

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Climen, 2 mg; 2 mg + 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda biała tabletki powlekana zawiera 2,0 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*).

Każda różowa tabletki powlekana zawiera 2,0 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*) i 1,0 mg cyproteronu octanu (*Cyproteroni acetat*).

Produkt zawiera laktozę jednowodną i sacharozę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki koloru białego oraz różowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet w wieku okołomenopauzalnym i po menopauzie.

Profilaktyka osteoporozy w następstwie menopauzy u kobiet z wysokim ryzykiem złamań kości, kiedy leki stosowane w zapobieganiu osteoporozy są przeciwwskazane lub nie są dobrze tolerowane przez pacjentkę.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

- Jak rozpocząć stosowanie produktu Climen

U pacjentek, które nadal miesiączkują, leczenie należy rozpocząć 5. dnia cyklu (1. dzień krwawienia miesiączkowego jest jednocześnie 1. dniem cyklu).

Pacjentki, które nie miesiączkują, miesiączkują sporadycznie lub pacjentki po menopauzie mogą rozpocząć leczenie w każdej chwili pod warunkiem, że wykluczono ciążę (patrz punkt 4.6).

- Dawkowanie

Przyjmuje się 1 białą tabletkę na dobę przez pierwszych 11 dni, a następnie 1 różową tabletkę na dobę przez kolejnych 10 dni.

Po 21-dniowym cyklu przyjmowania tabletek należy zrobić 7-dniową przerwę.

Krwawienie z odstawienia występuje zwykle podczas 7-dniowej przerwy, kilka dni po przyjęciu ostatniej tabletki.

- Sposób podawania

Jedno opakowanie wystarcza na 21 dni leczenia. Kolejne opakowanie produktu Climen należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie, w tym samym dniu tygodnia co poprzednie.

Tabletki należy połykać w całości, popijając niewielką ilością płynu.

Tabletki należy przyjmować codziennie o tej samej porze.

- W razie pominięcia tabletki

W razie pominięcia tabletki, należy ją zażyć tak szybko, jak to możliwe. Jeżeli upłynęło więcej niż 24 godziny, nie ma potrzeby przyjmowania dodatkowej tabletki. W przypadku, kiedy pominięto przyjęcie kilku tabletek może wystąpić krwawienie.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji

Dzieci i młodzież

Produkt Climen nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma danych sugerujących konieczność zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. U kobiet w wieku 65 lat lub starszych patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dla produktu Climen nie prowadzono specjalnych badań u pacjentów z niewydolnością wątroby. Produkt Climen jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Dla produktu Climen nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentów z niewydolnością nerek. Dostępne dane nie wskazują na zmianę leczenia w tej grupie pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy rozpoczynać hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), jeżeli występuje którykolwiek ze stanów wymienionych poniżej. Jeżeli jakikolwiek stan wystąpi w trakcie stosowania HTZ, produkt należy natychmiast odstawić.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Krwawienie z dróg rodnych, którego przyczyny nie wyjaśniono.
- Rak piersi - rozpoznany lub podejrzewany.
- Stwierdzone lub podejrzewane stany przednowotworowe lub nowotwory zależne od estrogenów (np. rak endometrium).
- Aktualne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby.
- Ciężka choroba wątroby obecnie lub w wywiadzie, o ile parametry czynności wątroby nie powróciły do normy.
- Ostre tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zawał serca, udar mózgu).
- Czynna zakrzepica żył głębokich, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub ich występowanie w przeszłości.
- Duże ryzyko zakrzepicy żyłnej lub tętniczej.
- Znaczna hipertriglicydemia.
- Nieleczony rozrost błony śluzowej trzonu macicy.
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hormonalną terapię zastępczą (HTZ) w leczeniu objawów okołomenopauzalnych należy rozpocząć tylko wówczas, jeśli objawy wpływają na jakość życia. W każdym przypadku należy przynajmniej raz w roku starannie określić bilans korzyści i ryzyka. HTZ należy kontynuować wyłącznie do czasu, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.

Badanie lekarskie / późniejsza obserwacja

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem HTZ, należy przeprowadzić pełen wywiad indywidualny i rodzinny. Badanie fizykalne (w tym narządów miednicy i piersi) należy przeprowadzić z uwzględnieniem wywiadu oraz przeciwwskazań i ostrzeżeń dotyczących tej terapii. Podczas leczenia zaleca się przeprowadzanie okresowych kontroli, których częstość i zakres powinien być dostosowany do sytuacji pacjentki. Kobiety należy poinformować, o jakich zmianach stwierdzanych w piersiach powinny powiadomić lekarza albo pielęgniarkę (patrz „Rak piersi” poniżej). Badania, włączając mammografię, należy wykonywać zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami badań przesiewowych, z uwzględnieniem klinicznych potrzeb w indywidualnym przypadku.

