

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Climara 50

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Estradiolový transdermální systém

12,5 cm² náplasti obsahuje Estradiolum hemihydricum 3,9 mg (odpovídá Estradiolum 3,8 mg)

Průměrná absorbovaná dávka je 50 µg/den.

3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální náplast.

Transdermální systém je tvořen náplastí obsahující estradiol v akrylátové adhesivní matrix.

Transdermální průnik estradiolu z náplasti je zajištěn po dobu 7 dnů.

Aktivní složkou systému je estradiol. Ostatní složky systému jsou farmakologicky inaktivní.

Popis přípravku:

Osmihranná průsvitná náplast s oválnou účinnou plochou 12,5 cm² skládající se ze tří vrstev

- a) krycí průsvitná polyethylenová vrstva
- b) vrstva obsahující účinnou látku v acrylátové pojivové formě
- c) ochranná vrstva potažená propustným polystyrenem

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Hormonální substituční léčba při známkách nedostatku estrogenů u postmenopauzálních žen, které jsou více než 1 rok po menopauze.
- 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 65 let jsou omezené.

(Viz také bod 4.4)

4.2 Dávkování a způsob podání

• Dávkování

Climara je náplast obsahující pouze estrogen, která se aplikuje na kůži jedenkrát týdně.

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). Léčba potmenopauzálních symptomů se zahajuje náplastí Climara s nejnižším obsahem hormonů. Je-li nezbytné lze použít náplast s vyšším obsahem hormonu. Jakmile je léčba již zavedena, použije se náplast s nejnižší účinnou dávkou hormonu, která zmírní klimakterické obtíže.

Pro prevenci postmenopauzální osteoporózy se doporučuje Climara 50. Ženy, které dostávají Climaru 100 pro léčbu postmenopauzálních symptomů, mohou v této dávce pokračovat.

U žen s intaktní dělohou musí být k přípravku Climara přidán progestagen po dobu nejméně 12 – 14 dní každý měsíc. Pokud nebyla dříve stanovena diagnóza endometriózy, nedoporučuje se přidávat progestagen ženám po hysterektomii.

Pro kontinuální použití

Náplasti se mají aplikovat jedenkrát týdně nepřetržitě, použitá náplast se odstraní vždy po 7 dnech a nová náplast se aplikuje na jiné místo.

Pro cyklické použití

Léčbu lze rovněž zvolit v cyklickém režimu. Je-li zvolena tato možnost, náplasti se aplikují 3 po sobě jdoucí týdny, před dalším cyklem následuje 7-denní interval bez použití náplasti.

- Jak začít léčbu Climarou

Ženy, které neužívají estrogeny nebo ženy, které přecházejí z kontinuálních kombinovaných HRT přípravků, mohou začít s léčbou kdykoliv.

Pacientky, které přecházejí z kontinuálního sekvenčního režimu, by měly 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.

- Vynechaná nebo ztracená náplast

Jestliže náplast odpadne dříve než uplyne 7 dní, měla by být znovu nalepena. Je-li nezbytné, musí být použita nová náplast na dobu zbývajících do konce 7denního intervalu.

Pokud pacientka zapomene náplast vyměnit, měla by tak učinit, jakmile si na vyměnění vzpomene. Následující náplast by měla být použita po uplynutí dobu normálního 7denního intervalu.

Po několika dnech bez výměny náplasti se zvyšuje pravděpodobnost výskytu krvácení z průniku a špinění.

- **Způsob podání**

Po odstranění ochranného potahu adhesivní vrstvy se Climara nalepí na čisté suché místo na kůži trupu nebo hýždí. Climara nesmí být nalepena na prsa. Místa aplikace je třeba střídat.

Interval mezi aplikacemi v jednom místě musí být alespoň jeden týden. Kůže na zvoleném místě nesmí být mastná, poraněná nebo podrážděná. Je třeba se vyhnout aplikaci v oblasti pasu, protože těsné oblečení by mohlo náplast odlepit. Náplast je třeba nalepit ihned po otevření sáčku a odstranění ochranného potahu. Náplast se dlaní pevně přitiskne na kůži po dobu asi 10 vteřin. Je třeba zkontrolovat, zda náplast dobře přilnula, a to zvláště na okrajích.

Náplast je třeba vyměnit jednou týdně.

Je-li náplast správně nalepena, pacientka se může bez omezení koupat nebo sprchovat. Ve velmi horké lázni nebo v sauně se však náplast může odlepit.

- Děti

Nedoručuje se pro používání u dětí.

