⑥ Iné	**✘ KLIMONORM tbl obd (blis.) 3x21 ks (63 ks)**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-06-01 12:54:22**
Interné číslo záznamu:	**1664**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**obalené tablety**
Registračné číslo produktu:	**56/0052/92-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**89782**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03F - Gestagény a estrogény v kombinácii**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03FB - Gestagény a estrogény, sekvenčné liečivá**
Stav:	**✘ Neaktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**04/1992**
Cena orientačne [€]:	

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev.č. 2012/07144

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Klimonorm

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Každé balenie obsahuje 21 obalených tabliet (9 žltých a 12 hnedých).
Žltá obalená tableta obsahuje: estradioli valeras 2,00 mg.
Hnedá obalená tableta obsahuje: estradioli valeras 2,00 mg a levonorgestrelum 0,15 mg.

Pomocné látky, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Obalené tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- • Hormonálna substitučná terapia (HRT) symptómov z nedostatku estrogénov v perimenopauze, postmenopauze a po ovarektómii:
  • Prevencia osteoporózy u postmenopauzálnych žien s vysokým rizikom vzniku

zlomenín, ktoré netolerujú alebo majú kontraindikované iné lieky používané na prevenciu osteoporózy.
Skúsenosti s liečbou u žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Klimonorm je liek určený na cyklickú hormonálnu substitučnú terapiu na perorálne podanie.
Počas 21 dní sa denne užíva jedna obalená tableta.

Spôsob podávania
Čísla a šípky vytlačené na zadnej strane blistra umožňujú kontrolu správneho poradia užívaných obalených tabliet.
Prvá žltá obalená tableta sa musí užiť z políčka označeného číslom 1. Užívanie pokračuje ďalej v smere šípok. Po 9 žltých obalených tabletách nasleduje 12 hnedých obalených tabliet. Po využití všetkých obalených tabliet počas trojtýždňového cyklu nasleduje 7-dňová prestávka bez užívania tabliet, počas ktorej sa pravdepodobne dostaví krvácanie podobné menštruačnému.
Po 7-dňovom intervale pokračuje užívanie z ďalšieho balenia bez ohľadu na to, či prípadné krvácanie už skončilo. Užívanie tabliet po prestávke začína vždy v rovnakom dni v týždni, kedy sa užila prvá tableta.

Ako začať užívať Klimonorm
• Ak nepredchádzala liečba HRT
Pokiaľ pacientka menštruuje (v premenopauze), prvá obalená tableta Klimonormu sa užíva piaty deň menštruácie.
Pokiaľ pacientka už nemenštruuje, alebo ak má medzi spontánnymi menštruáciami dlhé intervaly, môže začať liečbu kedykoľvek. Pred liečbou sa však musí vylúčiť tehotenstvo.

- • Ak pacientka prechádza z inej HRT liečby.
  Ženy prechádzajúce z kontinuálnych kombinovaných HRT liekov, môžu liečbu začať nasledujúci deň po dokončení predchádzajúceho režimu.
  Pacientky prechádzajúce z cyklického HRT režimu majú začať s liečbou deň po ukončení intervalu bez liečby.
  Tablety sa užívajú celé. Aby sa zabránilo prípadnej nevoľnosti, najlepšie je užívať ich večer. Tablety sa majú užívať v rovnakom dennom čase.
  Dĺžka liečby sa musí stanoviť individuálne.
  Pri začiatočnej i pokračovacej liečbe postmenopauzálnych symptómov sa má zvoliť čo najnižšia účinná dávka a dĺžka liečby má byť čo najkratšia (pozri tiež časť 4.4.).

Staršie pacientky
Nie sú žiadne špeciálne odporúčania týkajúce sa dávkovania u starších pacientok.

Deti
Liek nie je určený deťom.

Vynechanie tablety
Ak dôjde k vynechaniu tablety, má sa užiť v priebehu nasledujúcich 12 hodín od času, kedy sa tablety zvyčajne užívajú, inak sa musí vyradiť a ďalšia tableta sa užije nasledujúci deň vo zvyčajnom čase. Ak dôjde k vynechaniu tablety, zvyšuje sa pravdepodobnosť krvácania z prieniku alebo špinenia.