Sytuacje wymagające nadzorowania

Pacjentka wymaga ścisłej obserwacji, jeśli którykolwiek z poniższych stanów występuje obecnie, wystąpił w przeszłości i (lub) zaostrzył się w czasie ciąży lub uprzedniego leczenia hormonalnego. Należy wziąć pod uwagę, że może dojść do nawrotu lub pogorszenia niżej wymienionych stanów w czasie stosowania produktu Climen:

- mięśniak gładki (włókniaki macicy) lub endometrioza
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie lub obecność czynników ryzyka (patrz poniżej)
- czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. występowanie raka piersi u krewnych pierwszego stopnia
- nadciśnienie tętnicze krwi
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- cukrzyca ze zmianami naczyniowymi lub bez
- kamica żółciowa
- migrena albo (silny) ból głowy
- toczeń rumieniowaty układowy
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz poniżej)
- padaczka
- astma
- otoskleroza
- płasawica mniejsza.

Wskazania do natychmiastowego zaprzestania leczenia:

Należy natychmiast przerwać leczenie, jeśli pojawiają się przeciwwskazania lub w niżej wymienionych stanach:

- żółtaczka albo zaburzenia czynności wątroby
- znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi
- wystąpienie po raz pierwszy bólu głowy typu migrenowego
- ciąża.

Możliwość zwiększenia ryzyka zakrzepicy należy rozważyć u kobiet z wieloma czynnikami ryzyka lub dużym ich nasileniem. Ten wzrost ryzyka może być większy niż zwykła suma. HTZ nie powinna być przepisywana w przypadku negatywnej oceny bilansu korzyści do ryzyka.

Hiperplazja endometrium

- Ryzyko wystąpienia hiperplazji i raka błony śluzowej trzonu macicy zwiększa się, kiedy przez dłuższy czas stosuje się wyłącznie estrogeny (patrz punkt 4.8). Dodatkowe zastosowanie progestagenu przez przynajmniej 12 dni w cyklu u kobiety z zachowaną macicą znacząco zmniejsza to ryzyko.

- W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić krwawienia śródcykliczne i plamienie. Jeżeli pojawią się po pewnym czasie od rozpoczęcia terapii, albo będą utrzymywać się pomimo jej zaprzestania, należy ustalić ich przyczynę, co może wymagać biopsji błony śluzowej trzonu macicy w celu wykluczenia zmian złośliwych w endometrium.

Rak piersi

- Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative (WHI) i badania epidemiologiczne, włączając Million Women Study (MWS), wykazały zwiększone ryzyko zachorowalności na raka piersi u kobiet stosujących estrogeny, skojarzenie estrogenu z progestagenem albo tybolon w ramach wieloletniej HTZ (patrz punkt 4.8). Dla każdego rodzaju HTZ zwiększone ryzyko pojawia się w ciągu kilku lat i zwiększa się wraz z długością trwania leczenia, przy czym powraca ono do wartości wyjściowych w ciągu kilku (najwyżej pięciu) lat po zaprzestaniu terapii.
- W badaniu MWS, przy zastosowaniu skoniugowanych estrogenów (CEE) albo estradiolu (E2), względne ryzyko zachorowania na raka piersi było większe, gdy dodatkowo podawano progestagen (sekwencyjnie lub ciągle, bez względu na typ progestagenu). Droga podania nie miała wpływu na różnice w zakresie ryzyka.
- W badaniu WHI stosowanie ciągłej złożonej HTZ ze skoniugowanymi estrogenami końskimi i octanem medroksyprogesteronu (CEE + MPA) wiązało się z nieco większymi rozmiarami raków piersi i częstszymi ich przerzutami do miejscowych węzłów chłonnych niż u kobiet stosujących placebo.
- HTZ, zwłaszcza leczenie skojarzone estrogenem i progestagenem, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może utrudniać radiologiczne wykrywanie raka piersi.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