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
- Vaginální krvácení, 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
- Porfyrie
- Známá přecitlivělost na léčivou látku nebo některou z pomocných látek

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.
- Stav 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 Climarou, 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. 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
- Otoskleróza

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 estrogény (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.
- Stimulace neoponovanými estrogény může vést k premaligní nebo maligní transformaci v reziduálních ložiscích endometriózy. Proto u žen, které podstoupily hysterektomii pro výskyt endometriózy a mají reziduální endometriózu, je třeba zvážit přidání progestagenu k estrogenové substituční terapii

Karcinom 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 estrogeny (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 estrogeny 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 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 (přesněji – 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 déletrvající 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 déletrvající 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 obecný 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 nález, 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 estrogeny 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 estrogeny 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 estrogeny.

Další okolnosti

- Estrogeny mohou zvyšovat retenci tekutin, proto musí být pacientky se srdeční poruchou nebo s poruchou funkce ledvin pečlivě sledovány. Pacientky s terminální insuficiencí ledvin musí být obzvláště sledovány, protože se očekává zvýšení hladiny cirkulujících léčivých látek obsažených v přípravku Climara.
- Ženy s již dříve prokázanou hypertriglyceridémií by měly být během estrogenové nebo hormonální substituční léčby pečlivě sledovány, protože byly zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení plasmatických triglyceridů během léčby estrogeny, které vedly ke vzniku pankreatitidy.
- 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 volného 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).

- Zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum se může příležitostně objevit chloasma. Ženy se sklonem ke vzniku chloasmat by se měly během léčby HRT vyhnout slunečnímu a ultrafialovému záření.
- 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.

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 antimikrobiální 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.

Při transdermální aplikaci nedochází k efektu prvního průchodu játry, takže transdermálně aplikované estrogény mohou být méně ovlivněny enzymovými induktory než orálně užívané hormony.

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

4.6 Těhotenství a kojení

• Těhotenství

Climara není určena pro použití v těhotenství. Jestliže dojde k otěhotnění během užívání Climary, léčba musí být okamžitě přerušena.

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

• Kojení

Climara není indikována v době kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou známy.

4.8 Nežádoucí účinky

Během prvních měsíců se může vyskytnout krvácení z průniku a napětí v prsou nebo jejich zvětšení. Tyto jsou obvykle přechodného rázu a s pokračující léčbou mizí. Tabulka uvedená níže vyjmenovává nežádoucí reakce léku zaznamenané v klinických studiích a uváděné po

uvedení léku na trh. Nežádoucí reakce byly zaznamenány ze 3 klinických studií fáze III (n=611 žen) a byly zahrnuty do tabulky, pokud byl určen alespoň možný vztah k léčbě 50 nebo 100 µg estradiolu denně, aplikovaného transdermálně.

Výskyt nežádoucích účinků se obecně očekává u 76% pacientek. Nežádoucí účinky vyskytující se u více než 10% v klinických studiích byly reakce v místě aplikace a napětí v prsou.

Orgánový systém	Nežádoucí účinky z klinických studií		Nežádoucí účinky uváděné po uvedení na trh
	Časté (≥ 1/100, < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000, < 1/100)	
Tělo jako celek	Bolest	Únava, abnormální laboratorní testy ¹ , slabost ¹ , horečka ¹ , chřipkové příznaky ¹ , malátnost ¹ .	
Srdeční poruchy	-	Migréna, palpitace, superficiální flebitis ¹ , hypertenze ¹ .	
Gastrointestinální poruchy	Flatulence, nauzea.	Zvýšená chuť k jídlu, zácpa, dyspepsie ¹ , průjem ¹ , rektální poruchy ¹ .	Bolest břicha, nadýmání (vzednutí břicha), cholestatická žloutenka
Poruchy metabolismu a výživy	Edémy, přírůstek na hmotnosti.	Hypercholesterolemie ¹	
Poruchy krve a lymfatického systému	-	Purpura ¹	
Poruchy pohybového systému	-	Poruchy kloubů, svalové křeče	
Respirační poruchy	-	Dušnost ¹ , rýma ¹	
Poruchy nervového systému	Deprese, závrať, nervozita, letargie, bolest hlavy, zvýšené pocení, návaly horka	Úzkost, nespavost, apatie, emoční labilita, poruchy koncentrace, parestézie, změny libid, euforie ¹ , třes ¹ , agitace ¹	
Poruchy kůže a kožních adnex	Svědění v místě aplikace, vyrážka	Akné, alopecie, suchá kůže, benigní poruchy prsou, nádory prsou, zvětšení a napětí prsou, poruchy nehtů ¹ , kožní uzlíky ¹ , hirsutismus ¹	Kontaktní dermatitida, ekzém, bolest prsou
Urogenitální poruchy	Menstruační poruchy, vaginální výtok, poruchy vulvy/vagíny	Zvýšená frekvence a nutnost močení, benigní endometriální neoplasmata, endometriální hyperplázie,	Děložní fibroidy

