

2008 -07- 2 5

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Klimonorm, 2 mg; 2 mg + 0,15 mg, tabletki drażowane

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

1 żółta tabletki drażowana zawiera jako substancję czynną: 2 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*) (co odpowiada 1,53 mg estradiolu).

1 brązowa tabletki drażowana zawiera jako substancje czynne: 2 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*) (co odpowiada 1,53 mg estradiolu) oraz 0,15 mg lewonorgestrelu (*Levonorgestrelum*).

Produkt zawiera laktozę i sacharozę.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki drażowane

Żółte i brązowe połyskliwe tabletki.

**4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE****4.1 Wskazania do stosowania**

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie.  
Profilaktyka osteoporozy w następstwie menopauzy u kobiet, u których występuje potencjalne ryzyko złamań kości, kiedy leki stosowane w zapobieganiu osteoporozy są przeciwwskazane lub nie są dobrze tolerowane przez pacjentkę.

Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia dotyczące leczenia kobiet w wieku powyżej 65 lat.

**4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Klimonorm jest produktem przeznaczonym do cyklicznego stosowania w ramach hormonalnej terapii zastępczej.

Przez pierwszych 9 dni przyjmuje się po 1 żółtej tabletki na dobę, a następnie przez 12 dni po 1 brązowej tabletki na dobę.

Po upływie 3 tygodni wszystkie tabletki powinny być zażyte i następuje 7-dniowa przerwa w przyjmowaniu produktu. W tym czasie powinno wystąpić regularne krwawienie przypominające krwawienia miesięczne.

Po 7 dniach przerwy przyjmowanie produktu kontynuuje się od następnego blistra, niezależnie od tego, czy pojawiło się lub czy utrzymuje się jeszcze krwawienie.

- Jak rozpocząć stosowanie produktu Klimonorm

### U kobiet, które wcześniej nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej

Przyjmowanie produktu Klimonorm można rozpocząć dowolnego dnia.

### Zmiana po uprzednim stosowaniu innego produktu w ramach hormonalnej terapii zastępczej

U kobiet, u których przyjmowanie produktu rozpoczyna się po wcześniejszym stosowaniu ciągłej złożonej hormonalnej terapii zastępczej, leczenie należy rozpocząć w dniu następującym po zakończeniu cyklu leczenia dotychczasowym produktem leczniczym.

Kobiety, u których dokonuje się zmiany leczenia ze stosowania innego rodzaju cyklicznej hormonalnej terapii zastępczej, przyjmowanie produktu Klimonorm powinno zacząć się w dniu następującym po przewidywanej przerwie w stosowaniu leku.

Zarówno na początku, jak również podczas kontynuowania leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas (patrz również punkt 4.4).

- W razie pominięcia tabletki

W przypadku zapomnienia o przyjęciu tabletki o wybranej godzinie należy ją przyjąć w ciągu następnych 12 godzin. Jeżeli nie będzie to możliwe, należy kontynuować przyjmowanie produktu z pominięciem zapomnianej tabletki o zwykłej porze w następnym dniu. Pominięcie przyjęcia tabletki zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia z odstawienia lub plamienia.

### **Sposób podawania**

Zaleca się, aby produkt Klimonorm przyjmować w miarę możliwości zawsze o tej samej godzinie. Produkt należy połknąć bez rozgryzania, popijając go wystarczającą ilością płynu. W celu uniknięcia dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego zalecane jest przyjmowanie produktu wieczorem.

Okres stosowania produktu jest ustalany przez lekarza.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- czynny lub przebyty rak piersi, bądź też podejrzenie tego nowotworu;
- zależny od estrogenów nowotwór złośliwy lub podejrzenie takiego nowotworu (zwłaszcza rak endometrium);
- krwawienia z dróg rodnych o niewyjaśnionej etiologii;
- nieleczony rozrost błony śluzowej trzonu macicy;
- przebyta idiopatyczna lub występująca obecnie żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zwłaszcza zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej);
- czynne lub niedawno występujące zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (zwłaszcza dławica piersiowa, zawał serca);
- ciężka choroba wątroby obecnie lub w wywiadzie, o ile parametry czynności wątroby nie powróciły do normy;
- porfiria.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

Leczenie produktem Klimonorm nie chroni przed zajściem w ciążę i przed zakażeniem wirusem HIV ani przed innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

#### Badanie lekarskie / późniejsza obserwacja

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem HTZ, należy przeprowadzić pełen wywiad lekarski, w tym 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 indywidualnej 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 indywidualnych potrzeb klinicznych.