4.3 Kontraindikácie

- • Preukázaný karcinóm prsníka v súčasnosti alebo v minulosti alebo podozrenie naň
  • Preukázaný od estrogénov závislý malígny tumor, napr. endometria, alebo podozrenie naň
  • Krvácanie z genitálu, ktorého príčina nie je objasnená
  • Neliečená endometriálna hyperplázia
  • Predchádzajúci alebo súčasný venózny tromboembolizmus (hlboká žilová trombóza, pulmonálny embolizmus)
  • Aktívne alebo v nedávnom čase prekonané arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angina pectoris, infarkt myokardu)
  • Existujúce ochorenie pečene alebo toto ochorenie v ananmnéze, kým sa hodnoty pečeňových funkcií nevrátia na pôvodné hodnoty
  • Známa precitlivenosť na liečivá alebo niektorú z pomocných látok
  • Porfýria
  • Vrodená intolerancia fruktózy, intolerancia galaktózy, Lappov nedostatok laktázy, glukózo-galaktózová malabsorpcia, insuficiencia sacharózo-izomaltázy

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba postmenopauzálnych príznakov s pomocou HRT za zahajuje iba v prípadoch, ak tieto príznaky nežiaducim spôsobom ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch sa musia aspoň jedenkrát za rok starostlivo posúdiť možné riziká a prospech HRT a v liečbe pokračovať dovtedy, pokým prospech prevažuje na rizikom.

Lekárske vyšetrenie/kontroly

Pred začatím alebo opakovaným použitím HRT sa má pdpbrať úplná osobná a rodinná anamnéza pacientky. S ohľadom na tieto údaje a na kontraindikácie používania HRT sa vykoná lekárske vyšetrenie (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov). Počas liečenia sa odporúča vykonávať pravidelné prehliadky pacientok, pričom frekvencia a povaha vyšetrení sa stanoví individuálne. Ženy majú byť poučené, aké zmeny na prsníkoch musia hlásiť lekárovi alebo zdravotnej sestre. Vyšetrenia (vrátane mamografie) sa majú vykonávať v súlade s prijatými skríningovými postupmi, s individuálnou modifikáciou podľa klinických potrieb.

Stavy, pri ktorých je potrebný dohľad
Pacientka má byť pozorne sledovaná, ak sa u nej vyskytuje alebo vyskytol v minulosti niektorý z uvedených stavov, alebo ak sa zhoršil počas tehotenstva či pri predošlej hormonálnej liečbe. Pri liečbe Klimonormom sa predovšetkým musí vziať do úvahy možný výskyt alebo zhoršenie týchto stavov:
- Leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza
- Anamnéza alebo rizikové faktory tromboembolických porúch (pozri nižšie)
- Rizikové faktory estrogén – dependentných nádorov, napr. prvostupňová dedičnosť rakoviny prsníka
- Hypertenzia
- Ochorenia pečene (napr. adenóm pečene)
- Diabetes mellitus s postihnutím ciev alebo bez neho
- Cholelitiáza
- Migréna alebo (závažné) bolesti hlavy
- Systémový lupus erytematosus
- Anamnéza endometriálnej hyperplázie (pozri nižšie)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleróza

Dôvody pre okamžité ukončenie liečby:
Liečba sa musí prerušiť pri výskyte kontraindikácie a v týchto prípadoch:
- Žltačka alebo porucha funkcie pečene
- Významné zvýšenie krvného tlaku
- Nový vznik bolestí hlavy migrenózneho typu
- Tehotenstvo

Endometriálna hyperplázia
Ak sa dlhodobo podávajú estrogény samostatne, stúpa riziko endometriálnej hyperplázie a karcinómu (pozri časť 4.8). Toto riziko sa významne znižuje, ak sa ženám bez hysterektómie pridá gestagén aspoň počas 12 dní cyklu.

Počas prvých mesiacov liečby sa môže vyskytnúť medzimenštruačné krvácanie a

špinenie. Ak výskyt týchto stavov počas liečby pokračuje, alebo ak sa vyskytujú po prerušení liečby, je nutné pátrať po ich príčine. Súčasťou vyšetrení môže byť i biopsia endometria na vylúčenie endometriálnej malignity.

