

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

KLIMONORM

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Žluté a hnědé kulaté, lesklé obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Hormonální substituční léčba (HRT) symptomů z nedostatku estrogenů v perimenopauze, postmenopauze a po ovariektomii.
- Prevence osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem vzniku zlomenin, které netolerují nebo mají kontraindikované jiné léčivé přípravky používané pro prevenci osteoporózy.

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.

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 třítýdenního 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.

Děti

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)
- 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
- Známá přecitlivělost na léčivou látku nebo některou z pomocných látek
- Porfyrie

- Vrozená intolerance fruktózy, intolerance galaktózy, deficience laktázy, glukózo-galaktózová malabsorpce, insuficience sacharózo-izomaltázy

4.4 Zvláštní upozornění a 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.

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. 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 Klimonormem, 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 erythematoses
- 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

Riziko endometriální hyperplázie a karcinomu je zvýšeno, jestliže se dlouhodobě podávají samotné estrogeny (viz bod 4.8). Přidání progestagenu ženám, které mají dělohu po dobu nejméně 12 dní v cyklu, toto riziko výrazně snižuje.

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.

Rakovina prsu

Randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie Women's Health Initiative (WHI) a epidemiologické studie, včetně Million Women Study (MWS), uvádějí zvýšené riziko rakoviny prsu pro ženy užívající jako HRT estrogény, estrogen-progestagenové kombinace nebo tibolon po dobu několika let (viz bod 4.8) Pro všechny typy HRT je zvýšené riziko zjevné za několik let užívání a zvyšuje se s délkou užívání, ale během několika let (většinou pěti) po ukončení léčby se vrací k normálním hodnotám.

Ve studii MWS bylo relativní riziko rakoviny prsu u kombinací s konjugovanými koňskými estrogény (CEE) nebo s estradiolem vyšší, jestliže byl přidán progestagen, sekvenčně nebo kontinuálně, bez ohledu na typ progestagenu. Nebyl prokázán rozdíl v riziku mezi různými cestami podání.

Ve studii WHI byly kontinuální kombinované přípravky obsahující konjugované koňské estrogény a medroxyprogesteron acetát (CEE + MPA) spojeny s výskytem karcinomů prsu, které byly mírně větších velikostí a s častějším výskytem metastáz v místních lymfatických uzlinách v porovnání s placebem.

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

Venózní tromboembolismus

Hormonální substituční léčba je spojena se zvýšením relativního rizika rozvoje venózního tromboembolismu (VTE), to je hluboká venózní trombóza nebo plicní embolie. Jedna randomizovaná placebem kontrolovaná studie a epidemiologické studie našly pro uživatelky 2 až 3krát zvýšené riziko ve srovnání s ženami bez léčby. Pro ženy bez HRT je odhadnuto, že množství případů VTE, ke kterým dojde během pětiletého období, je okolo 3 případů na 1000 žen ve věku 50 – 59 let a 8 případů na 1000 žen ve věku 60 – 69 let. Odhaduje se, že pro zdravé ženy, které užívají HRT 5 let, je množství případů, které se vyskytnou navíc během pěti let, mezi 2 až 6 (přesnější odhad =4) na 1000 žen ve věku 50 – 59 let a mezi 5 až 15 případy (přesnější=9) na 1000 žen ve věku 60 – 69 let. Výskyt těchto příhod je pravděpodobnější během prvního roku užívání HRT než později.

Mezi obecně uznávané rizikové faktory pro VTE patří výskyt v osobní anamnéze nebo rodinné anamnéze, výrazná obezita ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), a systémový lupus erythematosus (SLE). Není jednotný názor na možný vliv varikózních žil na vznik VTE.

Pacientky s VTE v anamnéze nebo s trombofilickými stavy mají zvýšené riziko VTE. HRT může přispívat k tomuto riziku. Významný výskyt tromboembolických stavů nebo opakovaných spontánních potratů v osobní nebo rodinné anamnéze, by měl být vyšetřen k vyloučení trombofilické predispozice. Pokud není provedeno podrobné vyšetření trombofilických faktorů nebo pokud není zahájena antikoagulační léčba, je třeba považovat HRT za kontraindikovanou. Ženy, které již užívají antikoagulační léčbu, vyžadují pečlivé posouzení poměru prospěch/riziko užívání HRT.