#### Sytuacje, które wymagają szczególnej obserwacji pacjentki

Pacjentka wymaga ścisłej obserwacji, jeśli którykolwiek z poniższych stanów występuje obecnie, wystąpił w przeszłości i/albo 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 Klimonorm:

- mięśniak gładkokomórkowy (mięśniak macicy) lub endometrioza
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie lub czynniki ryzyka takich zaburzeń (patrz poniżej)
- czynniki ryzyka rozwoju nowotworów zależnych od estrogenów, np. rak piersi u krewnej pierwszej stopnia
- nadciśnienie tętnicze
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- cukrzyca ze zmianami naczyniowymi lub bez
- kamica żółciowa
- migrena lub (silne) bóle głowy
- toczeń rumieniowaty układowy (SLE)
- rozrost błony śluzowej trzonu macicy w wywiadzie (patrz poniżej)
- padaczka
- astma
- otoskleroza
- mastopatia włóknisto-torbielowata
- wrodzone ciężkie zaburzenia metaboliczne
- niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.

#### Wskazania do natychmiastowego zaprzestania leczenia:

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

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

#### Hiperplazja endometrium

Podczas długotrwałego stosowania estrogenów w monoterapii dochodzi do podwyższenia ryzyka wystąpienia hiperplazji i raka endometrium (patrz punkt 4.8). U kobiet, które nie zostały poddane

histerektomii, ryzyko to w znacznej mierze zmniejsza się poprzez dodatkowe podawanie progestagenu przez co najmniej 12 dni na cykl.

Podczas pierwszych miesięcy leczenia mogą występować krwawienia śródcykliczne i plamienia. 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

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym Women's Health Initiative Study (dalej nazywanym badaniem WHI) i w badaniach epidemiologicznych, w tym w Million Women Study (MWS), u kobiet, które w ramach hormonalnej terapii zastępczej przyjmowały przez szereg lat estrogeny, estrogen z progestagenem lub tybolon, stwierdzono podwyższone ryzyko raka piersi (patrz punkt 4.8).

W przypadku wszystkich wariantów hormonalnej terapii zastępczej stwierdza się podwyższone ryzyko po kilku latach stosowania, wzrastające wraz z wydłużaniem się okresu leczenia, które jednak po kilku (najpóźniej po pięciu) latach od zaprzestania leczenia ponownie zmniejsza się do odpowiedniego ryzyka wyjściowego.

W badaniu MWS względne ryzyko raka piersi podczas stosowania hormonalnej terapii zastępczej skoniugowanymi estrogenami końskimi lub estradiolem było większe, gdy do leczenia został dodany progestagen, niezależnie od rodzaju progestagenu i schematu dawkowania hormonalnej terapii zastępczej (ciągłego lub sekwencyjnego podawania progestagenu). Nie stwierdzono różnic pomiędzy różnymi rodzajami dawkowania pod względem ryzyka.

W badaniu WHI stosowanie ciągłej złożonej HTZ ze skoniugowanymi estrogenami końskimi i octanem medroksyprogesteronu 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.

### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Hormonalna terapia zastępcza jest związana z podwyższonym ryzykiem względnym wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej). W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym i w badaniach epidemiologicznych stwierdzono podwyższenie ryzyka tej choroby od dwóch do trzech razy u kobiet stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które jej nie stosują.

Szacuje się, że u 1 000 kobiet niestosujących hormonalnej terapii zastępczej w okresie 5 lat występuje około 3 przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w grupie wiekowej od 50 do 59 lat i 8 przypadków w grupie wiekowej od 60 do 69 lat.

Według tych szacunków, wśród 1 000 zdrowych kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat występuje dodatkowo od 2 do 6 (najlepsza wartość oszacowana = 4) przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w grupie wiekowej od 50 do 59 lat i od 5 do 15 przypadków (najlepsza wartość oszacowana = 9) w grupie wiekowej od 60 do 69 lat. Wystąpienie tego typu zaburzeń jest bardziej prawdopodobne w 1. roku stosowania hormonalnej terapii zastępczej niż w późniejszym okresie.

Do powszechnie uznanych czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ należą:

- obciążenie w wywiadzie u pacjentki lub jej rodziny
- otyłość znacznego stopnia ( $WMC > 30 \text{ kg/m}^2$ )
- toczeń rumieniowaty układowy (SLE).