Rakovina prsníka
Randomizovaná placebom kontrolovaná štúdia Women's Health Initiative (WHI) a epidemiologické štúdie vrátane Million Women Study (MWS) zistili, že pri niekoľkoročnom užívaní estrogénov, kombinácií estrogénov s gestagénmi alebo tibolónu ako HRT stúpa u liečených žien riziko rakoviny prsníka (pozri časť 4.8). U každého druhu HRT sa zvýšené riziko objavuje počas niekoľkých rokov používania a s dĺžkou používania stúpa, avšak po ukončení liečby sa za niekoľko rokov (väčšinou do piatich rokov) navracia k pôvodným hodnotám.
V štúdii MWS bolo relatívne riziko vzniku rakoviny prsníka vyššie, ak sa ku konjugovaným konským estrogénom (conjugated equine oestrogens, CEE) alebo k estradiolu (E2) pridal gestagén , a to sekvenčne alebo kontinuálne, bez ohľadu na typ gestagénu. Nebolo dokázané, že by sa líšilo riziko medzi rôznymi spôsobmi podania.
V štúdii WHI sa pri kontinuálnom užívaní kombinácie konského estrogénu a medroxyprogesterónacetátu (CEE+MPA) vyskytli prípady rakoviny prsníka s mierne väčšími nádormi a s častejším výskytom metastáz v lokálnych lymfatických uzlinách, než pri užívaní placeba.
HRT, predovšetkým kombinovaná estrogénovo-gestagénová liečba, zvyšuje denzitu mamografických snímkov. To môže mať nežiaduci vplyv na rádiologickú detekciu rakoviny prsníka.
Venózny tromboembolizmus
HRT je spojená s vyšším relatívnym rizikom vzniku venózneho tromboembolizmu (VTE), t.j. s trombózou hlbokých žíl alebo s pľúcnou embóliou. Jedna randomizovaná kontrolovaná štúdia a epidemiologické štúdie zistili dvoj až trojnásobne vyššie riziko u žien používajúcich HRT v porovnaní s tými, ktoré liečbu nedostávali. U žien, ktoré nepoužívajú HRT, je odhadovaný počet prípadov VTE za päť rokov 3 z 1000 žien vo veku 50-59 rokov a 8 z 1000 žien vo veku 60-69 rokov. Odhaduje sa, že u z zdravých žien používajúcich 5 rokov HRT pribudne počas tohto päťročného obdobia ďalších 2-6 prípadov VTE (najlepší odhad = 4) na 1000 žien vo veku 50-59 rokov a 5-15 prípadov (najpresnejší odhad = 9) na 1000 žien vo veku 60-69 rokov. Výskyt VTE je pravdepodobnejší počas prvého roku používania HRT než neskôr.

Všeobecne známymi rizikovými faktormi VTE sú pozitívna osobná alebo rodinná anamnéza, závažná obezita (BMI > 30 kg/m2) a systémový lupus erytematosus (SLE). Ohľadne možnej súvislosti varikóznych žíl a VTE doposiaľ nepanuje zhoda.

Pacientky s anamnézou VTE alebo so známymi trombofilnými stavmi majú zvýšené riziko VTE. HRT môže toto riziko zvyšovať. Aby sa vylúčila trombofilná predispozícia,

musia sa preskúmať údaje o tromboembolizme alebo opakovaných spontánnych potratoch v osobnej alebo podrobnej rodinnej anamnéze. Dokiaľ sa dôkladne nevyšetria trombofilné faktory alebo dokiaľ sa nezačne antikoagulačná liečba, používanie HRT u týchto pacientok sa má považovať za kontraindikované. U žien s antikoagulačnou terapiou musí byť starostlivo uvážený pomer prospech - riziko užívania HRT.

Riziko VTE sa môže dočasne zvýšiť pri dlhotrvajúcej imobilizácii, veľkej traume alebo pri veľkom operačnom výkone. Má sa venovať veľká starostlivosť profylaktickým opatreniam na prevenciu VTE po operácii žien s HRT, podobne ako u všetkých pacientov po operáciách. Ak je po plánovanom chirurgickom výkone pravdepodobná dlhodobá imobilizácia, predovšetkým po operáciách brucha a ortopedických výkonoch na dolných končatinách, má sa uvážiť možnosť dočasného vysadenia HRT 4-6 týždňov pred operáciou. Opätovné začatie liečby nie je možné, dokiaľ nie je žena úplne pohyblivá.

