

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

**Climen**

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna bílá obalená tableta obsahuje Estradioli valeras 2,0 mg

Jedna růžová obalená tableta obsahuje Estradioli valeras 2,0 mg a Cyproteroni acetat 1,0 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Obalené tablety

Popis přípravku: Kulaté bikonvexní obalené tablety bílé barvy bez označení

Kulaté bikonvexní obalené tablety růžové barvy bez označení

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Hormonální substituční terapie (HRT) symptomů nedostatku estrogenů u žen po přirozené menopauze nebo v případě hypogonadismu, kastrace nebo primární nedostatečnosti ovarií u žen s intaktní dělohou.

Prevence osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem vzniku zlomenin, které netolerují nebo mají kontraindikované jiné léčivé přípravky používané pro prevenci osteoporózy.

Úprava nepravidelného menstruačního cyklu.

Léčba primární a sekundární amenorey.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

##### **4.2.1 Způsob podání**

Perorální užití

##### **4.2.2 Dávkovací schéma**

Jak začít přípravek Climen užívat

Jestliže má pacientka dosud menstruaci, léčba se zahajuje 5. den cyklu (1. den menstruačního krvácení = 1. den cyklu).

Pacientky s amenoreou, krvácející velmi zřídka nebo v postmenopauze mohou zahájit léčbu Climenem kdykoliv za předpokladu, že bylo vyloučeno těhotenství (viz bod 4.6 Těhotenství a kojení).

#### Dávkování

Prvních 11 dnů se užívá jedna bílá obalená tableta denně a následujících 10 dnů jedna růžová obalená tableta denně. Po 21 dnech užívání tablet následuje interval 7 dnů, kdy se žádné tablety neužívají.

#### Způsob podávání

Každé balení obsahuje obalené tablety pro 21 dnů léčby. Užívání z dalšího balení následuje po 7 dnech, kdy se žádné tablety neužívají. Užívání z nového balení začíná vždy ve stejný den v týdnu jako z balení předcházejícího.

Tablety se polykají celé a zapíjejí vodou.

Tablety by se měly pokud možno užívat každý den ve stejnou dobu.

#### Zapomenutá tableta

Pokud žena zapomene užít tabletu v obvyklou dobu, měla by ji užít co nejdříve. Pokud uplynulo více než 24 hodin, další extra tableta se neužívá. Pokud žena zapomene více tablet, může se objevit krvácení.

Krvácení se obvykle dostaví během intervalu 7 dnů, kdy se tablety neužívají, během několika dnů po užití poslední tablety.

### **4.2.3 Další informace o použití u speciální populace**

#### **4.2.3.1 Děti a dospívající**

Přípravek Climen není určen pro použití u dětí a dospívajících.

#### **4.2.3.2 Starší osoby**

Nejsou žádné údaje, které by naznačovaly potřebu upravit dávkování u starších pacientek. U žen ve věku 65 let nebo starších viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

#### **4.2.3.3 Pacientky s poškozením jater**

Použití přípravku Climen nebylo u pacientek s poškozením jater zvláště studováno. Přípravek Climen je u žen s vážným jaterním onemocněním kontraindikován (viz bod 4.3 Kontraindikace).

#### **4.2.3.4 Pacientky s poškozením ledvin**

Použití přípravku Climen nebylo u pacientek s poškozením ledvin zvláště studováno. Dostupné údaje nenaznačují potřebu upravit dávkování u této skupiny populace.

### **4.3 Kontraindikace**

Hormonální substituční léčbu (HRT) nelze zahájit, týká-li se pacientky některý z dále uvedených stavů či onemocnění. Pokud se tyto stavy nebo onemocnění objeví v průběhu užívání HRT, užívání přípravku musí být okamžitě zastaveno.

- Těhotenství a kojení
- Vaginální krvácení, jehož příčina není objasněna

- Prokázaný karcinom prsu nebo podezření na něj
- Prokázaná pohlavními steroidy ovlivnitelná premalignita, malignita nebo podezření na tento stav
- Jaterní tumory (benigní nebo maligní) současné nebo v anamnéze
- Závažné onemocnění jater
- Akutní arteriální tromboembolismus (např. infarkt myokardu, mozková příhoda)
- Aktivní hluboká venózní trombóza, tromboembolické poruchy nebo dokumentovaná anamnéza těchto stavů
- Vysoké riziko venózní nebo arteriální trombózy
- Závažná hypertriglyceridemie
- Známa přecitlivělost na kteroukoliv složku Climenu

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Climen nelze užívat jako kontraceptivum.