Nie uzgodniono potencjalnej roli żyłaków w rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.

Na zwiększone ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych narażone są pacjentki z tego typu zaburzeniami w wywiadzie lub ze stwierdzoną trombofilią. Hormonalna terapia zastępcza może to ryzyko dodatkowo zwiększyć. U pacjentek z obciążeniem w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym w kierunku zaburzeń zakrzepowo-zatorowych lub nawracającymi poronieniami samoistnymi w wywiadzie należy wykluczyć predyspozycję do trombofilii. Do chwili takiego wykluczenia lub do chwili rozpoczęcia leczenia lekami przeciwzakrzepowymi hormonalna terapia zastępcza jest przeciwwskazana. U kobiet, które są już leczone lekami przeciwzakrzepowymi, należy starannie rozważyć stosunek korzyści z hormonalnej terapii zastępczej do związanego z nią ryzyka.

Ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych może być w sposób przemijający zwiększone podczas długotrwałego unieruchomienia, po ciężkim urazie lub po rozległej operacji. Podobnie jak u wszystkich pacjentów po operacjach, u pacjentek poddawanych hormonalnej terapii zastępczej należy ściśle przestrzegać zaleceń profilaktycznych służących zapobieżeniu rozwojowi żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych po operacji. W przypadkach gdy po planowanej operacji, zwłaszcza brzusznej lub ortopedycznej dotyczącej kończyn dolnych, należy się liczyć z dłuższym unieruchomieniem, należy rozważyć, czy możliwe jest tymczasowe przerwanie hormonalnej terapii zastępczej 4 do 6 tygodni przed zabiegiem. Leczenie to można wznowić dopiero wówczas, gdy kobieta zostanie ponownie w pełni „uruchomiona”.

W przypadku gdyby żylna choroba zakrzepowo-zatorowa rozwinęła się po rozpoczęciu hormonalnej terapii zastępczej, lek należy odstawić. Pacjentki należy poinformować, że jeżeli stwierdzą u siebie objawy zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (w szczególności bolesny obrzęk nogi, nagły ból w klatce piersiowej, duszność), powinny natychmiast zgłosić się do lekarza.

#### Choroba wieńcowa

Kontrolowane badania randomizowane nie potwierdzają jakichkolwiek korzyści sercowo-naczyniowych przy stosowaniu ciągłej złożonej HTZ ze 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 ze 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 kobiet 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 estrogeny.

## Inne stany

Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów; w związku z tym pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek należy poddawać ścisłej obserwacji. Pacjentki z krańcową niewydolnością nerek należy poddawać ścisłej obserwacji, ponieważ stan ten wiąże się z podwyższeniem stężenia osoczowego krążących substancji czynnych produktu Klimonorm.

Kobiety z istniejącą hipertrójglicydemią należy poddawać ścisłej obserwacji w trakcie stosowania estrogenowej lub estrogenowo-progestagenowej hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ w związku z terapią estrogenową u pacjentek z tej grupy stwierdzano rzadkie przypadki znacznego wzrostu stężenia trójglicerydów w osoczu, prowadzącego do zapalenia trzustki.

Nie ma przekonujących dowodów na poprawę funkcji poznawczych. Dane z badania WHI wskazują na istnienie większego ryzyka wystąpienia otępienia u kobiet, które rozpoczynają ciągłą HTZ po ukończeniu 65 lat i stosują terapię złożoną skoniugowanym końskim estrogenem z octanem medroksyprogesteronu (CEE i MPA). Niewiadomo, czy te wyniki mają zastosowanie do młodszych kobiet po menopauzie, bądź też do HTZ z zastosowaniem innych produktów leczniczych.

## Wpływ na wyniki badań biochemicznych

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 niezmiennione. 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 czynnych hormonów pozostają niezmiennione. Stężenia innych białek w osoczu mogą być zwiększone (angiotensynogen / substrat reniny, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina).

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

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Równoczesne stosowanie substancji czynnych o stwierdzonym działaniu indukującym enzymy metabolizujące leki, przede wszystkim enzymy cytochromu P450, może nasilać metabolizm estrogenów i progestagenów; do tych substancji czynnych należą: leki przeciwpadaczkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, okskarbazepina, topiramata, felbamat, prymidon) i leki przeciwbakteryjne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz) oraz gryzeofulwina, meprobamat i fenylbutazon lub jego sole.