- HTZ wiąże się z podwyższonym względным ryzykiem wystąpienia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ), to jest zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. W jednym randomizowanym badaniu i w badaniach epidemiologicznych stwierdzono dwu- do trzykrotnie wyższe ryzyko u pacjentek stosujących HTZ. Dla kobiet niestosujących HTZ szacowana liczba przypadków ŻChZZ, które wystąpią w ciągu 5 lat wynosi: około 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 i 8 na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Szacuje się, że u zdrowych kobiet, które stosują HTZ przez 5 lat, liczba dodatkowych przypadków ŻChZZ w tym okresie znajdzie się pomiędzy 2 a 6 (najlepsza wartość oszacowana = 4) na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz pomiędzy 5 a 15 (najlepsza wartość oszacowana = 9) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Wystąpienie tych zdarzeń chorobowych jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku HTZ.
- Za czynniki ryzyka ŻChZZ uznaje się: dodatni wywiad indywidualny lub rodzinny, otyłość znacznego stopnia ($WMC > 30 \text{ kg/m}^2$) i toczeń rumieniowaty układowy (SLE). Nie ma zgodności co do ewentualnej roli żyłaków kończyn dolnych w rozwoju ŻChZZ.
- U pacjentek z ŻChZZ w wywiadzie lub ze skłonnością do zakrzepicy występuje zwiększone ryzyko ŻChZZ. HTZ może je dodatkowo zwiększać. Jeżeli u pacjentki lub jej rodziny występowały zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub poronienia nawykowe należy wykluczyć ewentualną skłonność do zakrzepicy. Zastosowanie HTZ u takich pacjentek należy uznać za przeciwwskazane, chyba że przeprowadzi się dokładną analizę czynników sprzyjających zakrzepicy lub rozpocznie leczenie przeciwzakrzepowe. U kobiet, które już przyjmują leki przeciwzakrzepowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć bilans korzyści do ryzyka przy zastosowaniu HTZ.
- Ryzyko wystąpienia ŻChZZ może okresowo wzrastać przy dłuższym unieruchomieniu, poważnym urazie lub rozległej operacji. Podobnie, jak u każdego pacjenta po operacji, należy zwrócić szczególną uwagę na podjęcie działań profilaktycznych, aby zapobiec wystąpieniu ŻChZZ po operacji. Jeżeli spodziewamy się przedłużonego unieruchomienia w związku z planowanym

zabiegiem operacyjnym, zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej lub zabiegu ortopedycznego kończyn dolnych, należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania HTZ, w miarę możliwości na 4 do 6 tygodni przed zabiegiem. Nie należy powracać do stosowania HTZ przed powrotem pełnej zdolności ruchowej kobiety.

- Jeżeli po rozpoczęciu leczenia dojdzie do rozwoju ŻChZZ należy przerwać podawanie produktu. Należy poinformować pacjentki o konieczności pilnego zgłoszenia się do lekarza, jeżeli zauważą potencjalne objawy zakrzepicy (np. bolesny obrzęk nogi, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba wieńcowa

- Kontrolowane badania randomizowane nie potwierdzają jakichkolwiek korzyści sercowo-naczyniowych przy terapii ciągłej złożonej skoniugowanymi estrogenami i octanem medroksyprogesteronu (MPA). W dwóch dużych badaniach klinicznych (WHI and HERS, t.j. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) wykazano potencjalnie zwiększone ryzyko zachorowalności na choroby układu krążenia w pierwszym roku stosowania oraz brak ogólnej korzyści. Dane z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, oceniających wpływ innych produktów stosowanych w HTZ na zachorowalność i śmiertelność sercowo-naczyniową są ograniczone. Trudno jest zatem jednoznacznie stwierdzić, czy te spostrzeżenia odnoszą się także do innych produktów stosowanych w HTZ.

Udar

- W jednym dużym randomizowanym badaniu klinicznym (WHI) zaobserwowano, jako drugorzędowy wynik, zwiększone ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu u zdrowych kobiet, które stosowały ciągłą złożoną HTZ skoniugowanymi estrogenami i MPA. Dla kobiet, które nie stosują HTZ, liczbę udarów w okresie 5 lat szacuje się na około 3 wśród 1000 kobiet w wieku 50-59 lat i na 11 wśród 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Szacuje się, że dla kobiet, które stosują skoniugowane estrogeny i MPA przez 5 lat, liczba dodatkowych zdarzeń wyniesie od 0 do 3 (najlepsza wartość oszacowana = 1) na 1000 'użytkowniczek' w wieku 50-59 lat i od 1 do 9 (najlepsza wartość oszacowana = 4) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Niewiadomo, czy to zwiększone ryzyko występuje także przy stosowaniu innych produktów HTZ.

