorován.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulka uvedená níže vyjmenovává nežádoucí účinky, hlášené během klinických studií, které by mohly být spojeny s užíváním Klimonormu. Jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů.

Orgánový systém	Frekvence nežádoucího účinku	
	Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	migréna poruchy paměti depresivní nálady závrať
Srdeční poruchy	hypertenze	tachykardie varikóza hemoroidy
Gastrointestinální poruchy		nauzea flatulence bolesti břicha zácpa dyspeptické potíže
Poruchy kůže a podkoží		akné pruritus
Poruchy reprodukčního systému a prsu	benigní mastopathie	intermenstruační krvácení napětí / bolest prsů mastitida vaginitida vaginální výtok ztluštění endometria cystická hyperplázie endometria
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		infekce dýchacích cest
Poruchy oka		zrakové poruchy
Poruchy jater a		cholangitida

žlučových cest		cholecystitida poruchy jaterních enzymů bilirubinémie
Celkové poruchy	návaly horka	hypersenzitivní reakce asténie
Různé		vzestup krevního cukru změny krevních lipidů edémy změny tělesné hmotnosti anémie bolesti v pánevní oblasti uzlíky ve štítné žláze

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) *3
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 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 4.4)
- Tumory jater
- U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogeny 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: <http://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

Indikační skupina – léky s hormonální aktivitou
ATC kód: G03FB09

Estradiol valerát

Aktivní látka estradiol valerát, prekurzor syntetického 17 β -estradiolu, je chemicky i biologicky identický s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje úbytek tvorby estrogenů u menopauzálních žen a zmírňuje menopauzální symptomy.

Estrogeny brání ztrátě kostní hmoty po menopauze či ovariektomii.

Levonorgestrel

Aktivní látka levonorgestrel je syntetický progestagen. Protože estrogeny podporují růst endometria, léčby samotnými estrogeny zvyšuje riziko hyperplázie nebo rakoviny endometria. Přidání progestagenu levonorgestrelu výrazně snižuje toto zvýšené riziko endometriální hyperplázie u žen s intaktní dělohou.

Složení a sekvenční režim přípravku Klimonorm, zahrnující 9 dní monofázickou estrogenovou léčbu, 12 dní estrogen-progestagenovou kombinaci a 7denní interval bez léčby, stabilizuje u žen, které mají dělohu, menstruační cyklus za předpokladu, že je užíván pravidelně.

Během užívání přípravku Klimonorm není inhibována ovulace a endogenní tvorba hormonů je téměř neovlivněna. Přípravek může být použit u mladších žen k rozvoji a regulaci cyklu, a stejně tak u perimenopauzálních žen k léčbě nepravidelného děložního krvácení.

Informace z klinických studií

Úleva od symptomů nedostatku estrogenů a mechanismus krvácení

- Během klimakteria snížení a nakonec ztráta sekrece ovariálního estradiolu může mít za následek nestabilitu termoregulace způsobující návaly horka, spojené s poruchou spánku a nadměrným pocením, urogenitální atrofií s příznaky jako je suchost pochvy, dyspareunie a močová inkontinence. Méně specifické, ale často zmiňované jako součást klimakterického syndromu jsou příznaky anginy pectoris, palpitace, podrážděnost, nervozita, nedostatek energie a schopnosti koncentrace, zapomnětlivost, ztráta libida a bolest kloubů a svalů. HRT ulevuje od mnohých z těchto příznaků nedostatku estradiolu u menopauzálních žen.
- HRT má pozitivní účinek na množství kožního kolagenu a tloušťky kůže a může zpomalit proces tvorby vrásek.
- Úlevy od menopauzálních symptomů bylo dosaženo během několika prvních týdnů léčby.
- Přidáním progestagenu k estrogenovému režimu HRT po dobu nejméně 10 dní v cyklu, tak jako je v přípravku Klimonorm redukuje u žen s intaktní dělohou riziko endometriální hyperplázie a riziko adenokarcinomu.