U pacientek, které dosud potřebují antikoncepci, je třeba zvolit nehormonální metody (s výjimkou kalendářní a teplotní metody). Je-li možnost, že pacientka otěhotněla, je třeba přerušit užívání tablet do té doby, dokud těhotenství není vyloučeno (viz 4.6 Těhotenství a kojení).

Před zahájením léčby by se při posuzování rizika a prospěchu léčby pro pacientku měly zvážit všechny stavy/rizikové faktory uvedené níže.

**Léčba musí být okamžitě přerušena**, pokud se objeví kontraindikace, stejně tak jako některá z následujících situací:

- Migrenózní nebo časté a neobvykle silné bolesti hlavy, které se vyskytly poprvé nebo jiné příznaky, které mohou být předzvěstí cerebrovaskulární okluze.
- Rekurence cholestatické žloutenky nebo cholestatického pruritu, které se prvně vyskytlo během těhotenství nebo předešlého užívání pohlavních hormonů.
- Znamky trombotické příhody nebo podezření na ni.

V případě nového nástupu nebo zhoršení následujících stavů nebo rizikových faktorů se musí opětovně individuálně zhodnotit prospěch versus riziko a musí se vzít v úvahu možné ukončení léčby.

U žen, které mají kombinaci rizikových faktorů nebo projevují vyšší závažnost individuálních rizikových faktorů, je třeba zvážit možnost zvýšeného synergického rizika trombózy. Toto zvýšené riziko může být vyšší než prosté kumulativní riziko faktorů. HRT nesmí být v případě negativního zhodnocení prospěchu/rizika předepsána.

- Venózní tromboembolismus

Randomizované kontrolované i epidemiologické studie ukazují zvýšené relativní riziko rozvoje venózního tromboembolismu (VTE), tj. hluboké žilní trombózy nebo pulmonálního embolismu. Je proto třeba pečlivě zvážit poměr mezi rizikem a přínosem léčby a prokonzultovat to s pacientkou, předepisuje-li se hormonální substituce ženě s rizikovými faktory pro rozvoj venózní tromboembolizace.

Za rizikové faktory venózní tromboembolizace se obecně považuje výskyt tohoto onemocnění v osobní anamnéze, v rodinné anamnéze (výskyt venózní tromboembolizace u přírodních

příbuzných v relativně nízkém věku může upozornit na genetickou dispozici) a těžká obezita. Riziko venózní tromboembolizace dále stoupá s věkem. Neexistuje jednotný názor na to, jaký vliv mají varikózní žíly na vznik venózní tromboembolizace.

Nebezpečí venózní tromboembolizace může být dočasně zvýšeno déletrvající imobilizací, velkým plánovaným nebo posttraumatickým chirurgickým výkonem či velkým traumatem. V závislosti na povaze události a délce imobilizace je třeba zvážit přechodné vysazení HRT.

- Arteriální tromboembolismus

Dvě rozsáhlé klinické studie s kontinuálními kombinovanými konjugovanými estrogeny (CEE) a medroxyprogesteron acetátem (MPA) ukázaly možné zvýšené riziko onemocnění věnčitých tepen během prvního roku užívání a žádný následný prospěch. Jedna rozsáhlá klinická studie se samotným CEE ukázala možné snížení výskytu onemocnění věnčitých tepen u žen ve věku 50-59 let a žádný celkový přínos pro celkovou studovanou populaci. Jako sekundární výsledek bylo ve dvou rozsáhlých klinických studiích se samotným CEE nebo kombinovaným s MPA nalezeno zvýšené riziko mozkové příhody o 30 – 40%. Není známo, zda lze toto zvýšené riziko rozšířit také na jiné HRT nebo na podání jinou než perorální cestou.

- Onemocnění žlučníku

O estrogenech je známo, že zvyšují lithogenicitu žluči. Některé ženy jsou při estrogenní léčbě predisponovány k onemocnění žlučníku.