Rak jajnika

- W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano, że u kobiet po histerektomii długotrwałe (przynajmniej 5-10 letnie) stosowanie w ramach HTZ samego estrogenu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem raka jajnika. Niewiadomo, czy długotrwała HTZ produktami złożonymi wiąże się z innym stopniem ryzyka niż dla tych zawierających wyłącznie estrogen.

Nowotwory wątroby

- W rzadkich przypadkach obserwowano łagodne, a w jeszcze rzadszych złośliwe nowotwory wątroby w przypadku stosowania hormonów takich, jak te w produkcie Climen. W pojedynczych przypadkach te nowotwory mogą prowadzić do wystąpienia zagrażających życiu krwawień do jamy brzusznej.

Inne stany

- Estrogeny mogą prowadzić do zatrzymywania płynów, dlatego należy nadzorować pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek. Pod szczególną obserwacją powinny być pacjentki ze schyłkową niewydolnością nerek, gdyż należy przypuszczać, że zwiększa się stężenie substancji czynnych we krwi.
- Kobiety z hipertriglicydemią należy ściśle obserwować w czasie substytucji estrogenowej bądź HTZ, ponieważ opisano rzadkie przypadki, w których po leczeniu estrogenem dochodziło do znacznego zwiększenia stężenia triglicydów, prowadzących do zapalenia trzustki.

- Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), prowadząc do zwiększenia całkowitej ilości krążących hormonów tarczycy, co oceniano na podstawie pomiarów jodu związanego z białkiem (PBI), stężenia T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) albo stężenia T3 (metodą radioimmunologiczną). Zmniejsza się wiązanie T3 przez żywicę, co odzwierciedla zwiększone stężenie TBG. Stężenia wolnych T4 i T3 pozostają niezmienione. Mogą zwiększać się stężenia innych białek wiążących w osoczu, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadząc do zwiększenia ilości krążących kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia wolnych albo biologicznie aktywnych hormonów pozostają niezmienione. Stężenia innych białek w osoczu mogą być podwyższone (angiotensynogen / substrat reniny, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina).
- Sporadycznie może wystąpić ostuda, zwłaszcza u pacjentek z ostudą ciążową w wywiadzie. Pacjentki ze skłonnościami do ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe w czasie HTZ.
- Nie ma jednoznacznych dowodów świadczących o poprawie funkcji poznawczych. Pewne dane z badania WHI wskazują na zwiększone ryzyko potencjalnej demencji u kobiet, które rozpoczynają terapię ciągłą złożoną CEE i MPA po ukończeniu 65 roku życia. Niewiadomo, czy te doniesienia mogą dotyczyć także młodszych kobiet po menopauzie lub kobiet stosujących inną HTZ.
- U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywoływać albo nasilać jego objawy.
- Ścisła kontrola lekarska (w tym okresowych pomiarów stężenia prolaktyny) jest niezbędna u pacjentów z gruczolakiem przysadki mózgowej.

Produkt zawiera laktozę i sacharozę. Produktu Climen nie powinny przyjmować pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, nietolerancją fruktozy, w przypadku niedoboru laktazy (typu Lapp), niedoboru sacharazy - izomaltazy, czy zespołu złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Interakcje z lekami

Długotrwałe leczenie lekami indukującymi enzymy wątrobowe (np. niektóre leki przeciwdrgawkowe i przeciwbakteryjne) może zwiększać klirens hormonów płciowych oraz może zmniejszać ich skuteczność. Właściwości pobudzania enzymów wątrobowych ustalono dla: hydantoiny, barbituranów, prymidonu, karbamazepiny, ryfampicyny, oraz podejrzewa się dla: okskarbazepiny, topiramatu, felbamatu i gryzeofulwiny. Zjawisko maksymalnej indukcji enzymów występuje zwykle nie wcześniej niż po 2.-3. tygodniach, jednak może utrzymywać się do 4 tygodni po zaprzestaniu terapii.

W rzadkich przypadkach zmniejszenie stężenia estradiolu obserwowano po jednoczesnym podaniu pewnych antybiotyków (np. penicylin i tetracyklin).

Substancje, które podlegają częściowo sprzęganiu (np. paracetamol) mogą zwiększać biodostępność estradiolu poprzez konkurencyjne hamowanie układu sprzęgającego podczas wchłaniania.