Rytonawir i nelfinawir stosowane równocześnie z hormonami steroidowymi wykazują właściwości indukujące enzymy, chociaż uznawane są zasadniczo za silne inhibitory enzymatyczne.

Preparaty roślinne zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów.

Klinicznie nasilony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do osłabienia działania tych hormonów oraz do zmian rytmu krwawień z macicy.

Leki, które hamują działanie enzymów metabolicznych (np. ketokonazol), mogą zwiększać stężenie substancji czynnych produktu Klimonorm w osoczu.

Estrogeny mogą nasilać działania terapeutyczne i niepożądane imipraminy.

Podczas równoczesnego podawania cyklosporyny może dochodzić do zwiększenia stężenia cyklosporyny i kreatyniny oraz aktywności aminotransferaz we krwi w wyniku zmniejszenia klirensu wątrobowego cyklosporyny.

Estrogeny mogą nasilać działanie leków zawierających kortykosteroidy.

W przypadku równoczesnego leczenia zastępczego hormonami tarczycy może dochodzić do zwiększenia zapotrzebowania na lewotyroksynę.

Ze względu na zmiany flory jelitowej wskutek równoczesnego przyjmowania węgla aktywowanego i (lub) antybiotyków, np. ampicyliny lub tetracykliny, obserwuje się obniżenie stężenia substancji czynnych, co może spowodować osłabienie działania produktu Klimonorm. Donoszono również o zwiększeniu częstości występowania krwawień międzymiesiączkowych.

Może dojść do konieczności zastosowania lub zmiany dawkowania doustnych leków przeciwcukrzycowych lub insuliny, gdyż estrogen wpływa na tolerancję glukozy (dochodzi do jej zmniejszenia) oraz na odpowiedź organizmu na działanie insuliny.

Estrogeny mogą wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, takich jak badanie czynności tarczycy (patrz punkt 4.4) lub badanie tolerancji glukozy.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

##### Ciąża

Stosowanie produktu Klimonorm nie jest wskazane w ciąży. W przypadku zajścia przez pacjentkę w ciążę produkt należy natychmiast odstawić.

Większość przeprowadzonych dotychczas badań epidemiologicznych dotyczących przypadkowego narażenia płodu na działanie estrogenów i progestagenów nie wskazuje na to, aby leki te wywierały działania teratogenne lub fetotoksyczne.

Dane kliniczne dotyczące ograniczonej liczby przypadków stosowania leku u kobiet w ciąży nie wskazują na wywieranie przez lewonorgestrel działań niepożądanych na płód.

##### Laktacja

Stosowanie produktu Klimonorm nie jest wskazane w trakcie laktacji.

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

W badaniach klinicznych obejmujących 588 kobiet i w badaniach obserwacyjnych obejmujących 10 115 kobiet stwierdzono następujące działania niepożądane o przypuszczalnym związku ze stosowaniem produktu Klimonorm:

Układ narządów	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Często (≥ 1/100, < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Infekcje układu oddechowego / zapalenie oskrzeli	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości / alergię	
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia nastroju, w tym zaburzenia lękowe i nastroje depresyjne	Zmiany libido
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy/ migrena	Zaburzenia pamięci*, zawroty głowy	Zaburzenia snu
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Tachykardia / kołatanie serca, żylaki, hemoroidy, zaburzenia krążenia	Zakrzepica <sup>#</sup> , zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności/wymioty, wzdęcia, bóle brzucha, zaparcia*, objawy dyspeptyczne	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zapalenie dróg żółciowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zaburzenia czynności wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik/łojotok, świąd	Wypadanie włosów
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zmiany nowotworowe piersi (łagodna mastopatia), zwiększone napięcie piersi/ bóle piersi	Krwawienia śródcykliczne/nieprawidłowe krwawienia, zapalenie piersi*, zapalenie pochwy*, rozrost szyjki macicy* / dysplazja szyjki macicy*, rozrost błony śluzowej trzonu macicy*, dolegliwości ze strony sromu i pochwy, rak piersi	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uderzenia gorąca, osłabienie, obrzęk/uczucie ciężkości nóg <sup>#</sup> , bóle w okolicy miednicy	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, niedokrwistość, zmiany masy ciała, bilirubinemia	

\*Ze względu na niewielką liczebność próby statystycznej objętej badaniami klinicznymi (n=588) pojedyncze zgłoszone działanie niepożądane o prawdopodobnym związku przyczynowym ze stosowaniem leku zalicza się co najmniej do kategorii „niezbyt często” (≥1/1 000).