Riziko VTE může být přechodně zvýšeno déletrvajícím imobilizací, velkým traumatem nebo velkým chirurgickým výkonem. Jako u všech pacientů po operaci, je třeba svědomitě věnovat pozornost profylaktickým opatřením k zabránění vzniku pooperační VTE. Očekává-li se déletrvajícím imobilizace po operaci, zvláště po břišních operacích a ortopedických operacích dolních končetin, je třeba předem zvážit přechodné vysazení HRT 4 až 6 týdnů před zákrokem. Léčba by měla být znovu zahájena až když je pacientka opět zcela mobilní.

Pokud dojde k rozvoji VTE po úvodní léčbě, lék musí být vysazen. Pacientky musí být poučeny, že mají okamžitě kontaktovat lékaře, pokud zjistí možné příznaky tromboembolie (např. bolestivý otok dolní končetiny, náhlá bolest na hrudi, dušnost).

Onemocnění koronárních artérií (CAD)

Randomizované kontrolované studie neposkytly důkaz o prospěchu kombinovaných konjugovaných estrogenů a medroxyprogesteron acetátu (MPA) na kardiovaskulární systém. Dvě rozsáhlé klinické studie (WHI a HERS – to je Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) prokázaly možné zvýšení rizika kardiovaskulární morbidity během prvního roku užívání a žádný celkový prospěch. Pro jiné HRT přípravky existují pouze omezené údaje z randomizovaných kontrolovaných studií zkoumajících účinky na kardiovaskulární morbiditu nebo mortalitu. Proto není jisté, zda lze tyto nalezené údaje rozšířit i na ostatní HRT přípravky.

Mozková příhoda

Jedna rozsáhlá randomizovaná studie (WHI studie) našla, jako vedlejší nálezy, zvýšené riziko ischemické mozkové příhody u zdravých žen během léčby kontinuálními kombinovanými konjugovanými estrogeny a MPA. Pro ženy neužívající HRT je odhadnuto, že počet případů mozkové příhody, které se objeví během pětiletého období, je okolo 3 případů na 1000 žen ve věku 50 – 59 let a 11 případů na 1000 žen ve věku 60 – 69 let. Odhaduje se, že pro ženy, které užívají konjugované estrogény a MPA 5 let, je množství případů, které se vyskytnou navíc během pěti let, mezi 0 až 3 (přesnější odhad =1) na 1000 žen ve věku 50 – 59 let a mezi 1 až 9 případy (přesněji =4) na 1000 žen ve věku 60 – 69 let. Není známo, zda lze toto zvýšené riziko rozšířit i na ostatní HRT přípravky.

Karcinom ovarií

V některých epidemiologických studiích je dlouhodobé (nejméně 5-10 let) užívání HRT přípravků obsahujících pouze estrogény u žen po hysterektomii spojováno se zvýšeným rizikem karcinomu ovarií. Není jisté, zda dlouhodobé užívání kombinovaných HRT přípravků představuje odlišné riziko než užívání přípravků obsahujících pouze estrogény.

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 nitrobřišnímu krvácení. Jestliže se objeví silné bolesti v nadbříšku, 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 estrogény, je zvýšené riziko onemocnění žlučníku.

Další okolnosti

Estrogény 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 Klimonormu.

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 estrogény, které vedly ke vzniku pankreatitidy.

Neexistuje přesvědčivý důkaz o zlepšení kognitivní funkce. Ze studie WHI vyplynul určitý důkaz o zvýšeném riziku pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinované koňské estrogény a MPA až po 65 roku věku. Není známo, zda lze nálezy aplikovat také na mladší postmenopauzální ženy nebo na jiné HRT přípravky.

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).

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým deficitem laktázy nebo malabsorbci glukózy nebo galaktózy by tento přípravek neměly užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus estrogenů může být zvýšen současným užíváním látek, které indukují tvorbu léky-metabolizujících enzymů, zvláště enzymů cytochromu P450 jako např. některá antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a antiinfekční přípravky (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir a nelfinavir, ačkoliv jsou známy jako silné inhibitory, užívají-li se současně se steroidními hormony, vykazují indukční vlastnosti.

Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a progestagenů.

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést ke sníženému účinku a ke změnám v obvyklém způsobu krvácení.

Estrogeny mohou zvyšovat účinek imipraminu i jeho vedlejší účinky.

Účinek antibiotik např. ampicilinu a tetracyklinu na střevní bakterie může, stejně jako živočišné uhlí, snížit plasmatickou hladinu hormonů, účinek Klimonormu tak může být snížen. V této souvislosti byl popsán zvýšený výskyt krvácení z průniku.

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

Estrogeny mohou ovlivňovat výsledky některých laboratorních vyšetření, jako například při vyšetření funkce štítné žlázy nebo glukózové tolerance (viz 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

4.6 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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyl hlášen žádný nežádoucí účinek na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

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 žlučových cest		cholangitida cholecystitida poruchy jaterních enzymů bilirubinémie
Celkové poruchy	návaly horka	hypersenzitivní reakce asténie
Různé		vzestup krevního cukru změny krevních lipidů edémy změny telesné hmotnosti anémie

		bolesti v pánevní oblasti uzlíky ve štítné žláze
--	--	---

Rakovina prsu

Nálezy velkého množství epidemiologických studií a jedné randomizované placebem kontrolované klinické studie Women's Health Initiative (WHI) ukazují, že celkové riziko rakoviny prsu u současných nebo nedávných uživatelů se zvyšuje s délkou HRT.

Pro HRT obsahující pouze estrogen, se odhaduje relativní riziko (RR) z reanalýz původních dat 51 epidemiologických studií (ve kterých bylo procento HRT obsahujících pouze estrogen > 80%) na 1,35 (95%CI 1,21-1,49) a z epidemiologické studie Million Women Study (MWS) je odhad podobný – 1,30 (95%CI 1,21-1,40).

Pro estrogen + progestagen kombinované přípravky HRT uváděly některé epidemiologické studie vyšší celkové riziko rakoviny prsu než pro přípravky obsahující pouze estrogen.

Studie MWS uvedla, ve srovnání s ženami, které nikdy neužívaly HRT, že estrogen-progestagen kombinovaná HRT je spojena s vyšším rizikem rakoviny prsu (RR=2,0, 95%CI 1,88-2,12) než užívání estrogenů samotných (RR=1,30, 95%CI 1,21-1,40) nebo užívání tibolonu (RR=1,45, 95%CI 1,25-1,68).

WHI studie uvedla odhadované riziko 1,24 (95%CI 1,01-1,54) po 5,6 letech užívání estrogen-progestagen kombinované HRT (CEE+MPA) pro všechny uživatelky ve srovnání s placebem.

Absolutní rizika vypočítaná z MWS a WHI studií jsou uvedena níže:

MWS studie, na základě známé průměrné incidence rakoviny prsu ve vyspělých zemích, uvedla, že:

- Pro ženy, které neužívají HRT, se očekává, že asi u 32 na každých 1000 z nich bude ve věku mezi 50 a 64 lety diagnostikována rakovina prsu.
- Pro 1000 současných nebo nedávných uživatelů HRT bude množství případů navíc v uvedeném období:

Pro uživatelky pouze estrogenové substituční léčby

- Mezi 0 a 3 (nejlepší odhad=1,5) pro 5 leté užívání
- Mezi 3 a 7 (nejlepší odhad=5) pro 10 leté užívání

Pro uživatelky estrogen+progestagen kombinované HRT

- Mezi 5 a 7 (nejlepší odhad=6) pro 5 leté užívání
- Mezi 18 a 20 (nejlepší odhad=19) pro 10 leté užívání

WHI studie odhadla, že po 5,6 letech sledování žen ve věku 50 až 79 let, by se mohlo vyskytnout dalších 8 případů navíc na 10000 žen/1rok způsobených estrogen-progestagen kombinovanou HRT (CEE+MPA).