- Demence

Z klinických studií s přípravky obsahující CEE jsou určité důkazy, že hormonální léčba může zvýšit riziko pravděpodobné demence, pokud je léčba zahájena u žen ve věku 65 let a více. Riziko může být sníženo, pokud je léčba zahájena v časně menopauze, jak bylo pozorováno v jiných studiích. Není známo, zda tato zjištění platí i pro jiné HRT přípravky.

## Nádory

- Karcinom endometria

Dlouhodobé užívání samotných estrogenů zvyšuje riziko rozvoje hyperplazie nebo karcinomu endometria. Studie naznačují, že přidání progestagenu toto zvýšené riziko snižuje.

- Karcinom prsu

Klinické a observační studie uvádějí zvýšené riziko rakoviny prsu pro ženy užívající HRT po dobu několika let. Tato zjištění mohou být díky časně diagnóze, růst podporujícího účinku na pre-existující nádor nebo kombinace obojího.

Odhady celkového relativního rizika diagnózy rakoviny prsu určeného ve více jak 50 epidemiologických studiích kolísají ve většině studiích mezi 1 a 2.

Relativní riziko se zvyšuje s délkou léčby a může být nižší nebo snad neutrální u přípravků obsahujících pouze estrogeny.

Dvě rozsáhlé randomizované studie se samotným CEE nebo kontinuálně kombinovaným s MPA ukazují odhadnuté riziko na 0,77 (95%CI: 0,59 – 1,01) nebo 1,24 (95%CI: 1,01 – 1,54) po 6 letech užívání HRT. Není známo, zda zvýšené riziko se také vztahuje i na jiné HRT přípravky.

Podobně zvýšené riziko diagnózy rakoviny prsu je také pozorováno například v případech opoždění přirozené menopauzy, požívání alkoholu nebo u nadměrné tloušťky.

Nadměrné riziko vymizí během několika let po ukončení užívání HRT.

HRT zvyšuje denzitu prsní tkáně při mamografickém zobrazení, což může v některých případech nepříznivě ovlivnit radiologickou detekci rakoviny prsu.

- Nádory jater

Ve vzácných případech byly po užívání hormonálních látek, které jsou obsaženy i v přípravcích HRT, pozorovány benigní a ještě vzácněji maligní tumory jater, které vedly ojediněle k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Jestliže se objeví silné bolesti v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky intraabdominální hemoragie, je třeba vzít v rámci diferenciální diagnózy v úvahu tumor jater.

- Jiná onemocnění

Obecné spojení mezi užíváním HRT a rozvojem klinické hypertenze nebylo prokázáno. U žen užívajících HRT bylo zaznamenáno slabé zvýšení krevního tlaku, ale klinicky relevantní vzestup je vzácný. V některých případech se však během užívání HRT klinicky významná hypertenze rozvine a pak je třeba zvážit ukončení léčby HRT.

Nezávažné poruchy jaterních funkcí včetně hyperbilirubinemií typu Dubin-Johnsonova a Rotorova syndromu vyžadují pečlivé sledování pacientky. Pravidelně je třeba vyšetřovat jaterní funkce. Pokud se objeví změny markerů jaterních funkcí, užívání HRT musí být zastaveno.

Zvláštní dohled vyžadují ženy se středně zvýšenou hladinou triglyceridů. Užívání HRT u nich může být spojeno s dalším vzestupem hladiny triglyceridů nesoucím s sebou riziko vzniku akutní pankreatitidy.

Přestože hormonální substituční léčba může ovlivnit periferní rezistenci na inzulín a glukózovou toleranci, není obvykle třeba měnit léčebný režim diabetiček užívajících hormonální substituční léčbu. Diabetičky však musí být během hormonální substituční léčby pod přísným lékařským dohledem.

U některých pacientek se mohou rozvinout vlivem HRT nežádoucí projevy estrogenní stimulace, jako např. abnormální uterinní krvácení. Časté nebo přetrvávající abnormální uterinní krvácení během léčby je indikací k vyšetření endometria.

Jestliže léčba nepravidelného menstruačního krvácení není úspěšná, je třeba vyloučit odpovídajícími diagnostickými postupy organické onemocnění.

Pod vlivem estrogenů se mohou zvětšovat uterinní myomy. Léčba musí být v těchto případech přerušena.

Přerušování léčby se rovněž doporučuje, je-li příčinou reaktivace endometriózy.