<sup>#</sup>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tj. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub żył miednicy oraz zatorowość płucna, występuje częściej u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą niż u kobiet niestosujących tego rodzaju leczenia. Dalsze informacje na ten temat podano w punktach 4.3 i 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 estrogeny.

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 estrogeny 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 przypadków w odpowiednim okresie wyniesie
  - 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 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 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. Zgodnie z danymi z badań epidemiologicznych najlepsza wartość oszacowana ryzyka wskazuje na to, że rak endometrium zostanie rozpoznany u 5 na 1 000 kobiet, które nie otrzymują hormonalnej terapii zastępczej pomiędzy 50. a 65. rokiem życia. W zależności od czasu trwania terapii i dawki estrogenu, 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 terapii skojarzonej (estrogen + progestagen):

- 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

### Objawy przedawkowania

Objawami przedawkowania mogą być nudności, wymioty, uczucie napięcia w obrębie piersi i krwawienia z pochwy.

### Postępowanie po przedawkowaniu

W razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Progestageny i estrogeny, lewonorgestrel i estrogen

Kod ATC: G03F B09

Substancją czynną jest estradiolu walerianian, syntetyczny 17 $\beta$ -estradiol, chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym estradiolem ludzkim. Zastępuje on braki w produkcji estrogenu w okresie menopauzy i łagodzi objawy w jej przebiegu. Estrogeny zapobiegają zmniejszaniu masy kostnej u kobiet po menopauzie lub po wycięciu jajników.

Cykliczne stosowanie skojarzenia walerianianu estradiolu z lewonorgestrellem pozwala na wyeliminowanie mitogennego działania estrogenów na błonę śluzową macicy. Zmniejsza to zwiększone ryzyko hiperplazji i raka błony śluzowej trzonu macicy towarzyszące zastępczemu stosowaniu estrogenów w monoterapii.

### Dane z badań klinicznych

*Złagodzenie objawów związanych z niedoborem estrogenów oraz wpływ na krwawienia:*

Zmniejszenie dolegliwości menopauzy uzyskano już w pierwszych tygodniach leczenia.

Krwawienia z odstawienia wystąpiły w pierwszym roku w 84,4% cyklów. Średni czas krwawienia wynosił 5,0 dni.

Krwawienia śródcykliczne i (lub) plamienia wystąpiły u 12,9% kobiet w trakcie pierwszych miesięcy leczenia i u 7,9% kobiet pomiędzy dziesiątym i dwunastym miesiącem leczenia.

W trakcie pierwszego roku leczenia 6,4% cyklów przebiegało w sposób bezmiesiączkowy (bez krwawienia lub plamienia).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Walerianian estradiolu

#### *Wchłanianie*

Walerianian estradiolu wchłania się w pełni z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym.

#### *Dystrybucja*

Po podaniu doustnym walerianianu estradiolu estradiol osiąga maksymalne stężenie po upływie od dwóch do czterech godzin. Podczas doustnego podawania 2 mg estradiol maksymalne stężenie estradiolu przekracza 100 pg/ml. Średni okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny. Estradiol jest częściowo związany z białkami osocza.

#### *Metabolizm*

Estradiol podany doustnie ulega zmetabolizowaniu w ponad 90% podczas pierwszego przejścia przez wątrobę, przede wszystkim do estronu, siarczanu estronu i estriolu, a także do wolnych i metylowanych estrogenów katecholowych. Rozkład następuje przede wszystkim w wątrobie, jednak poza tym również w innych tkankach.

#### *Eliminacja*

Estradiol i jego metabolity (estron i estriol) są wydalane z moczem w ciągu 48 godzin w postaci sprzężonej z kwasem siarkowym i kwasem glukuronowym, łącznie z niewielką ilością niezmienionego estradiolu. Część jest eliminowana z kałem.

### Lewonorgestrel

#### *Wchłanianie*

Lewonorgestrel wchłania się szybko i w pełni z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym.

#### *Dystrybucja*

Lek osiąga maksymalne stężenie w surowicy po upływie od 1 do 2 godzin od podania doustnego. Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi 2 godziny, a okres półtrwania w fazie eliminacji – od 10 do 24 godzin.