Orgánový systém	Nežádoucí účinky z klinických studií		Nežádoucí účinky uváděné po uvedení na trh
	Časté (≥ 1/100, < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000, < 1/100)	
		inkontinence ¹ , cystitis ¹ , změna barvy moče ¹ , hematuria ¹ , děložní poruchy ¹	
Smyslové poruchy		Abnormální vidění ¹ , suché oko ¹	

¹ Byly uváděny v jednotlivých případech. Vzhledem k malé studijní populaci (n=611) nelze na základě zjištěných hodnot určit, zda se jedná o méně časté nebo vzácné příhody

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 uživatelk 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 uživatelk 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-progestagenové 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 mělo být diagnostikováno během 5 let
- Na 1000 žen užívající kombinovanou HRT (CEE+MPA) by mohl být počet případů navíc
 - 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 uživatelkami neoponovaných estrogenů je 2krát až 12krát větší než pro neuvivatelky. 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 uživatelky HRT než u žen, které HRT neužívají. Další informace viz. bod 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)

4.9 Předávkování

U tohoto typu aplikace je předávkování nepravděpodobné. Předávkování může vyvolat nevolnost, zvracení a u některých žen může dojít ke krvácení z průniku. Neexistuje žádné specifické antidotum, léčba je symptomatická. Náplast(i) je třeba odstranit.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Indikační skupina: hormon, estrogeny, estradiol
ATC: G03CA03

Climara obsahuje 17 β -estradiol, který je chemicky i biologicky identický s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje úbytek tvorby estrogenů u menopauzálních žen a zmírňuje menopauzální symptomy.

- Zmírnění symptomů z nedostatku estrogenů
 - zmírnění je dosaženo během prvních několika týdnů léčby
- 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. V klinických studiích však nebyl účinek Climary 100 na prevenci osteoporózy signifikantně lepší než účinek Climary 50. 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.

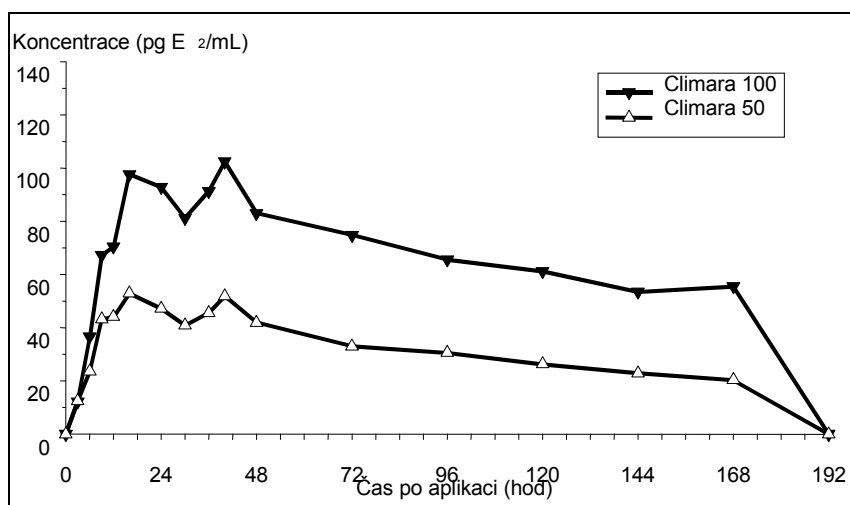
5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po dermální aplikaci Climary je estradiol kontinuálně uvolňován a transportován kůží a vede k ustáleným hladinám estradiolu v cirkulaci během 7 dní léčby, jak je uvedeno v grafu 1. Systémová biologická dostupnost estradiolu po transdermální aplikaci je asi 20krát vyšší než po orálním podání. Tento rozdíl je dán nepřítomností metabolismu prvního průtoku při transdermálním podání. Hlavní farmakokinetické údaje jsou uvedeny v následující tabulce:

Transdermální systém	Uvolněné množství mg/den	Místo aplikace	AUC ng x h/ml / nmol x h/l	Cmax pg/ml / pmol/l	Cprům pg/ml / pmol/l	tmax hod	Cmin pg/ml / pmol/l
Climara® 50	0.050	Břicho	5.44 / 20	55 / 202	35 / 129	26	30 / 110
Climara® 100	0.100	Břicho	11.5 / 42	110 / 404	70 / 257	31	56 / 206