V případě, že má pacientka prolaktinom, je zapotřebí pečlivého lékařského dohledu (včetně pravidelného měření hladiny prolaktinu).

Chloasma se někdy může objevit především u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy, které mají sklon k jeho vzniku, by se během léčby HRT měly vyhnout expozici slunečnímu a ultrafialovému záření.

Během užívání HRT se mohou objevit nebo se zhoršují následující stavy. Přestože důkaz souvislosti s HRT není průkazný, ženy, které trpí těmito chorobami a užívají HRT, musí být pečlivě sledovány.

Epilepsie  
Benigní onemocnění prsou  
Astma  
Migréna  
Porfyrie  
Otoskleróza  
Systémový lupus erythematosus  
Chorea minor

U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogény vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému.

#### **4.4.1 Lékařské vyšetření / konzultace**

Před zahájením léčby přípravkem HRT je nezbytné odebrat úplnou anamnézu a provést pečlivé celkové lékařské vyšetření s ohledem na kontraindikace (odstavec 4.3) a upozornění (odstavec 4.4). Toto vyšetření musí být pravidelně opakováno. Frekvence a povaha vyšetření musí být založena na zavedených praktických postupech a uzpůsobena pro jednotlivé pacientky. Obecně však musí zahrnovat vyšetření pánevních orgánů včetně běžné cervikální cytologie, vyšetření břicha, prsů a krevního tlaku.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivy a jiné formy interakce**

Při zahájení léčby přípravkem HRT je nutné ukončit užívání hormonálních kontraceptiv. Pokud pacientka kontracepci potřebuje, musí jí být doporučena nehormonální metoda.

- **Lékové interakce**

Dlouhodobé užívání léčiv indukujících hepatální enzymy (například některá antikonvulziva a antimikrobiální přípravky) může zvýšit clearance pohlavních hormonů a snížit tak jejich klinický účinek. Schopnost indukce hepatálních enzymů byla zjištěna u hydantoinů, barbiturátů, primidonu, karbamazepinu a rifampicinu, a podezření existuje u oxkarbazepinu, topiramatu, felbamatu a griseofulvinu. Maximum enzymatické indukce se obvykle projeví až po 2 – 3 týdnech, ale pak přetrvává nejméně 4 týdny po ukončení léčby.

Vzácně byla pozorována snížená hladina estradiolu při současném užívání některých antibiotik (např. peniciliny, tetracyklin).

Látky, které významně podléhají konjugaci (např. paracetamol), mohou během absorpce zvyšovat biologickou dostupnost estradiolu kompetitivní inhibicí konjugačních systémů.

V důsledku vlivu na glukózovou toleranci může dojít v některých případech ke změně požadavků na orální antidiabetika nebo inzulin.

- Interakce s alkoholem

Akutní požití alkoholu během užívání HRT může vést k elevaci hladiny cirkulujícího estradiolu.

- Interakce s laboratorními testy

Užívání pohlavních steroidů může ovlivňovat biochemické parametry např. jaterních, thyroideálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatickou hladinu proteinů (nosičů) např. corticosteroid binding globulinu a lipid/lipoproteinové frakce, parametry metabolismu sacharidů a parametry koagulace a fibrinolýzy.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

HRT není určeno k užívání během těhotenství a laktace. Pokud žena během léčby přípravkem Climen otěhotní, léčba musí být okamžitě přerušena.

Rozsáhlé epidemiologické studie se steroidními hormony neprokázaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí matek, které tyto hormony užívaly před otěhotněním, ani teratogenní účinek, pokud byly tyto hormony užívány omylem v časném těhotenství.

Malé množství pohlavních hormonů může být vylučováno do mateřského mléka.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyl pozorován žádný vliv.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s užíváním HRT jsou uvedeny v bodu 4.4: ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ.