Lewonorgestrel wiąże się w osoczu w 93-95% z albuminami oraz swoiście z SHBG.

#### *Metabolizm*

Nie stwierdzono efektu pierwszego przejścia przez wątrobę.

## Eliminacja

Klirens osoczowy wynosi 106 ml/h/kg.

Lewonorgestrel jest wydalany w postaci zredukowanych i (lub) hydroksylowanych metabolitów, przede wszystkim związanych z kwasem glukuronowym i siarkowym. Lek jest wydalany w przybliżeniu po połowie z moczem i z kałem.

Niewielkie ilości lewonorgestrelu przechodzą do mleka matki.

## Dostępność biologiczna

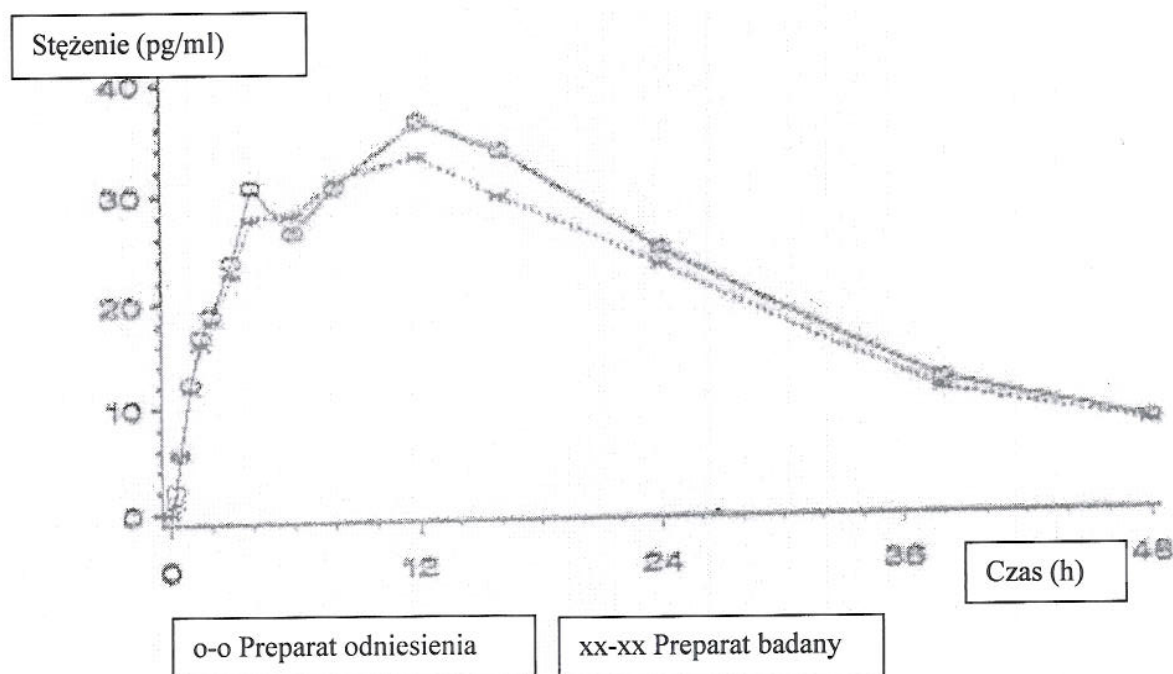
Badanie równoważności biologicznej przeprowadzone w 1994 r., obejmujące podawanie walerianianu estradiolu w dawce 4 mg (co odpowiada 2 żółtym tabletkom 1. fazy produktu Klimonorm) 32 zdrowym kobietom, dało następujące wyniki w porównaniu do produktu odniesienia:

### Estradiol

	Produkt badany	Produkt odniesienia
Maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ [pg/ml])	39,78 ± 17,72	42,89 ± 20,99
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu ( $t_{max}$ [h])	8,17 ± 4,47	9,98 ± 5,94
Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu ( $AUC_{0-48}$ [h x pg/ml])	1 006,65 ± 479,40	1 015,21 ± 555,18

Wartości podano w postaci średnich i przedziałów wyników.