W pojedynczych przypadkach w wyniku wpływu na tolerancję glukozy, może ulec zmianie zapotrzebowanie na doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę.

- Interakcje z alkoholem

Spożywanie dużych ilości alkoholu w czasie stosowania HTZ może prowadzić do zwiększenia stężenia krążącego estradiolu.

- Wpływ na wyniki testów laboratoryjnych

Stosowanie hormonów steroidowych może wpływać na parametry biochemiczne, np. czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenie białek (transportujących) w osoczu, takich jak globuliny wiążącej kortykosteroidy i białek wiążących frakcje lipidowe / lipoproteinowe, parametry metabolizmu węglowodanów i parametry koagulacji i fibrynolizy.

4.6 Ciąża i laktacja

Climen jest przeciwwskazany w czasie ciąży lub karmienia piersią. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Climen, należy natychmiast przerwać leczenie.

Niewielkie ilości hormonów płciowych mogą przenikać do mleka kobiety karmiącej.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie stwierdzono wpływu produktu Climen na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najcięższe działania niepożądane związane ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej opisano w punkcie 4.4.

Tabela poniżej przedstawia inne działania niepożądane obserwowane u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą (dane zbierane po wprowadzeniu produktu do obrotu). Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem produktu Climen nie został ani potwierdzony, ani wykluczony.

Układ/narząd	Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne		Nastroj depresyjny	Niepokój, Zwiększenie lub zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Migrena
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia	Nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia serca		Palpitacje	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, Nudności	Niestrawność	Wzdęcia, Wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, Świąd	Rumień guzowaty, Pokrzywka	Hirsutyzm, Trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Kurcze mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienia lub plamienia z macicy lub pochwy (nieregularne krwawienia zazwyczaj ustępują podczas terapii ciągłej)	Ból piersi, Tkliwość piersi	Bolesne miesiączkowanie, Wydzielina z pochwy, Zespół napięcia przedmiesiączkowego, Powiększenie piersi

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk	Zmęczenie
--	--	---------------	------------------

Do opisu niektórych działań niepożądanych, ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy MedDRA.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym, egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub pogarszać objawy tej choroby (patrz punkt 4.4).

Rak piersi

Wyniki licznych badań epidemiologicznych i jednego badania randomizowanego, kontrolowanego placebo (WHI) wskazują, że u kobiet, które stosują lub niedawno stosowały HTZ całkowite ryzyko raka piersi zwiększa się proporcjonalnie do długości okresu jej stosowania.

Dla estrogenowej HTZ, względne ryzyko (RR) oszacowane na podstawie ponownej analizy pierwotnych danych pochodzących z 51 badań epidemiologicznych (w których więcej niż 80% stanowiła estrogenowa terapia zastępcza) oraz badania epidemiologicznego Million Women Study (MWS) jest podobne i wynosi odpowiednio 1,35 (95%, CI 1,21 – 1,49) oraz 1,30 (95%, CI 1,21 – 1,40).

Dla złożonej HTZ (estrogen + progestagen), w kilku badaniach epidemiologicznych stwierdzono większe ryzyko wystąpienia raka piersi w porównaniu do leczenia z zastosowaniem wyłącznie estrogenu.

Z badania MWS wynika, że HTZ różnymi rodzajami produktów estrogenowo-progestagenowych wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia raka piersi (RR = 2,00, 95%, CI: 1,88 – 2,12) niż w przypadku stosowania jedynie estrogenów (RR = 1,30, 95%, CI: 1,21 – 1,40) albo podania tybolonu (RR=1,45; 95%, CI 1,25-1,68), w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały takich produktów.

W badaniu WHI ryzyko dla wszystkich użytkowników oszacowano na poziomie 1,24 (95%, CI 1.01 - 1.54) po 5,6 roku stosowania estrogenu i progestagenu w HTZ (CEE + MPA) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Bezwzględne ryzyko zachorowalności, obliczone na podstawie badania MWS i WHI jest przedstawione poniżej:

Według MWS ryzyko oszacowano, na podstawie znanej średniej częstości występowania raka piersi w krajach rozwiniętych:

- dla kobiet nie stosujących HTZ, rak piersi może wystąpić u około 32 na 1000 kobiet, w wieku 50 - 64 lat.
- na 1000 kobiet aktualnie lub ostatnio stosujących HTZ, liczba dodatkowych zdarzeń w odpowiednim okresie wynosi
 - dla kobiet stosujących tylko estrogen
 - między 0 a 3 (najlepsza wartość oszacowana = 1,5) w przypadku 5 letniego okresu stosowania
 - między 3 a 7 (najlepsza wartość oszacowana = 5) w przypadku 10 letniego okresu stosowania.
 - dla kobiet stosujących estrogen w skojarzeniu z progestagenem
 - między 5 a 7 (najlepsza wartość oszacowana = 6) w przypadku 5 letniego okresu stosowania.
 - między 18 a 20 (najlepsza wartość oszacowana = 19) w przypadku 10 letniego okresu stosowania.