Graf 1: koncentrace 17 β -estradiolu v séru v závislosti na čase po aplikaci přípravku Climara 50 a Climara 100



Distribuce

Distribuce exogenních estrogenů je podobná distribuci endogenních estrogenů. Distribuční objem estradiolu po jednorázovém intravenózním podání je okolo 1 l/kg. Estrogeny se vyskytují v cirkulaci z velké míry vázané na sérové proteiny. Asi 61 % estradiolu je nespecificky vázáno na sérový albumin a 37 % specificky na sex hormon binding globulin (SHBG).

Metabolismus

Po transdermální aplikaci biotransformace estradiolu vede k takovému rozmezí koncentrací estronu a odpovídajících konjugátů, jaké je možno pozorovat během časně folikulární fáze během reprodukčního období života, charakterizovaných poměrem sérových hladin estradiol/estronu přibližně 1. Nedochází k nefyziologicky vysokým hladinám estronu jako výsledku intenzivního metabolismu prvního průchodu, ke kterému dochází při orální HRT s hodnotami poměru estradiol/estron 0,1.

Biotransformace a exkrece transdermálně podaného estradiolu je stejná jako u endogenního hormonu: Estradiol je metabolizován hlavně v játrech, ale i extrahepatálně např. ve střevu, v ledvinách, kosterním svalstvu a cílových orgánech. Tyto procesy zahrnují tvorbu estronu, estriolu, katecholestrogenů a sulfátových a glukuronidových konjugátů těchto sloučenin, které jsou výrazně méně estrogenní nebo dokonce nemají estrogenní aktivitu vůbec.

Vylučování

Celková sérová clearance estradiolu po jednorázovém intravenózním podání vykazuje velkou variabilitu v rozmezí 10 – 30 ml/min/kg. Určitá část metabolitů estradiolu je vylučována žlučí a podléhá tzv. enterohepatální cirkulaci. Podstatná část metabolitů estradiolu je však vylučována ve formě sulfátů a glukuronidů močí.

Rovnovážný stav

Po opakované jednodenní aplikaci náplasti nebyla pozorována kumulace estradiolu ani estronu. V souladu s tím rovnovážná hladina obou látek v séru odpovídá hladinám po jednorázové aplikaci.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Studie sledující podráždění kůže po aplikaci Climary potvrdily možnost lehkého podráždění, které je možno přičíst mechanickému traumatu při odstranění náplasti. Climara náplasti neměly žádný senzibilizační potenciál na kůži.

Složky adhesivní matrix Climary (monomer a polymer) byly rozsáhle studovány a po mnoha expozicích bylo prokázáno nízké riziko u lidí. Ostatní pomocné látky použité v adhesivní matrix jsou buď obecně považovány za bezpečné pro použití jako potravinové složky, nebo jsou považovány za přijatelné jako inaktivní součásti při předepisování v topických transdermálních přípravcích.

Adhesivní vrstva a uvolňující potah Climary byly testovány biologickými testovacími metodami a jsou považovány za kompatibilní s biologickými systémy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Akrylátový kopolymer

Ethyleléát

Izopropylmyristát

Glycerol monolaurát

Polyethylén s nízkou hustotou

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Náplasti uchovávejte při teplotě do 30°C.

Po otevření ochranného sáčku musí být náplast okamžitě nalepena.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Ochranný sáček obsahuje náplast o ploše 12,5 cm². Estradiolový transdermální systém je tvořen dvěma vrstvami. Směrem od vrchní viditelné vrstvy k vrstvě přiléhající ke kůži jsou to průhledný polyethylenový film a estradiol v akrylátové adhesivní matrix. Na adhesivní povrch je přiložen polyesterový ochranný potah, který je třeba před použitím systému odstranit.

Každý systém je umístěn samostatně v zataveném sáčku (polyester/Al-folie/Barex 210), na jedné z vnitřních stran sáčku je vlepena dvouvrstvá folie se sušidlem umístěným mezi perforovanou krycí a spodní lepící vrstvou, krabička.

Velikost balení: 4 náplasti

6.6 Návod k použití

Náplasti se používají podle návodu bod 4.2 „Dávkování a způsob použití“

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

56/683/96-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

13. 11. 1996 / 3.6. 2009

~~2-10.~~ DATUM REVIZE TEXTU

25.8.2011

← Naformátováno: Odrážky a číslování