Przebieg zmian średniego stężenia osoczowego estradiolu w porównaniu do produktu odniesienia na wykresie zależności stężenia od czasu:



Badanie równoważności biologicznej przeprowadzone w 1995 r., obejmujące podawanie 4 mg walerianianu estradiolu i 0,30 mg lewonorgestrelu (co odpowiada 2 brązowym tabletkom 2. fazy produktu Klimonorm) 16 zdrowym kobietom, dało następujące wyniki w porównaniu do produktu odniesienia:

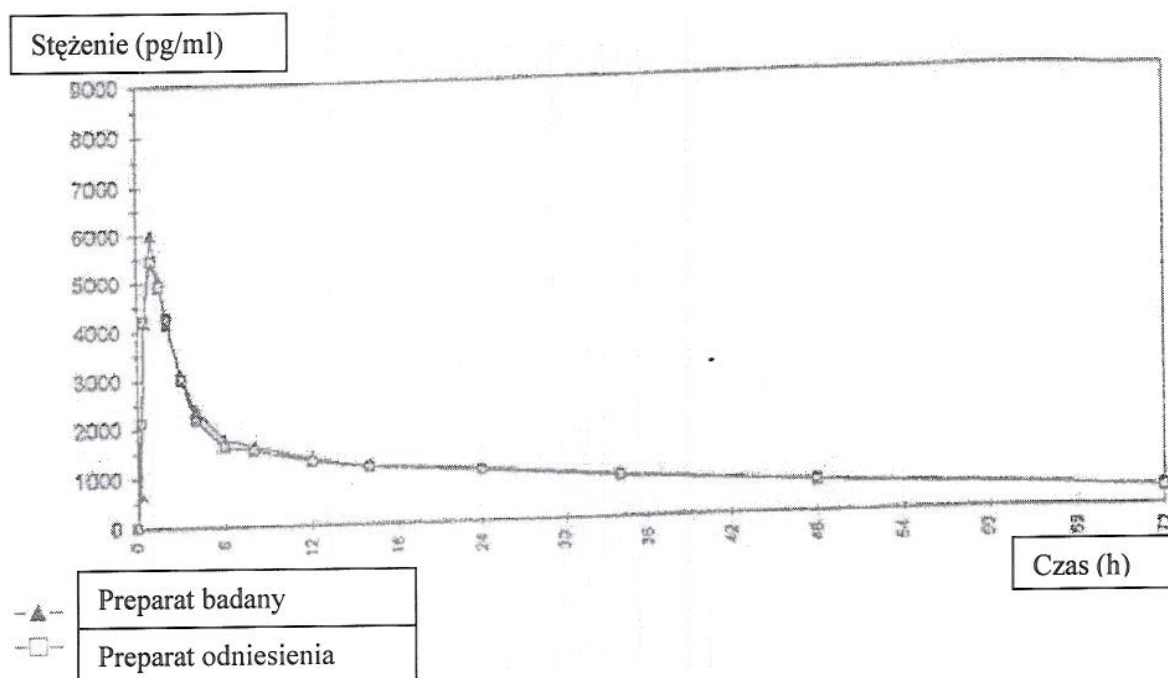
	<u>Lewonorgestrel</u>		<u>Estradiol</u>	
	Produkt badany	Produkt odniesienia	Produkt badany	Produkt odniesienia
Maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ [pg/ml])	6 158,9 ± 1 651,6	5 773,3 ± 1 722,0	52,36 ± 9,55	48,83 ± 6,22
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu ( $t_{max}$ [h])	1,03 ± 0,13	1,31 ± 0,36	11,87 ± 5,58	10,60 ± 3,74
Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu ( $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ [h x pg/ml])	91 352,82 ± 32 683,30	91 179,59 ± 34 447,74	1 875,36 ± 576,69	1 782,53 ± 672,24

Wartości podano w postaci średnich i przedziałów wyników.