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny uživatelkami HRT (postmarketingové údaje), ale u kterých nelze souvislost s Climenem vyloučit ani potvrdit jsou:

| Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA v. 8.0 | Časté ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )        | Méně časté ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ) | Vzácné ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )      |
|---|--|--|---|
| Poruchy imunitního systému                            |  | Hypersenzitivní reakce                   |   |
| Poruchy metabolismu a výživy                          | Zvýšení hmotnosti nebo snížení hmotnosti |  |   |
| Psychiatrické poruchy                                 |  | Depresivní nálada                        | Anxieta, snížené libido nebo zvýšené libido |
| Poruchy nervového                                     | Bolest hlavy                             | Závrať                                   | Migréna                                     |

|  |  |                            |   |
|--|--|----------------------------|---|
| systemu  |  |                            |   |
| Poruchy oka  |  | Zrakové poruchy            | Intolerance kontaktních čoček   |
| Srdeční poruchy                                      |  | Palpitace                  |   |
| Gastrointestinální poruchy                           | Bolest břicha, nauzea  | Dyspepsie                  | Plynatost, zvracení   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                        | Raš, pruritus  | Erytema nodosum, kopřivka  | Hirsutismus, akné   |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně |  |                            | Svalové křeče   |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                 | Děložní/vaginální krvácení včetně špinění (nepravidelnosti v krvácení s pokračující léčbou obvykle ustupují) | Bolest prsou, napětí prsou | Dysmenorea, vaginální výtoky, syndrom podobný premenstruačnímu syndromu, zvětšení prsou |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace            |  | Edém                       | Únava   |

Pro výčet nežádoucích účinků jsou použity nejvhodnější termíny podle databáze MedDRA (Verze 8.0). Synonyma nebo přidružené stavy nejsou vyjmenovány, ale je třeba je vzít také v úvahu.

U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogény vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

#### 4.9 Předávkování

Studie akutní toxicity neprokázaly riziko akutních nežádoucích účinků ani tehdy, dojde-li omylem k požití dávky mnohonásobně převyšující denní terapeutickou dávku.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormony  
ATC kód: G03HB01

Climen obsahuje estrogen estradiol valerát, prodrug přirozeného lidského 17beta-estradiolu. Cyproteron acetát je syntetický derivát hydroxyprogesteronu s progestagenními, antigonadotropními a antiandrogenními vlastnostmi.

Díky složení a sekvenčnímu režimu léčby Climenem založenému na monofázickém užívání estrogenu po dobu 11 dnů, kombinální fázi estrogen – progestagen po dobu 10 dnů a 7 dnů bez léčby je u žen s intaktní dělohou vytvořen menstruační cyklus za předpokladu, že je přípravek užíván pravidelně.

Během užívání Climenu nedochází k inhibici ovulace a téměř není ovlivněna ani endogenní tvorba hormonů. Díky sekvenčnímu složení lze přípravek podat u mladších žen k navození pravidelného cyklu, stejně jako u perimenopauzálních žen k léčbě nepravidelného děložního krvácení.

Snížení a nakonec ztráta tvorby estradiolu v ovariích během klimakteria může vést k nestabilitě termoregulace a vyvolávat tak návaly horka spojené s poruchami spánku a nadměrným pocením. Úspěšně lze ovlivnit známky kožní a slizniční involuce (především v oblasti urogenitálního traktu). Méně specifické ale často zmiňované jako součást klimakterického syndromu jsou příznaky podobné anginózním obtížím, palpitace, podrážděnost, nervozita, nedostatek energie a schopnosti soustředit se, zapomnětlivost, ztráta libida, bolesti kloubů a svalů. Hormonální substituční léčba (HRT) u menopauzálních žen zmírňuje mnohé z těchto příznaků nedostatku estradiolu.

HRT Climenem snižuje kostní resorpci a zpomaluje nebo zastavuje postmenopauzální ztrátu kostní hmoty. Dlouhodobá léčba HRT prokazatelně snižuje riziko periferních fraktur u postmenopauzálních žen. Je-li HRT přerušena, kostní hmota se snižuje rychlostí odpovídající bezprostřední postmenopauzální periodě. Neexistuje žádný důkaz, že HRT navrácí kostní hmotu na úroveň, na které byla před menopauzou. HRT má také pozitivní vliv na obsah kolagenu v kůži a na sílu kůže a může zpomalovat proces tvorby vrásek. Antiandrogenní vliv cyproteron acetátu může navíc podporovat příznivý účinek Climenu na poruchy vázané na androgeny (např. akné, seborea, androgenní alopecie).