Podle výpočtů z údajů získaných ve studii se odhaduje:

- Na 1000 žen v placebo skupině
 - asi 16 případů invazivní rakoviny prsu by mohlo být diagnostikováno během 5 let
- Na 1000 žen užívajících kombinovanou HRT (CEE+MPA) by počet případů navíc mohl být
 - mezi 0 a 9 případy (nejlepší odhad= 4) pro 5 let užívání

Množství případů rakoviny prsu diagnostikovaných navíc je pro všechny uživatelky HRT obecně podobné, bez závislosti na věku, ve kterém se HRT začíná užívat (mezi 45 a 65 lety), viz bod 4.4.

Rakovina endometria

U žen s intaktní dělohou riziko endometriální hyperplazie a rakoviny endometria vzrůstá s délkou užívání estrogenů samotných. Podle údajů z epidemiologických studií, je nejlepší odhad rizika pro ženy, které neužívají HRT, okolo 5 případů na každých 1000 žen ve věku 50 až 65 let. V závislosti na délce užívání estrogenů a na jejich dávce, riziko rakoviny endometria mezi užívatelkami neoponovaných estrogenů je 2krát až 12krát větší než pro ženy bez léčby. Přidání progestagenu k estrogenové léčbě výrazně snižuje toto zvýšené riziko.

Další nežádoucí účinky uváděné v souvislosti s estrogen/progestagenovou léčbou:

- estrogen dependentní benigní a maligní neoplasmata, např. rakovina endometria
- venózní tromboembolismus, např. hluboká žilní trombóza dolních končetin nebo v oblasti pánve a plicní embolie, je častější u užívatelky HRT než u žen, které HRT neužívají. Další informace viz. body 4.3 a 4.4.
- Infarkt myokardu a mozková příhoda (viz také bod 4.4)
- Onemocnění žlučníku
- Poruchy kůže a podkoží: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, purpura
- Možnost demence (viz 4.4)
- Tumory jater

4.9 Předávkování

Předávkování se může projevit nevolností a zvracením. Jestliže je předávkování objeveno během dvou až tří hodin a je závažnějšího charakteru, že je možné uvažovat o léčbě, pak se doporučuje výplach žaludku. Neexistují specifická antidota a další léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Indikační skupina – léky s hormonální aktivitou
ATC kód: G03FB09

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Estradiol valerát

Aktivní látka, syntetický 17 β -estradiol valerát je v těle štěpen na 17 β -estradiol. 17 β -estradiol je chemicky i biologicky identický s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje úbytek tvorby estrogenů u menopauzálních žen a zmírňuje menopauzální symptomy.

Levonorgestrel

Protože estrogeny podporují růst endometria, léčby samotnými estrogeny zvyšuje riziko hyperplazie nebo rakoviny endometria. Přidání progestagenu levonorgestrelu výrazně snižuje toto zvýšené riziko endometriální hyperplazie u žen s intaktní dělohou.

Prevence osteoporózy

Deficit estrogenů v menopauze je spojen se zvýšeným obrátem v kostech a poklesem kostní hmoty. Účinek estrogenů na minerální denzitu je závislý na dávce. Ochrana je účinná po dobu trvání léčby. Po přerušení HRT je ztráta kostní hmoty podobná jako u neléčených žen.

Výsledky studie WHI a meta-analytických studií ukazují, že podávání HRT samotné nebo v kombinaci s progestageny převážně zdravým ženám, redukuje riziko zlomenin kyčle, obratlů a dalších osteoporotických zlomenin. HRT může také předcházet zlomeninám u žen s nízkou kostní denzitou a/nebo potvrzenou osteoporózou, ale důkazy pro toto jsou omezené.

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 estrogenu. 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“ efekt.

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 levonorgestrelm 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, čištěná voda

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, čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Nepoužívat po uplynutí doby použitelnosti.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Al/PVC blistr, krabička

Velikost balení

1 x 21 obalených tablet

3 x 21 obalených tablet

6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

JENAPHARM GmbH & Co. KG
Otto-Schott-Str. 15
D-07745 Jena
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/052/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

7. 4. 1992 / 16. 9. 2009

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

16. 9. 2009