Prevence osteoporózy

- Deficience estrogenu v menopauze je spojena se zvýšením kostního obrátu a poklesem kostní hmoty.
- Preventivní účinek estrogenů na kostní minerální denzitu je závislý na dávce a byl pro Klíane prokázán v řadě klinických studií. V navazujících pozorováních trvajících více než 10 let byl prokázán nárůst kostní denzity 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 klinické studie WHI s konjugovanými koňskými estrogény (CEE) a medroxyprogesteron acetátem (MPA) naznačují redukci morbidity 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Estradiol valerát

Absorpce

Po orálním podání je estradiol valerát kompletně absorbován ze zažívacího traktu.

Distribuce

Po orálním podání estradiol valerátu je dosaženo maximální plasmatických hladin za 2 až 4 hodiny. Po orálním podání 2 mg estradiolu, je jeho maximální hladina vyšší než 100 pg/ml. Průměrný plasmatický poločas je okolo 1 hodiny. Estradiol je z části vázán na plasmatické proteiny.

Metabolismus

Orálně podaný estradiol je při prvním průchodu játry (first-pass effect) je z 90% metabolizován, převážně na estron, estron sulfát a estriol, a dále na volné a methylované katechol estrogény. Metabolismus probíhá převážně v játrech, ale také v jiných tkáních.

Eliminace

Estradiol a jeho metabolity (estron a estriol) jsou vylučovány především močí během 48 hodin jako konjugáty s kyselinou sírovou a glukuronovou, spolu s malým množstvím nezměněného estradiolu. Zbylá část eliminace se děje stolicí.

Levonorgestrel

Absorpce

Po orálním podání je levonorgestrel rychle a kompletně absorbován ze zažívacího traktu.

Distribuce

Po orálním podání je maximální sérové koncentrace dosaženo za 1 až 2 hodiny po požití. Stanovený poločas byl 2 hodiny během distribuční fáze a 10 až 24 hodin během eliminační fáze. 93 až 95 % levonorgestrelu je vázáno na plasmatický albumin a specificky na SHBG.

Metabolismus

Pro levonorgestrel nebyl zjištěn „first-pass“ effect.

Eliminace

Plasmatická clearance je 106 ml/h/kg.

Levonorgestrel je vylučován ve formě redukováných a/nebo hydroxylovaných metabolitů, konjugován je především s kyselinou glukuronovou a sírovou. Vylučování probíhá přibližně stejným dílem močí a stolicí.

Malé množství levonorgestrelu prochází do mateřského mléka

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dlouhodobé studie toxicity na experimentálních zvířatech neprokázaly známky typické orgánové toxicity. Zvýšená hormonální stimulace estradiol valerátem a levonorgestrem může indukovat mnohočetné změny, zvláště na reprodukčních orgánech zvířat samičího pohlaví.

Podle známých údajů o estradiolu a levonorgestrelu, by Klimonorm v podmínkách klinického používání neměl představovat mutagenní nebo genotoxické riziko.

V dlouhodobých experimentálních studiích se steroidy jako estradiol a levonorgestrel, může vést jejich podávání ve vysokých dávkách ke zvýšení frekvence tumorů, například rakoviny prsní žlázy a adenom hypofýzy. Obecně lze říci, že pohlavní hormony a jiné látky účinkující stejným způsobem, mohou stimulovat růst hormon-dependentních tkání a tumorů.

Nebyly získány zkušenosti s používáním kombinace levonorgestrel a estradiol u těhotných a kojících žen.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žluté obalené tablety

Monohydrát laktózy, sacharóza, tekutá glukóza, želatina, bramborový škrob, mastek, magnesium-stearát, lehký zásaditý uhličitan hořečnatý, uhličitan vápenatý, povidon 25, makrogol 35000, karnaubský vosk, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý

Hnědé obalené tablety:

Monohydrát laktózy, sacharóza, tekutá glukóza, želatina, bramborový škrob, mastek, magnesium-stearát, lehký zásaditý uhličitan hořečnatý, uhličitan vápenatý, povidon 25, makrogol 35000, karnaubský vosk, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý, hnědý oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistr, 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

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/052/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

7. 4. 1992 /12.11.2014

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

26. 7. 2017