Ak po začatí liečby vznikne VTE, používanie lieku sa musí zastaviť. Pacientky majú byť poučené, aby sa v prípade výskytu možného príznaku tromboembolizmu (napríklad pri bolestivom opuchu nohy, náhlej bolesti na hrudníku, dýchavičnosti) ihneď spojili so svojimi lekármi.

Ochorenie koronárnych artérií (CAD)
Randomizované kontrolované štúdie nepotvrdili kardiovaskulárny prospech kontinuálnej kombinovanej liečby konjugovanými estrogénmi a medroxyprogesterónacetátom (MPA). Dve veľké klinické štúdie (WHI a HERS, t.j. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) zistili možné zvýšené riziko kardiovaskulárnej morbidity počas prvého roku používania a žiaden celkový prospech. Pre ďalšie HRT lieky je k dispozícii málo údajov z randomizovaných riadených štúdií, ktoré skúmali ich vplyv na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Preto nie je isté, či je možné rozšíriť tieto závery i na iné HRT liečivá.

Mozgová mŕtvica
Druhotným zistením jednej veľkej randomizovanej klinickej štúdie (štúdie WHI) bola skutočnosť, že u zdravých žien liečených kontinuálnou kombinovanou liečbou konjugovanými estrogénmi a MPA stúpa riziko mozgovej mŕtvice ischemického pôvodu. U žien, ktoré nepoužívajú HRT, je odhadovaný počet prípadov mozgovej mŕtvice za päť rokov 3 z 1000 žien vo veku 50-59 rokov a 11 z 1000 žien vo veku 60-69 rokov. Odhaduje sa, že u z zdravých žien užívajúcich 5 rokov konjugované estrogény a MPA pribúdajú počas tohto päťročného obdobia ďalšie 0-3 prípady mozgovej mŕtvice (najlepší odhad =1) na 1000 žien vo veku 50-59 rokov a 1-9 prípadov (najlepší odhad = 4) na 1000 žien vo veku 60-69 rokov. Nie je známe, či sa toto zvýšené riziko vzťahuje i pre iné HRT liečivá.

Rakovina vaječníkov
V niektorých epidemiologických štúdiách je dlhodobé používanie estrogénov v monoterapii ako HRT (aspoň 5-10 rokov) u žien po hysterektómii spojované so zvýšeným rizikom rakoviny vaječníkov. Nie je isté, či má dlhodobá kombinovaná HRT iné riziko, než lieky obsahujúce iba estrogén.

Poruchy pečene
V zriedkavých prípadoch sa po používaní hormonálnych látok, ktoré sú obsiahnuté aj v lieku Klimonorm, pozorovali benígne a ešte zriedkavejšie malígne tumory pečene, ktoré viedli ojedinele k život ohrozujúcemu vnútrobrušnému krvácaniu. Keď sa objavia silné bolesti v nadbrušku, zväčšenie pečene alebo známky abdominálneho krvácania, je potrebné vziať v rámci diferenciálnej diagnózy do úvahy tumor pečene.

Ochorenie žlčníka
U postmenopauzálnych žien liečených estrogénmi je zvýšené riziko ochorenia žlčníka.

Iné stavy
Estrogény môžu spôsobovať retenciu tekutín, preto majú byť pacientky so srdcovou alebo obličkovou dysfunkciou starostlivo sledované. Veľká pozornosť sa má venovať pacientkám s terminálnou renálnou insuficienciou, pretože sa u nich dá očakávať zvýšená hladina cirkulujúcich liečiv nachádzajúcich sa v Klimonorme.

Počas estrogénovej substitučnej liečby alebo HRT sa majú starostlivo sledovať pacientky s preukázanou hypertriglyceridémiou, pretože sa počas estrogénovej liečby žien s týmto nálezom vyskytli zriedkavé prípady významného zvýšenia plazmatických triglyceridov s následnou pankreatitídou.

Nebolo presvedčivo dokázané, či dochádza k zlepšeniu kognitívnych funkcií. Zo štúdie WHI vyplýva niekoľko dôkazov zvýšeného rizika pravdepodobnej demencie u žien, ktoré zahájili užívanie HRT v kombinácii CEE a MPA po 65. roku veku. Nie je známe, či sa tieto závery vzťahujú i na mladšie ženy po menopauze alebo na iné HRT liečivá.