HRT Climenem mění profil lipidů. Snižuje celkový cholesterol a LDL-cholesterol a může zvyšovat hladinu HDL-cholesterolu a triglyceridů. Vzhledem k nedostatku androgenních vlastností nemá cyproteron acetát žádné nebo pouze velmi málo protichůdných účinků na metabolický účinek estrogenu v Climenu. Účinek Climenu je zvláště vyjádřen u žen s významným aterogenním lipoproteinovým vzorcem.

Přidání progestagenu k estrogenní substituční léčbě na dobu minimálně 10 dnů pro každý cyklus, jak je tomu u Climenu, snižuje riziko endometriální hyperplazie s průvodním nebezpečím vzniku adenokarcinomu u žen s intaktní dělohou. Toto přidání progestagenu k substituční léčbě estrogenem nejeví žádnou interferenci s účinností estrogenu v jeho schválené indikaci.

Observační studie a studie WHI (Women's Health Initiative) s konjugovanými koňskými estrogeny (CEE) a medroxyprogesteron acetátem (MPA) naznačují redukcí morbidity rakoviny tlustého střeva u postmenopauzálních žen užívajících HRT. Ve studiích WHI s CEE v monoterapii nebylo snížení tohoto rizika pozorováno. Není jisté, zda se tato zjištění týkají také ostatních HRT přípravků.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- Estradiol valerát

### Absorpce

Estradiol valerát je rychle a úplně absorbován. Během absorpce a prvního průchodu játry je ester steroidu štěpen na estradiol a valerovou kyselinu. Současně podléhá estradiol dalšímu rozsáhlému metabolismu např. na estron, estriol a estron sulfát. Pouze asi 3 % estradiolu jsou po orálním podání estradiol valerátu biologicky dostupná. Biologická dostupnost estradiolu není ovlivněna potravou.

### Distribuce

Maximální koncentrace estradiolu v séru – přibližně 30 pg/ml – je obvykle dosaženo za 4 – 9 hodin po požití tablety. Během 24 hodin po požití tablety klesají sérové koncentrace estradiolu na přibližně 15 pg/ml.

Estradiol se váže na albumin a na sex hormone binding globulin (SHBG). Volná frakce estradiolu v séru je asi 1 – 1,5 %, na SHBG vázaná frakce je v rozmezí 30 – 40 %.

Zřejmý distribuční objem estradiolu po jednorázovém intravenózním podání je asi 1 l/kg.

### Metabolismus

Po rozštěpení esteru exogenně podaného estradiol valerátu sleduje metabolismus látky cestu biotransformace endogenního estradiolu. Estradiol je metabolizován především v játrech, ale také extrahepatálně, např. ve střevech, v ledvinách, kosterních svalech a v cílových orgánech. Tyto procesy zahrnují tvorbu estronu, estriolu, catecholestrogenů a sulfátových a glukuronidových konjugátů těchto sloučenin, které mají výrazně menší nebo vůbec žádnou estrogenní aktivitu.

### Eliminace

Úplná sérová clearance estradiolu po jednorázovém intravenózním podání ukazuje vysokou variabilitu v rozmezí 10 – 30 ml/min/kg. Určitá část estradiolových metabolitů je vylučována do žluči a podléhá enterohepatální cirkulaci. Konečné metabolity estradiolu jsou vylučovány převážně jako sulfáty a glukuronidy močí.

### Rovnovážný stav

Ve srovnání s jednorázovou dávkou je pozorovaná sérová hladina estradiolu po opakovaném podání přibližně dvakrát vyšší. V průměru se hladina estradiolu pohybuje mezi 30 pg/ml (minimální hladina) a 60 pg/ml (maximální hladina). Estron, jako méně estrogenní metabolit, dosahuje asi 8krát vyšších koncentrací v séru, estron sulfát dosahuje přibližně 150krát vyšších koncentrací. Po ukončení léčby Climenem lze očekávat pokles hladin estradiolu a estronu za 2 – 3 dny.

- Cyproteron acetát

### Absorpce

Po orálním podání je cyproteron acetát rychle a úplně absorbován v širokém rozmezí dávek. Absolutní biologická dostupnost cyproteron acetátu po orálním podání je asi 88 % podané dávky.

### Distribuce

Požitím 1 mg cyproteron acetátu se vytvoří maximální sérové hladiny asi 8 ng/ml za 1 - 2 hodiny po jednorázovém podání. Poté sérová hladina látky klesá ve dvou fázích vylučování charakterizovaných poločasem 0,8 hod a 2,3 dne.