### Lewonorgestrel

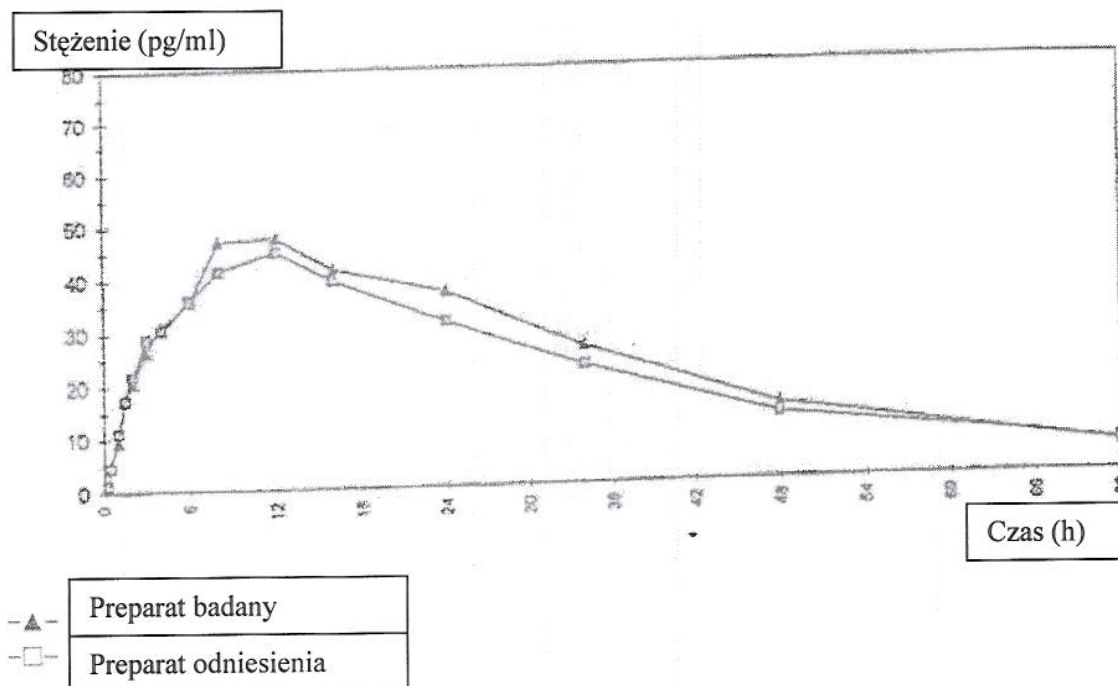
Przebieg zmian średniego stężenia osoczkowego lewonorgestrelu w porównaniu do produktu odniesienia na wykresie zależności stężenia od czasu:

Stężenie (pg/ml)



## Estradiol

Przebieg zmian średniego stężenia osoczowego estradiolu w porównaniu do produktu odniesienia na wykresie zależności stężenia od czasu:



### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ze względu na znaczne różnice pomiędzy różnymi gatunkami zwierząt oraz pomiędzy zwierzętami a człowiekiem wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach mają jedynie ograniczoną wartość predykcyjną w odniesieniu do stosowania leku u człowieka.

U zwierząt doświadczalnych estradiol i walerianian estradiolu wykazywały, nawet we względnie niewielkich dawkach, działanie embrioletalne; obserwowano wady rozwojowe układu moczowo-płciowego oraz feminizację płodów męskich.

W badaniu doświadczalnym na zwierzętach lewonorgestrel wywoływał śmierć płodów, a w dużych dawkach działał maskulinizująco na płody płci żeńskiej. Badania nad toksycznym wpływem na reprodukcję przeprowadzone na szczurach, myszach i królikach nie wskazywały na istnienie właściwości teratogennych leku.

Dane z badań przedklinicznych nad walerianianem estradiolu i lewonorgestrem, pochodzące z konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności przewlekłej, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie wykazały istnienia szczególnych zagrożeń u ludzi poza tymi, które zostały już opisane w pozostałych częściach niniejszej charakterystyki.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żółta tabletką drażwowaną (tabletką I fazy):

Laktoza, skrobia ziemniaczana, talk, żelatyna, magnezu stearynian, woda oczyszczona

#### *Otoczka tabletki*

Sacharoza, talk, magnezu węglan lekki, zasadowy, wapnia węglan, glukoza ciekła, żelatyna, wosk Carnauba, makrogol 35000, powidon K25, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172).

#### Brazowa tabletki drażowana (tabletki II fazy):

Laktoza, skrobia ziemniaczana, talk, żelatyna, magnezu stearynian, woda oczyszczona

#### *Otoczka tabletki*

Sacharoza, talk, magnezu węglan lekki, zasadowy, wapnia węglan, glukoza ciekła, żelatyna, wosk Carnauba, makrogol 35000, powidon K25, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek brązowy (E 172).

### **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 drażowanych (9 żółtych i 12 brązowych) w blistrze PVC/Al.  
1, 2 lub 3 blistry w tekturowym pudełku.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Jenapharm GmbH & Co. KG  
D-07745 Jena  
Niemcy

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

5360  
R/0597

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

05.07.1993 r.  
26.03.1999 r.  
29.04.2004 r.  
29.04.2005 r.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -09- 24