Vplyv na biochemické hodnoty
Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroxín (TBG). Následkom toho dochádza ku zvýšeniu hladiny cirkulujúcich celkových hormónov štítnej žľazy, ktoré sa dajú merať vyšetrením hladín jódu viazaného na proteíny (PBI), vyšetrením T4 (stĺpcovou analýzou alebo rádioimunoanalyticky) alebo vyšetrením hladín T3 (rádioimunoanalyticky). Vychytávanie T3 klesá následkom zvýšeného TBG. Koncentrácie voľného T4 a voľného T3 sa nemenia. Môže dochádzať aj ku zvýšeniu sérových hladín iných väzobných proteínov, napríklad globulínu viažuceho kortikoidy (CBG) a globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG). Následkom je zvýšenie hladín cirkulujúcich kortikosteroidov alebo pohlavných steroidných hormónov. Koncentrácia

voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sa nemení. Môže dochádzať i ku zvýšeniu hladín iných plazmatických proteínov (substrát angiotenzín/renín, alfa-1-antitrypsín, ceruloplazmín).

Tento liek obsahuje laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, laponskej deficiencie laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou, ktoré majú diétu bez laktózy, musia toto množstvo zohľadniť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus estrogénov a gestagénov sa môže zvyšovať pri súčasnom užívaní liečiv, ktoré indukujú enzýmy metabolizujúce lieky, a to enzýmy cytochrómu P450. K týmto liečivám patria antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a antimikrobiálne lieky (rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz).

Hoci sú ritonavir a nelfinavir silnými inhibítormi, pri súčasnom užívaní so steroidnými hormónmi vykazujú naopak indukčné pôsobenie.

Metabolizmus estrogénov a gestagénov môžu ovplyvniť bylinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (Hypericum perforatum).

Klinicky sa zvýšený metabolizmus estrogénov a gestagénov môže manifestovať ich zníženým účinkom a zmenami profilu maternicového krvácania.

Estrogény môžu zvyšovať účinok imipramínu aj jeho vedľajšie účinky.

Účinok antibiotík, napr. ampicilínu a tetracyklínov na črevné baktérie môže, takisto ako živočíšne uhlie, znížiť plazmatickú hladinu hormónov, účinok Klimonormu sa tak môže znížiť. V tejto súvislosti bol opísaný zvýšený výskyt krvácania z prieniku.

Vplyvom na glukózovú toleranciu (je znížená) a odpoveď na inzulín môže dôjsť ku zmene potrebnej dávky perorálnych antidiabetík alebo inzulínu.

Estrogény môžu ovplyvňovať výsledky niektorých laboratórnych vyšetrení, ako napr. pri vyšetrení funkcie štítnej žľazy alebo glukózovej tolerancie (pozri 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Klimonorm sa nesmie používať počas tehotenstva. Ak dôjde k otehotneniu počas užívania Klimonormu, liečba sa musí okamžite prerušiť.

Údaje z obmedzeného počtu exponovaných tehotenstiev nenaznačujú nežiaduce účinky levonorgestrelu na plod.
Doposiaľ známe údaje väčšiny epidemiologických štúdií nenaznačujú teratogénny alebo toxický účinok na plod pri neúmyselnej expozícii plodu estrogén-gestagénovej kombinácii.

Dojčenie
Klimonorm nie je indikovaný počas dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje

Liek nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V dole uvedenej tabuľke sú vymenované nežiaduce účinky, hlásené počas klinických štúdií, ktoré by sa mohli spájať s užívaním Klimonormu. Sú zoradené podľa tried orgánových systémov.

	Frekvencia nežiaduceho účinku	
Trieda orgánových systémov		
	Časté (³ 1/100, < 1/10)	**Menej časté (³ 1/1000, < 1/100)**
PORUCHY NERVOVÉHO SYSTÉMU	bolesti hlavy	migréna poruchy pamäti depresívne nálady závraty
PORUCHY SRDCA A CIEVNE PORUCHY	hypertenzia	tachykardia varikóza hemoroidy