Cyproteron acetát je takřka výlučně vázán na sérový albumin. Asi 3,5 - 4 % celkové koncentrace látky v séru není vázáno na proteiny. Vazba cyproteron acetátu na plasmatické bílkoviny je převážně nespecifická, protože pouze malá část je vázána na termolabilní proteiny (SHBG a CBG), což naznačuje, že změny hladiny SHBG neovlivňují farmakokinetiku cyproteron acetátu.

#### Biotransformace

Cyproteron acetát je metabolizován různými metabolickými cestami včetně hydroxylace a konjugace. Hlavním metabolitem v lidském séru je 15 $\beta$ -hydroxy derivát.

#### Eliminace

Celková clearance cyproteron acetátu ze séra je 3,6 ml/min/kg. Část dávky je vyloučena nezměněná žlučí. Většina je však vyloučena ve formě metabolitů močí a žlučí v poměru 3 : 7 s poločasem 1,9 dne. Metabolity jsou ze séra vylučovány obdobnou rychlostí (poločas 1,7 dne).

#### Rovnovážný stav

Vzhledem k dlouhému poločasu cyproteron acetátu v séru, lze očekávat akumulaci cyproteron acetátu v séru během jednoho léčebného cyklu 2 - 2,5krát.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

- Estradiol valerát

Profil toxicity estradiol valerátu je dobře znám. Neexistují žádné další předklinické údaje o bezpečnosti přípravku, které by mohly být významné pro předepisujícího lékaře a nejsou uvedeny v jiných částech tohoto textu.

- Cyproteron acetát

#### Systémová toxicita

Předklinické údaje cyproteron acetátu založené na konvenčních studiích toxicity po opakované dávce neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

#### Genotoxicita a kancerogenita

Uznávané testy první linie na genotoxicitu prováděné s cyproteron acetátem poskytly negativní výsledek. Další testy však prokázaly schopnost cyproteron acetátu tvořit adukty DNA (zvýšená schopnost reparační aktivity DNA) v jaterních buňkách potkanů, opic a také v čerstvě izolovaných lidských hepatocytech. DNA adukty v hepatocytech psů byly extrémně nízké.

Tyto formace DNA aduktů vznikaly při systémové expozici, kterou lze očekávat i v doporučeném dávkovacím režimu pro cyproteron acetát. In vivo byla důsledkem léčby cyproteron acetátem zvýšená incidence fokálních, možná preneoplastických, jaterních lézí u samic potkanů, ve kterých byly alterovány celulární enzymy, a zvýšená mutační frekvence u transgenních potkanů nesoucích bakteriální gen jako cíl pro mutaci.

Klinické studie ani dobře vedené epidemiologické studie až dodnes neprokázaly zvýšenou incidenci hepatálních tumorů u člověka. Ani sledování tumorigenicity cyproteronacetátu u hlodavců neodhalilo žádné známky specifického tumorigenního potenciálu. Přesto je však

třeba mít na paměti, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst některých hormon dependentních tkání a tumorů.

#### Embryotoxicita/teratogenita

Podávání vysokých dávek cyproteron acetátu během hormon sensitive diferenciální fáze pohlavních orgánů může způsobit známky feminizace mužských plodů. Sledování novorozenců, kteří byli in utero vystaveny cyproteron acetátu však žádné známky feminizace neprokázalo. Přesto je však těhotenství kontraindikací užívání Climenu.

Obecně řečeno, na základě dostupných zjištění nejsou žádné námitky pro použití Climenu u lidí za předpokladu, že je užíván podle pokynů pro danou indikaci a v doporučeném dávkování.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Povidon 25 000

Mastek

Magnesium-stearát

Sacharóza

Povidon 90

Makrogol 6 000

Uhličitan vápenatý

Vosk E

Oxid titaničitý

Glycerol 85%

Žlutý oxid železitý

Červený oxid železitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Druh obalu:

Al/PVC blistr, papírový kalendář, krabička

Velikost balení:

1 x 21 obalených tablet

3 x 21 obalených tablet

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlín  
Německo

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/1096/93-C

**9. DATUM REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

3. 11. 1993 / 10.11.2010

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

11.1.2012