Według badania WHI szacuje się, że po 5,6 roku trwania terapii, w grupie kobiet między 50 a 79 rokiem życia, w związku ze stosowaniem złożonej HTZ (CEE + MPA) doszłoby do wystąpienia 8 dodatkowych przypadków inwazyjnego raka piersi na 10 000 kobieto-lat.

Zgodnie z danymi liczbowymi uzyskanymi w toku badań, szacuje się, że:

- dla 1000 kobiet w grupie placebo
 - doszłoby do rozpoznania około 16 przypadków inwazyjnego raka piersi w okresie 5 lat.
- dla 1000 kobiet, które przyjmowały estrogen i progestagen podczas HTZ (CEE + MPA), liczbę dodatkowych zdarzeń szacuje się
 - między 0 a 9 (najlepsza wartość oszacowana = 4) na 5 lat okresu terapii.

Liczba dodatkowych przypadków zachorowalności na raka piersi u kobiet, które stosują HTZ jest zasadniczo podobna do tej u kobiet, które rozpoczynają HTZ, niezależnie od wieku, w którym się ją zaczyna (w przedziale wiekowym 45-65 lat) (patrz punkt 4.4).

Rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą, ryzyko rozrostu błony śluzowej trzonu macicy i raka endometrium zwiększa się wraz z długością trwania leczenia, jeśli stosuje się wyłącznie estrogen. Na podstawie badań epidemiologicznych najniższy wskaźnik ryzyka występuje w grupie kobiet, które nie stosują HTZ, gdzie w przedziale wieku 50 do 65 lat rak endometrium może wystąpić u około 5 na 1000 kobiet. W zależności od czasu trwania terapii i dawki estrogeny, ryzyko wystąpienia raka endometrium wśród kobiet stosujących tylko estrogen zwiększa się od 2 do 12 razy w porównaniu do kobiet nie stosujących takiego leczenia. Dołączenie progestagenu do terapii opartej wyłącznie o estrogen znacząco zmniejsza to podwyższone ryzyko.

Inne działania niepożądane, związane z zastosowaniem estrogenów/progestagenów:

- estrogenozależny nowotwór łagodny i złośliwy, np. rak trzonu macicy.
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, t.j. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub miednicy, zatorowość płucna, występuje częściej u kobiet stosujących HTZ, niż u tych, które jej nie stosują. Więcej informacji w punkcie 4.3 Przeciwwskazania i 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.
- zawał mięśnia sercowego i udar mózgu
- choroby pęcherzyka żółciowego
- choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa
- możliwa demencja (patrz punkt 4.4).

4.9. Przedawkowanie

Wyniki badań toksyczności ostrej nie wykazały ostrych objawów niepożądanych w przypadku niezamierzonego zażycia wielokrotności dobowej dawki terapeutycznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; antyandrogeny i estrogeny; cyproteron i estrogen
Kod ATC: G 03 HB 01

Produkt Climen zawiera estrogen - estradiolu walerianian, prolek ludzkiego 17 β -estradiolu. Cyproteronu octan jest syntetyczną pochodną hydroksyprogesteronu o właściwościach progestagenowych, antygonadotropowych i antyandrogenowych.

Produkt Climen łagodzi wiele objawów, związanych z niedoborem estradiolu u kobiet w okresie menopauzy oraz zmniejsza resorpcję kości i opóźnia lub zatrzymuje pomenopauzalny ubytek kości. Długotrwałe stosowanie produktu zmniejsza ryzyko występowania złamań kończyn u kobiet po menopauzie. Po przerwaniu HTZ masa kostna zmniejsza się do poziomu porównywalnego z okresem bezpośrednio po menopauzie. Nie ma jednak żadnych dowodów świadczących, że stosowanie HTZ powoduje odbudowanie masy kostnej do poziomu sprzed menopauzy. HTZ wywiera też pozytywny wpływ na jakość kolagenu skórno i grubość skóry oraz może prowadzić do opóźniania procesu starzenia skóry. Dodatkowo, antyandrogenowe właściwości cyproteronu octanu w preparacie Climen, mogą korzystnie oddziaływać w leczeniu zaburzeń zależnych od androgeny, takich jak: trądzik, łojotok, łysienie.

Dodatek progestagenu do estrogenowej terapii zastępczej, tak jak w produkcie Climen, przez co najmniej 10 dni w cyklu zmniejsza ryzyko rozrostu endometrium (hiperplazji) oraz towarzyszące mu ryzyko

wystąpienia gruczolakoraka w grupie kobiet z zachowaną macicą. Skojarzenie progestagenu z estrogenową terapią zastępczą nie wpływa na skuteczność działania estrogenu w zatwierdzonych wskazaniach do stosowania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Estradiolu walerianian

Wchłanianie

Estradiolu walerianian wchłania się szybko i całkowicie po podaniu doustnym. Ester steroidowy jest metabolizowany do estradiolu i kwasu walerianowego podczas wchłaniania oraz efektu pierwszego przejścia w wątrobie. W tym samym czasie estradiol metabolizowany jest do estronu, estriolu i siarczanu estronu. Biodostępność estradiolu po podaniu doustnym estradiolu walerianianu wynosi około 3%. Pożywienie nie wpływa na biodostępność estradiolu.

Dystrybucja

Maksymalne stężenie estradiolu walerianianu w osoczu wynosi około 30 pg/ml i występuje po 4 do 9 godzinach od przyjęcia tabletki. W ciągu 24 godzin od przyjęcia leku stężenie estradiolu w osoczu zmniejsza się do około 15 pg/ml.

Estradiol wiąże się z albuminami i globulinami wiążącymi hormony płciowe (SHBG). Około 1 do 1,5% estradiolu w osoczu występuje w postaci wolnej, a 30-40% w postaci związanej z SHBG.

Metabolizm

Po egzogennym podaniu estradiolu walerianianu następuje rozkład estru, a estradiol ulega przemianom metabolicznym typowym dla endogennego hormonu. Estradiol metabolizowany jest głównie w wątrobie, ale również poza nią np. w jelicie, nerkach, mięśniach szkieletowych i narządach docelowych. Przemiany te obejmują tworzenie estronu, estriolu, estrogenów katecholowych oraz siarczanów i glukuronidów sprzężonych z tymi związkami, które wykazują znacznie mniejsze właściwości estrogenne lub wręcz są ich pozbawione.

Wydalenie

Pewna część metabolitów estradiolu jest wydalana z żółcią i podlega tzw. krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Ostatecznie większość metabolitów estradiolu jest wydalana w postaci siarczanów i glukuronidów z moczem.

Stan stacjonarny

W porównaniu z dawką pojedynczą, po podaniu wielokrotnym stężenie estradiolu w osoczu zwiększa się mniej więcej dwukrotnie. Średnio, stężenie estradiolu waha się między 30 (stężenie minimalne) a 60 pg/ml (stężenie maksymalne). Estron, jako metabolit o mniej nasilonych właściwościach estrogennych, osiąga 8-krotnie wyższe stężenie w osoczu, a siarczan estronu osiąga około 150 razy wyższe stężenie.

Po zaprzestaniu leczenia produktem Climen powrót do wyjściowych wartości stężeń estradiolu i estronu następuje w ciągu 2-3 dni.

- Cyproteronu octan

Absorpcja

Cyproteronu octan wchłania się szybko i całkowicie po podaniu doustnym. Po podaniu doustnym całkowita biodostępność cyproteronu octanu wynosi około 88% przyjętej dawki.

Dystrybucja

Maksymalne stężenie cyproteronu octanu w osoczu wynosi około 8 ng/ml i występuje po 1 do 2 godzin po pojedynczym podaniu 1 mg cyproteronu octanu. Następnie, stężenie cyproteronu octanu w osoczu zmniejsza się w dwóch fazach z okresem półtrwania odpowiednio 0,8 godziny i 2,3 doby. Cyproteronu octan wiąże się prawie wyłącznie z albuminami. Około 3,5-4,0% całkowitego stężenia leku w osoczu występuje w postaci wolnej. Cyproteronu octan wiąże się z białkami osocza głównie niespecyficznie i tylko mała ilość leku wiąże się z ciepłochwiejnymi białkami, takimi jak SHBG i CBG (globulina wiążąca kortykosteroidy), co wskazuje, iż zmiany stężenia SHBG nie wpływają na farmakokinetykę cyproteronu octanu.

Metabolizm

Cyproteronu octan jest metabolizowany według różnych szlaków metabolicznych, z hydroksylacją i koniugacją włącznie. Głównym metabolitem jest 15β-hydroksypochodna.

Eliminacja

Całkowity klirens ustrojowy cyproteronu octanu wynosi 3,6 ml/min/kg. Część leku jest wydalana w postaci niezmienionej z żółcią. Zdecydowana większość podanej dawki wydalana jest w postaci metabolitów z moczem i z żółcią w stosunku 3:7 i okresem półtrwania około 1,9 doby. Metabolity są wydalone z podobnym okresem półtrwania około 1,7 doby.

Stan stacjonarny

Cyproteronu octan ma długi okres półtrwania i dlatego może kumulować się 2 do 2,5-krotnie w czasie jednego cyklu leczenia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

- Estradiolu walerianian

Profil toksykologiczny estradiolu walerianianu jest dobrze poznany. Nie ma istotnych danych przedklinicznych wpływających na bezpieczeństwo leku niż informacje już opisane w innych punktach tej charakterystyki produktu.

- Cyproteronu octan

Toksyczność układowa

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym cyproteronu octanu nie wskazują na istnienie szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działanie genotoksyczne i rakotwórcze

Najczęściej stosowane testy służące do oceny genotoksyczności dały wynik negatywny dla cyproteronu octanu. Jednakże w kolejnych testach wykazano, że w wyizolowanych komórkach wątroby szczurów i małp, jak również świeżo izolowanych hepatocytach ludzkich cyproteronu octan powodował powstanie połączeń typu pomostowego (adduktów) w strukturze DNA (jednocześnie zwiększając aktywność naprawczą DNA). Liczba powstałych połączeń typu pomostowego (adduktów) w strukturze DNA w komórkach wątroby psów była bardzo niska.

Do powstawania adduktów DNA dochodziło przy ekspozycji, jakiej można się spodziewać w przypadku zalecanego schematu dawkowania cyproteronu octanu. W warunkach *in vivo* po zastosowaniu cyproteronu octanu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania ogniskowych, potencjalnie przednowotworowych, zmian w wątrobie samic szczurów, polegających na zmianie enzymów komórkowych, jak również odnotowano zwiększoną częstość mutacji u transgenicznych szczurów, będących nosicielami genów bakteryjnych jako celów mutacji.

Dotychczasowe doświadczenie kliniczne i odpowiednio przeprowadzone badania epidemiologiczne nie potwierdzają zwiększonej częstości występowania nowotworów wątroby u człowieka. Badania dotyczące rakotwórczości cyproteronu octanu u gryzoni nie wykazały specyficznych właściwości rakotwórczych.

Jednakże, należy pamiętać o tym, że hormony płciowe mogą pobudzać wzrost niektórych tkanek i nowotworów hormonozależnych.

Działanie embriotoksyczne i teratogenne

Podawanie większych dawek cyproteronu octanu w hormonowrażliwej fazie różnicowania się narządów płciowych może być przyczyną objawów feminizacji u płodów płci męskiej. Badania noworodków płci męskiej, które w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego były narażone na działanie cyproteronu octanu, nie wykazały jednak objawów feminizacji. Niemniej jednak stosowanie produktu Climen w ciąży jest przeciwwskazane.

Podsumowując należy uznać, że dotychczasowe dane nie budzą zastrzeżeń odnośnie możliwości stosowania produktu u ludzi, pod warunkiem przestrzegania wskazań i zalecanego dawkowania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki białe:

Rdzeń:

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
powidon 25 000
talk
magnezu stearynian

Otoczka:

sacharoza
powidon 700 000
makrogol 6 000
wapnia węglan
talk
wosk montanoglikolowy

Tabletki różowe:

Rdzeń:

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
powidon 25 000
talk
magnezu stearynian

Otoczka:

sacharoza
powidon 700 000
makrogol 6 000
wapnia węglan
talk
glicerol 85%
tytanu dwutlenek (E 171)
żelaza tlenek, żółty (E172)
żelaza tlenek, czerwony (E172)
wosk montanoglikolowy

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

21 tabletek powlekanych (11 sztuk białych i 10 sztuk różowych) w blistrze PVC/Al.

1 blister w tekturowym pudełku.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7705

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

26.05.1998 r., 24.07.2003 r., 09.07.2008r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO