

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Climara 50 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En transdermalni obliž velikosti 12,5-cm² vsebuje 3,8 mg estradiola (kar ustreza 3,9 mg estradiol hemihidrata) in sprosti 50 mikrogramov estradiola v 24 urah.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni obliž

ovalen transdermalni obliž s prosojno homogeno matrico na prozornem nosilnem filmu

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) za odpravljanje simptomov pomanjkanja estrogenov pri pomenopavznih ženskah več kot eno leto po menopavzi
- preprečevanje osteoporoze pri pomenopavznih ženskah, ki imajo povečano tveganje za zlome kosti, in se niso odzvale na zdravljenje z drugimi zdravili za preprečevanje osteoporoze, ali imajo kontraindikacije zanje (glejte tudi poglavje 4.4)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Climara 50 je obliž, ki vsebuje samo estrogen in se ga pilepi na kožo enkrat na teden.

Zdravljenje pomenopavznih simptomov je treba začeti in nadaljevati z najmanjšim odmerkom zdravila Climara. Zdravljenje naj traja čim krajši čas (glejte tudi poglavje 4.4). Zdravljenje za nadzor menopavznih simptomov je treba začeti z najmanjšim odmerkom zdravila Climara. Če je potrebno, je treba uporabiti večji odmerek. Za nadaljevanje zdravljenja pa je treba uporabljati najmanjši učinkovit odmerek, ki ustrezno lajša simptome.

Za preprečevanje pomenopavzne osteoporoze se priporoča zdravljenje z zdravilom Climara 50.

Ženskam, ki imajo maternico, je treba zdravilu Climara vsaj za 12 do 14 dni vsak mesec dodati še hormon progestagen. Če je bila predhodno ugotovljena endometrijoza, se dodatna uporaba progestagena pri histerektomiranih ženskah ne priporoča.

Neprekinjena uporaba

Obliže je treba nalepiti redno enkrat na teden. Uporabljen obliž je treba odstraniti po 7 dneh, novega pa nalepiti na drugo mesto.

Ciklična uporaba

Obliže se lahko predpiše tudi za ciklično zdravljenje. Če se zdravnik odloči za tako zdravljenje, jih je treba namestiti vsak teden, 3 tedne zapored. Sledi 7-dnevni premor brez obliža (obliža se ne namesti do naslednjega ciklusa zdravljenja).

Kako začeti zdravljenje z zdravilom Climara

Ženske, ki ne jemljejo estrogenov ali bodo zamenjale doslej predpisano neprekinjeno uporabljano kombinirano HNZ, lahko zdravljenje z zdravilom Climara začnejo kadar koli.

Bolnice, ki prehajajo s stalnega sekvenčnega HNZ, morajo začeti uporabljati zdravilo Climara na dan, ki sledi zadnjemu dnevu predhodnega zdravljenja.

Bolnice, ki prehajajo s cikličnega HNZ, morajo zdravljenje z zdravilom Climara začeti dan po končanem obdobju brez zdravljenja.

Če bolnica obliž pozabi namestiti ali ga izgubi

Če se obliž odlepi pred iztekom 7-dnevnega obdobja, se ga lahko ponovno nalepi. Če je potrebno, lahko nalepi nov obliž, ki ga obdrži do izteka 7-dnevnega obdobja.

Če bolnica pozabi zamenjati obliž, mora to storiti takoj ko se spomni. Naslednji obliž je treba nalepiti po običajnem 7-dnevem obdobju.

Če se nekaj dni ne nalepi novi obliž, je velika verjetnost da bo prišlo do vmesne krvavitve ali krvavih madežev.

Način uporabe

Po odstranitvi zaščitne podloge je treba lepljivo stran obliža Climara namestiti na čist, suh predel kože na trupu ali zadnjici. Obližev Climara se ne sme nalepiti na dojke. Mesta aplikacije je treba menjati, na isto mesto se obliža ne sme namestiti vsaj en teden. Izbrani predel kože ne sme biti masten, poškodovan ali razdražen. Treba se je izogibati predelom okoli pasu, ker se obliž zaradi tesnih oblačil lahko odlepi. Obliž je treba nalepiti takoj ko se ga vzame iz ovojnine in odstrani zaščitna podloga. Z dlanjo ga je treba močno pritisniti na izbrani predel telesa in držati približno 10 sekund. Nato je treba preveriti, če se je dobro prilepil, predvsem ob robovih. Obliž je treba zamenjati enkrat na teden. Če je obliž pravilno nalepljen, se lahko bolnica z njim tudi kopa ali prha. Pri zelo visoki temperaturi vode ali v savni se obliž lahko tudi odlepi.

Pediatrična populacija

Zdravilo Climara ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnicah.

Starejše bolnice

Na voljo ni podatkov, ki bi kazali na potrebo po prilagajanju odmerkov pri starejših bolnicah. Glede zdravljenja žensk, starih 65 let ali več, glejte poglavje 4.4.

Bolnice z okvaro jeter

Uporabe zdravila Climara niso posebej preučevali pri bolnicah z okvaro jeter. Glede uporabe zdravila Climara pri ženskah z okvaro jeter glejte poglavje 4.4.

4.3 Kontraindikacije

- obstoječi rak dojke, sum nanj ali anamneza o njem
- znani ali domnevni od estrogenov odvisni maligni tumorji, npr. rak endometrija
- diagnostično neopredeljena krvavitev iz spolovil

- nezdravljena hiperplazija endometrija
- predhodna ali obstoječa venska tromboembolija (globoka venska tromboza, pljučna embolija)
- aktivna ali nedavna arterijska tromboembolična bolezen (npr. angina pectoris, miokardni infarkt)
- akutna bolezen jeter ali bolezen jeter v anamnezi, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo
- znane trombofilne motnje (npr. pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S ali pomanjkanje antitrombina; glejte poglavje 4.4)
- porfirija
- znana preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za zdravljenje pomenopavznih simptomov se uporablja HNZ samo, kadar simptomi negativno vplivajo na kakovost življenja. Vsaj enkrat na leto je treba pri vseh, ki uporabljajo HNZ, natančno oceniti razmerje tveganja in koristi, HNZ pa nadaljevati le, dokler so koristi zdravljenja večje od tveganja.

Dokazov glede tveganj, ki bi bila povezana s HNZ, pri zdravljenju prezgodnje menopavze je malo. Ker je absolutno tveganje pri mlajših ženskah manjše, je lahko razmerje koristi in tveganj pri njih bolj ugodno kot pri starejših.

Zdravniški pregled/kontrolni pregled

Pred začetkom ali ponovno uvedbo HNZ je treba opraviti celotno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Pri kliničnem pregledu (vključno z ginekološkim pregledom in pregledom dojk) je treba upoštevati anamnezo, kontraindikacije, posebna opozorila in previdnostne ukrepe za uporabo zdravila. Med zdravljenjem so priporočljivi občasni pregledi, katerih pogostnost in vrsta morata biti prilagojena posameznici. Ženskam je treba svetovati, o katerih spremembah v dojkah morajo takoj obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro (glejte poglavje Bolezni dojk v nadaljevanju). Preiskave, tudi ustrezne slikovne preiskave, npr. mamografijo, je treba izvajati v skladu z veljavno presejalno prakso in jih prilagoditi kliničnim potrebam posameznice.

Stanja, ki jih je treba nadzorovati

Če ima bolnica prisotno ali že prebolelo katero od spodaj naštetih stanj, oziroma če se je poslabšalo med nosečnostjo ali predhodnim hormonskim zdravljenjem, jo je treba natančno nadzorovati. Upoštevati je treba, da se lahko med zdravljenjem z zdravilom Climara ponovijo ali poslabšajo zlasti naslednje bolezni:

- leiomiomi (maternični miomi) ali endometrioza
- dejavniki tveganja za tromboembolične motnje (glejte spodaj)
- dejavniki tveganja za pojav od estrogenov odvisnih tumorjev, npr. dedna nagnjenost za raka dojke v prvem družinskem kolenu
- hipertenzija
- bolezen jeter (npr. adenom jeter)
- sladkorna bolezen z ali brez prizadetosti žil
- žolčni kamni (holelitiaza)
- migrena ali (hud) glavobol
- sistemski eritematozni lupus
- anamneza hiperplazije endometrija (glejte spodaj)
- epilepsija
- astma
- otoskleroza
- hereditarni angioedem

Razlogi za takojšnje prenehanje zdravljenja

Zdravljenje je treba prekiniti, če zanj obstaja kontraindikacija ali zaradi stanj kot so:
JAZMP-T/001-9.8.2017

- zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter
- pomembno zvišanje krvnega tlaka
- novonastali migrenski glavobol
- nosečnost

Hiperplazija in rak endometrija

- Pri ženskah z intaktno maternico se med dolgotrajnim jemanjem samih estrogenov poveča tveganje za hiperplazijo in raka endometrija. Opisano tveganje za raka endometrija je med ženskami, ki jemljejo samo estrogene, od 2- do 12-krat večje kot pri ženskah, ki ne jemljejo estrogenov, kar je odvisno od trajanja zdravljenja in odmerka estrogena (glejte poglavje 4.8). Tveganje lahko ostane večje še vsaj 10 let po končanem zdravljenju.
- Ciklično dodajanje progestagena vsaj 12 dni na mesec med 28 dnevnim ciklusom ali stalno kombinirano estrogensko-progestagensko zdravljenje pri ženskah, ki nimajo odstranjene maternice, prepreči povečano tveganje, ki je povezano s samo estrogenim HNZ.
- Varnost dodanega progestagena peroralnim odmerkom estradiola > 2 mg, konjugiranemu konjskemu estrogenu > 0,625 mg in obližem > 50 mikrogramov/dan za endometrijo ni bila dokazana.
- V prvih mesecih zdravljenja se lahko pojavijo vmesne krvavitve in krvavi madeži. Če se pojavijo po nekaj časa trajajoči uporabi zdravila oz. se nadaljujejo po prekinitvi zdravljenja, je treba raziskati vzroke; to lahko vključuje tudi biopsijo endometrija za izključitev raka endometrija.
- Neovirana stimulacija z estrogeni lahko povzroči predmaligno ali maligno transformacijo rezidualnih žarišč endometrioze. Pri ženskah, histerektomiranih zaradi endometrioze, je zato estrogenskemu nadomestnemu zdravljenju priporočljivo dodati progestagene, predvsem če je znano, da imajo rezidualno endometriozo.

Rak dojke

Pregled izsledkov kaže večje tveganje za raka dojke med kombiniranim estrogensko-progestagenskim in morda tudi med samo estrogenim HNZ; tveganje je odvisno od trajanja HNZ.

Kombinirano estrogensko-progestagensko zdravljenje

- Randomizirana, s placebom nadzorovana klinična študija WHI (*Women's Health Initiative*) in epidemiološke študije so enotne glede ugotovitve, da je tveganje za raka dojke pri ženskah, ki prejemajo kombinirano estrogensko-progestagensko HNZ, večje. To tveganje postane opazno po približno 3 letih HNZ (glejte poglavje 4.8).

Samo estrogensko zdravljenje

- Izsledki klinične študije WHI (*Women's Health Initiative*) ne kažejo povečanega tveganja za raka dojke pri histerektomiranih ženskah, ki prejemajo samo estrogensko HNZ. V opazovalnih študijah so večinoma poročali o majhnem povečanju tveganja za raka dojke, ki je bilo znatno manjše kot pri ženskah, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestagensko HNZ (glejte poglavje 4.8).

Povečano tveganje se pokaže po nekaj letih uporabe, vendar se v nekaj (največkrat v petih) letih po končanem zdravljenju povrne na izhodiščno raven.

Hormonsko nadomestno zdravljenje, predvsem kombinirano zdravljenje z estrogeni in progestageni, poveča gostoto dojk na mamografskih posnetkih, kar lahko oteži radiološko odkrivanje raka dojke.

Rak jajčnika

Rak jajčnika se pojavlja redkeje kot rak dojke. Dolgotrajno (vsaj 5 do 10 let) samo estrogensko HNZ, je bilo povezano z nekoliko večjim tveganjem za raka jajčnika (glejte poglavje 4.8). Nekatere študije, med njimi tudi preskušanje WHI, kažejo, da je lahko tveganje pri dolgotrajnem kombiniranem HNZ podobno ali malo manjše (glejte poglavje 4.8).

Venska trombembolija

- HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim tveganjem za vensko trombembolijo (VTE), tj. globoko vensko trombozo ali pljučno embolijo. Tveganje za pojav takšnih stanj je v prvem letu HNZ večje kot kasneje (glejte poglavje 4.8).
- Bolnice z znanimi trombofiličnimi motnjami imajo večje tveganje za nastanek VTE, ki pa ga HNZ še poveča. Zato je HNZ pri teh bolnicah kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
- Med splošno znanimi dejavniki tveganja za VTE so uporaba estrogenov, starost, večji kirurški posegi, podaljšana imobilizacija, debelost (ITM > 30 kg/m²), nosečnost in obdobje po porodu, sistemski eritematozni lupus in rak. O morebitni vlogi varikoznih ven pri VTE ni enotnega mnenja. Kot pri vseh bolnikih po kirurških posegih je treba v primarni preventivi zelo paziti, da se v tem času prepreči nastanek VTE. Če bo po načrtovanem kirurškem posegu sledila dolgotrajna imobilizacija, je priporočljivo 4 do 6 tednov pred kirurškim posegom s HNZ začasno prenehati. Zdravljenja se ne sme ponovno začeti, dokler ženska ni povsem pokretna.
- Pri ženskah, ki v osebni anamnezi nimajo VTE, imajo pa sorodnika v prvem kolenu z anamnezo tromboze v zgodnji starosti, se lahko naredi presejalni test. Pred tem je treba žensko natančno seznaniti z omejitvami takšnega testiranja (pri presejalnem testu se odkrije le del motenj strjevanja krvi). Če je nagnjenost k strjevanju krvi (trombofilija) povezana s trombozami pri družinskih članih ali če je motnja "huda" (npr. pomanjkanje antitrombina, pomanjkanje proteina S ali pomanjkanje proteina C ali kombinacija motenj), je HNZ kontraindicirano.
- Pri ženskah, ki že prejemajo kronično antikoagulacijsko zdravljenje, je treba natančno pretehtati razmerje koristi in tveganja HNZ.
- Če se po uvedbi HNZ pojavi VTE, je treba uporabo zdravila prekiniti. Bolnice je treba opozoriti, da se takoj posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo morebitni simptomi trombembolije (npr. boleče otekanje noge, nenadna bolečina v prsnem košu, dispneja).

Koronarna bolezen srca (KBS)

Z randomiziranimi nadzorovanimi kliničnimi študijami niso dokazali, da so ženske z ali brez obstoječe KBS, ki so prejemale kombinirano estrogensko-progestagensko ali samo estrogensko HNZ, zaščitene pred miokardnim infarktom.

Kombinirano estrogensko-progestagensko zdravljenje

Med kombiniranim estrogensko-progestagenskim HNZ je relativno tveganje za KBS nekoliko povečano. Ker je izhodiščno absolutno tveganje za bolezen koronarnih arterij zelo odvisno od starosti, je število dodatnih primerov koronarne bolezni srca zaradi kombiniranega estrogensko-progestagenskega zdravljenja pri zdravih ženskah pred menopavzo, zelo majhno, vendar se s starostjo poveča.

Samo estrogensko zdravljenje

Izsledki randomiziranih nadzorovanih študij ne kažejo povečanega tveganja za koronarne bolezni srca pri histerektomiranih ženskah, ki prejemajo samo estrogensko HNZ.

Ishemična možganska kap

Kombinirano estrogensko-progestagensko in samo estrogensko zdravljenje sta povezana z do 1,5-krat večjim tveganjem za ishemično možgansko kap. Relativno tveganje se s starostjo ali časom od menopavze ne spreminja. Ker pa je izhodiščno tveganje za možgansko kap močno odvisno od starosti, se celotno tveganje za možgansko kap pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, s starostjo poveča (glejte poglavje 4.8).

Druga stanja

- Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine v telesu, zato je treba bolnice z motnjami delovanja srca ali ledvic skrbno spremljati.
- Ženske, ki že imajo hipertrigliceridemijo, je treba med nadomeščanjem estrogenov ali HNZ skrbno spremljati, ker so pri njih med estrogenskim zdravljenjem poročali o redkih primerih velikega povečanja vrednosti trigliceridov v plazmi, kar je povzročilo pankreatitis.
- Estrogeni povečajo vrednosti globulina, ki veže tiroksin (TBG), in tako povečajo vednosti celotnega ščitničnega hormona v obtoku, merjenega z jodom vezanim na beljakovine (PBI), vrednosti T4 (s kolono ali radioimunskim preizkusom) ali T3 (z radioimunskim preizkusom). Zaradi povečanih vrednosti TBG se vezava T3 na smole zmanjša. Koncentraciji prostega T4 in prostega T3 sta nespremenjeni. Vrednosti drugih vezalnih beljakovin, npr. kortikoide vežeči globulin (CBG) ali spolne hormone vežeči globulin (SHBG), so lahko v serumu povečane, kar povzroči povečanje vrednosti kortikosteroidov oziroma spolnih steroidov v krvnem obtoku. Koncentracije prostih ali biološko aktivnih hormonov se ne spremenijo. Vrednosti drugih beljakovin v plazmi (angiotenzinogen/renin substrata, α_1 -antitripsina, ceruloplazmina) se lahko povečajo.
- Občasno se lahko pojavi kloazma, zlasti pri ženskah z anamnezo nosečnosti kloazme. Ženske, ki so nagnjene h kloazmi, se morajo med HNZ izogibati izpostavljanju soncu ali ultravijoličnemu sevanju.
- HNZ ne izboljšuje kognitivnega delovanja. Obstaja nekaj izsledkov o večjem tveganju za pojav verjetne demence pri ženskah, ki začnejo stalno kombinirano ali samo estrogensko HNZ uporabljati po 65. letu starosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnova estrogenov se lahko poveča pri sočasni uporabi učinkovin, ki inducirajo encime za presnovo zdravil, predvsem encime citokroma P450, kot so npr. antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) in protimikrobna zdravila (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Čeprav sta ritonavir in nelfinavir znana kot močna zaviralca, pa med sočasno uporabo s steroidnimi hormoni delujeta nasprotno - induksijsko. Zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko inducirajo presnovo estrogenov.

S transdermalno uporabo se izognemo učinku prvega prehoda zdravila skozi jetra. Zato je učinek induktorjev encimov na transdermalno uporabljene estrogene manjši kot na peroralne hormone.

Klinično lahko povečana presnova estrogenov in progestagenov zmanjša njihov učinek in vpliva na krvavitve iz maternice.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Climara ni indicirano med nosečnostjo. Če ženska v času zdravljenja z zdravilom Climara zanosi, je treba zdravljenje takoj prenehati.

JAZMP-T/001-9.8.2017

Izsledki večine do sedaj opravljenih epidemioloških študij glede nenamerne izpostavljenosti ploda estrogenom ne kažejo teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

Dojenje

Zdravilo Climara ni indicirano med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Climara nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Prvih nekaj mesecev zdravljenja se lahko pojavijo vmesne krvavitve, krvavi madeži in občutljivost ali povečanje dojk. To je običajno začasno in normalno izgine v nadaljevanju zdravljenja. V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, ki so jih zabeležili v kliničnih preskušanjih, kot tudi neželeni učinki o katerih so poročali v obdobju trženja. Neželene učinke so zabeležili v treh kliničnih preskušanjih III. faze (n = 611 žensk s tveganjem) in so bili vključeni v preglednico, če so menili, da so verjetno povezani s transdermalnim zdravljenjem s 50 mikrogramov estradiola na dan oz. 100 mikrogramov estradiola na dan.

Neželeni učinki so na splošno pričakovani pri 76 % bolnic. Neželeni učinki, ki so se pojavili pri > 10% bolnicah v kliničnih preskušanjih, so reakcije na mestu aplikacije in bolečine v dojkah.

Organski sistem	Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah		Neželeni učinki zdravila iz po-marketinškega obdobja
	pogosti (≥ 1/100 < 1/10)	občasni (≥ 1/1.000 < 1/100)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečine	utrujenost, nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav ¹ , astenija ¹ , zvišana telesna temperatura ¹ , sindrom gripe ¹ , splošno slabo počutje	-
Srčne in žilne bolezni		migrena, palpitacije, flebitis povrhnjih ven ¹ , hipertenzija ¹	možganski ishemični dogodki
Bolezni prebavil	napenjanje, navzea	povečan apetit, zaprtje, dispepsija ¹ , driska ¹ , rektalne težave ¹	bolečine v trebuhu, napihnjenost (napihnjen trebuh), holestatška zlatenica
Bolezni imunskega sistema			poslabšanje hereditarnega angioedema
Presnovne in prehranske motnje	edem, povečanje telesne mase	hiperholesteremija ¹	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		purpura ¹	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v sklepih, mišični krči	

Organski sistem	Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah		Neželeni učinki zdravila iz po-marketingškega obdobja
	pogosti (≥ 1/100 < 1/10)	občasni (≥ 1/1.000 < 1/100)	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja ¹ , rinitis ¹	
Bolezni živčevja	depresija, omotica, živčnost, letargija, glavobol, povečano znojenje, vročinski oblivi	anksioznost, nespečnost, apatija, emocionalna labilnost, motnje koncentracije, parestezija, spremembe libida, evforija ¹ , tremor ¹ , huda tesnoba ¹	
Bolezni kože in in podkožja	pruritus na mestu aplikacije, osip	akne, alopecija, suha koža, spremembe na nohtih ¹ , kožni vozlič ¹ , hirsutizem	kontaktni dermatitis, ekcem
Motnje reprodukcije in dojk	menstrualne motnje, izcedek iz nožnice, vulvovaginalne spremembe	benigne neoplazme dojk, povečane dojke, občutljive dojke, benigna neoplazma endometrija, hiperplazija endometrija, spremembe v maternici ¹ ,	boleče dojke, fibromi v maternici
Bolezni sečil		povečana pogostost mokrenja in siljenje na vodo, mokrenje (urinska inkontinenca) ¹ , cistitis ¹ , spremembe barve seča ¹ , hematurija ¹ ,	
Očesne bolezni		motnje vida ¹ suhost oči ¹	

¹ Poročali so o posameznih primerih navedenih motenj. Ker je študija zajela majhno populacijo (611 žensk), je na podlagi teh rezultatov nemogoče določiti, ali so navedeni pojavi občasni ali redki.

Tveganje za raka dojke

Med ženskami, ki so kombinirano estrogensko-progestagensko zdravljenje prejemale več kot 5 let, obstaja do 2-krat večje tveganje za raka dojke.

Vsako večje tveganje pri ženskah med samo estrogenskim zdravljenjem je bistveno manjše kot med kombiniranim estrogensko-progestagenskim zdravljenjem.

Stopnja tveganja je odvisna od trajanja uporabe (glejte poglavje 4.4).

Predstavljeni so izsledki največje randomizirane, s placebom nadzorovane študije (študija WHI) in največje epidemiološke študije (MWS – *Million Women Study*).

Študija *Million Women Study* – ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 5-letni uporabi

Starost (leta)	Dodatno število primerov na 1.000 žensk, ki niso nikoli uporabljale HNZ v 5-letnem obdobju *2	Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja#	Dodatno število primerov na 1.000 žensk, ki so uporabljale HNZ v 5 letih (95 % interval zaupanja)
		samo estrogensko HNZ	
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0–3)
		kombinacija estrogen-progestagen	
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)

*2 izhodiščna incidenca v razvitih državah

Celotno razmerje tveganja. Razmerje tveganj ni stalno, ampak se povečuje s trajanjem uporabe. Opomba: Ker se izhodiščna incidenca raka dojke med državami EU razlikuje, se sorazmerno temu razlikuje tudi število dodatnih primerov raka dojke v posameznih državah.

Študije US WHI – Dodatno tveganje za raka dojke po 5-letni uporabi

Starost (leta)	Incidenca na 1.000 žensk, ki so prejemale placebo v 5 letih	Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja	Dodatno število primerov na 1.000 žensk, ki so uporabljale HNZ v 5 letih (95 % interval zaupanja)
		samo konjugiran konjski estrogen	
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1)	-4 (-6 – 0)*3
		konjugiran konjski estrogen in medroksiprogesteron acetat ‡	
50 – 79	17	1,2 (1 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*3 Študija WHI pri ženskah brez maternice, ki niso imele povečanega tveganja za raka dojke

‡ Če je bila analiza omejena na ženske, ki pred študijo niso uporabljale HNZ, v prvih 5 letih zdravljenja ni bilo opaznega večjega tveganja zaradi zdravljenja; po 5 letih pa je bilo tveganje večje kot pri ženskah, ki niso uporabljale HNZ.

Tveganje za raka endometrija

Ženske po menopavzi, ki imajo maternico

Tveganje za raka endometrija je približno 5 na 1.000 žensk, ki imajo maternico in ne prejemajo HNZ. Pri ženskah, ki imajo maternico, se samo estrogensko HNZ ne priporoča, ker poveča tveganje za raka endometrija (glejte poglavje 4.4).

Glede na trajanje samo estrogenskega zdravljenja in odmerka estrogena se je tveganje za raka endometrija v epidemioloških študijah povečalo za 5 do 55 dodatnih potrjenih primerov na 1.000 žensk, starih od 50 do 65 let.

Dodatek progestagena samo estrogenskemu zdravljenju za vsaj 12 dni na ciklus lahko prepreči to povečano tveganje. V študiji MWS petletno kombinirano (sekvenčno ali neprekinjeno) HNZ ni povečalo tveganja za raka endometrija (relativno tveganje 1 (0,8 – 1,2)).

Tveganje za raka jajčnika

Dolgotrajno, samo estrogensko ali estrogensko-progestagensko HNZ je bilo povezano z nekoliko večjim tveganjem za raka jajčnika. V študiji MWS je bilo 5-letno HNZ povezano z enim dodatnim primerom na 2.500 žensk, ki so uporabljale HNZ.

Tveganje za vensko tromboembolijo

HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim relativnim tveganjem za vensko tromboembolijo (VTE), tj. globoko vensko trombozo ali pljučno embolijo. Tveganje za pojav takšnih stanj je v prvem letu HNZ večje (glejte poglavje 4.4). Prikazani so izsledki študij WHI:

Študije WHI – dodatno tveganje za VTE med 5-letno uporabo

Starost (leta)	Incidenca na 1.000 žensk, ki so prejemale placebo v 5 letih	Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja	Dodatno število primerov na 1.000 žensk, ki so uporabljale HNZ
samo estrogen peroralno*⁴			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
kombinirani estrogen-progestagen peroralno			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
*4 študija pri ženskah, ki nimajo maternice			

Tveganje za koronarno bolezen srca

Tveganje za KBS je nekoliko večje pri ženskah, starejših od 60 let, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestagensko HNZ (glejte poglavje 4.4).

Tveganje za ishemično možgansko kap

Kombinirano samo estrogensko in estrogensko-progestagensko zdravljenje sta povezana z do 1,5-krat večjim relativnim tveganjem za ishemično možgansko kap. Tveganje za hemoragično možgansko kap se med HNZ ne poveča.

To relativno tveganje ni odvisno od starosti ali trajanja uporabe. Ker pa je izhodiščno tveganje zelo odvisno od starosti, se celotno tveganje za možgansko kap pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, s starostjo poveča (glejte poglavje 4.4).

Študije WHI skupaj – dodatno tveganje za ishemično možgansko kap*⁵ med 5-letno uporabo

Starost (leta)	Incidenca na 1.000 žensk, ki so prejemale placebo v 5 letih	Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja	Dodatno število primerov na 1.000 žensk, ki so uporabljale HNZ v 5 letih
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
*5 razlik med ishemično in hemoragično možgansko kapjo ni bilo.			

Preglednici neželenih učinkov sledijo neželeni učinki (značilni za skupino zdravil), ki se običajno pojavijo pri vseh zdravilih za HNZ.

Poročali so tudi o drugih neželenih učinkih, povezanih z estrogensko-progestagenskim zdravljenjem, kot so:

- boleznj žolčnika,
- boleznj kože in podkožja: kloazma, multiformni eritem, nodozni eritem, žilna purpura,
- verjetnost demence pri ženskah starejših od 65 let (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Glede na način uporabe je preveliko odmerjanje malo verjetno. Prekomerno odmerjanje lahko pri nekaterih ženskah povzroči navzeo, bruhanje in odtegnitvene krvavitve. Specifičnega antidota ni, zdravljenje pa mora biti simptomatsko. Obliz(e) je treba odstraniti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: naravni in polsintetični estrogeni, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: G03CA03.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Climara vsebuje sintetični 17 β -estradiol, ki je kemijsko in biološko enak endogenemu humanemu estradiolu. Nadomešča zmanjšano nastajanje estrogena pri ženskah v menopavzi in lajša simptome menopavze. Estrogeni preprečujejo izgubo kostne mase po menopavzi oz. odstranitvi jajčnikov.

Klinična učinkovitost in varnost

- Lajšanje pomenopavznih simptomov zaradi pomanjkanja estrogenov
 - Pomenopavzne simptome olajša že v prvih tednih zdravljenja.
- Preprečevanje osteoporoze
 - Pomanjkanje estrogenov v menopavzi je povezano s povečanim izgubljanjem kostnine in zmanjšanjem kostne mase. Učinek estrogenov na mineralno kostno gostoto je odvisen od odmerka. Zaščita je učinkovita ves čas trajanja zdravljenja. Po prenehanju HNZ je izguba kostne mase podobna kot pri nezdravljenih ženskah.
 - Podatki iz študije WHI in metaanaliz nakazujejo, da običajno HNZ, sam ali v kombinaciji s progestageni – uporabljen pri pretežno zdravih ženskah – zmanjša tveganje za zlom kolka, vretenc in drugih zlomov povezanih z osteoporozo. HNZ lahko prepreči zlome pri ženskah z majhno mineralno kostno gostoto in/ali osteoporozo, vendar je dokazov malo.
 - Za preprečevanje osteoporoze sta bili narejeni dve klinični preskušnji z zdravilom Climara, ena v ZDA in ena v Evropi.
 - Climara 50
 - Po dveh letih zdravljenja, se je kostna mineralna gostota (KMG) v kosteh ledvenega dela hrbtenice povečala za 6,91 % (95 % interval zaupanja (IZ) 4,90 – 8,91) in 4,09 % (95 % - IZ 2,01 – 6,17) v evropskem oz. ZDA preskušanju. V ZDA preskušanju so ocenili tudi odziv na zdravljenje. Odstotek žensk, pri katerih se je med zdravljenjem ohranila ali povečala KMG v ledvenem predelu hrbtenice je bil 94 %.
 - Zdravilo Climara 50 je vplivalo tudi na KMG vratu stegenice. Po dveh letih je bilo povečanje KMG na vratu stegenice 5,73 % (95 % IZ 4,25 – 7,21) oz. 1,61 % (95 % - IZ 0,09 – 3,13) v evropskem in ZDA preskušanju. V ZDA preskušanju so ocenili tudi odziv na zdravljenje.

Odstotek žensk, pri katerih se je med zdravljenjem ohranila ali povečala KMG v vratu stegenice je bil 78 %.

- Climara 100
- Po dveh letih zdravljenja, se je kostna mineralna gostota (KMG) v kosteh ledvenega dela hrbtenice povečala za 8,43 % (95 % IZ 6,93 – 9,93) in 4,70 % (95 % - IZ 2,98 – 6,42) v evropskem oz. ZDA preskušanju. V ZDA preskušanju so ocenili tudi odziv na zdravljenje. Odstotek žensk, pri katerih se je med zdravljenjem ohranila ali povečala KMG v ledvenem predelu hrbtenice je bil 90 %.

Zdravilo Climara 100 je vplivalo tudi na KMG vratu stegenice. Po dveh letih je bilo povečanje KMG na vratu stegenice 5,63 % (95 % IZ 3,87 – 7,38) oz. 1,53 % (95 % IZ 0,66 – 3,72) v evropskem in ZDA preskušanju. V ZDA preskušanju so ocenili tudi odziv na zdravljenje. Odstotek žensk, pri katerih se je med zdravljenjem ohranila ali povečala KMG v vratu stegenice je bil 68 %.

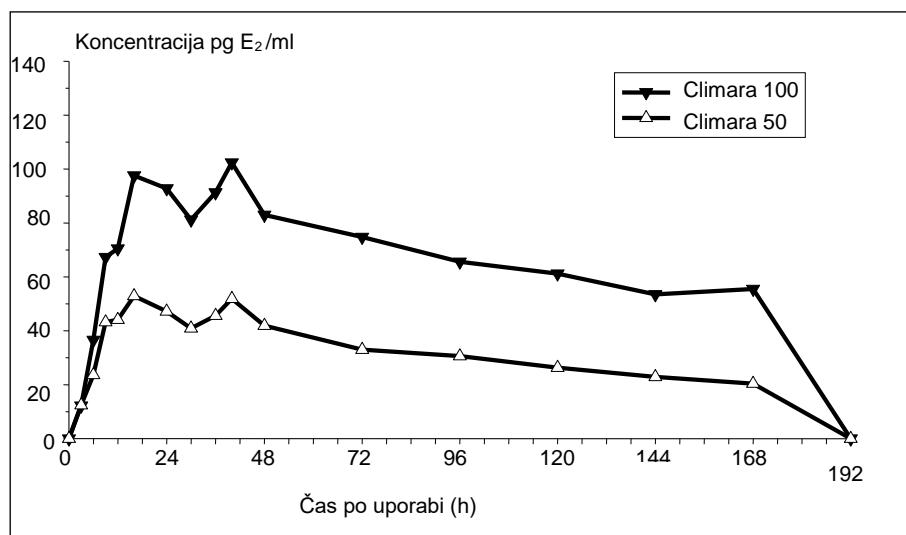
5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po dermalni uporabi zdravila Climara se estradiol neprekinjeno sprošča in prehaja skozi nepoškodovano kožo, kar zagotavlja enakomerne vrednosti estradiola v krvnem obtoku 7 dni zdravljenja, kot je prikazano na sliki 1. Sistemska razpoložljivost estradiola po transdermalni uporabi je približno 20-krat večja kot po peroralni uporabi. Ta razlika nastane zaradi odsotnosti presnove prvega prehoda skozi jetra, če je estradiol dan transdermalno. Glavni farmakokinetični parametri estradiola so povzeti v naslednji preglednici:

Transdermalna uporaba	Dnevni odmerek mg/dan	Mesto aplikacije	AUC (0-t _{last}) ngxh/ml / nmolxh/l	C _{max} pg/ml / pmol/l	C _{avg} pg/ml / pmol/l	t _{max} h	C _{min} pg/ml / pmol/l
Climara 50	0,050	trebuh	5,44/ 20	55/ 202	35/ 129	26	30/ 110
Climara 100	0,100	trebuh	11,5/ 42	110/ 404	70/ 257	31	56/ 206

Slika 1: Srednja vrednost nekorrigirane izhodiščne serumske koncentracije 17β-estradiola v primerjavi s časom po uporabi obližev Climara 50 in Climara 100



Porazdelitev

Porazdelitev eksogenih estrogenov je podobna kot pri endogenih. Navidezni volumen porazdelitve estradiola po enkratni intravenski uporabi je približno 1 l/kg. Estrogeni so v krvi pretežno vezani na serumske beljakovine. Približno 61 % estradiola se nespecifično veže na serumski albumin, približno 37 % pa specifično na spolne hormone vežeči globulin (SHBG).

Biotransformacija

Po transdermalni uporabi so koncentracije presnovkov estradiola - estron in ustrezni konjugati znotraj fizioloških mej, kot je vidno med zgodnjo folikularno fazo v rodni dobi. Razmerje vrednosti estradiol/estron v serumu je približno 1. Pri transdermalni uporabi ni nefiziološko velikih vrednosti estrona, ki se med peroralnim estrogenskim hormonskim zdravljenjem pojavijo zaradi intenzivne presnove pri prvem prehodu skozi jetra in se kažejo kot razmerje estradiol/estron nižji od 0,1.

Biotransformacija estradiola je po transdermalni uporabi estradiola enaka kot pri endogenem estradiolu. Večina estradiola se presnovi v jetrih, pa tudi zunaj njih, npr. v črevesju, ledvicah, skeletnih mišicah in tarčnih organih. Pri tem nastajajo estron, estriol, kateholestrojeni, sulfatni in glukuronidni konjugati teh snovi, katerih estrogensko delovanje je izrazito manjše ali ga sploh ni.

Izločanje

Celotni serumski očistek estradiola po enkratnem intravenskem odmerku kaže visoko variabilnost, v območju od 0,17 do 0,50 ml/s/kg. Estradiol in njegovi presnovki se izločajo v žolč in grede skozi ti. enterohepatični obtok. Na koncu se estradiol in njegovi presnovki izločijo s sečem v obliki sulfatov in glukuronidov.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Po večkratni enotedenski uporabi zdravila Climara niso opazili kopičenja estradiola in estrona. Serumske koncentracije estradiola in estrona v stanju dinamičnega ravnovesja so enake tistim, ki so jih opazili po enkratni uporabi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksični profil estradiola je dobro znan. Na voljo ni dodatnih pomembnih predkliničnih podatkov za zdravnike, razen tistih, ki so že navedeni v drugih poglavjih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Študije o primarnem dermalnem draženju so pokazale, da uporaba zdravila Climara povzroča rahlo draženje kože, ki nastane zaradi poškodbe pri odstranitvi obliža. Obliži Climara niso povzročali preobčutljivostnih reakcij kože.

Proučevanje sestavin (adhezivne matrice, podloge in sproščevalne prevleke) niso pokazale, da bi uporabo obližev Climara spremljalo kakšno tveganje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

izooktilakrilat/akrilamid/vinilacetat kopolimer
etiloleat
izopropilmiristat
glicerilmonolavrat
poliesterska odstranljiva plast
polietilenska zaščitna folija

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsak obliž je zapečaten v multilaminatni vrečki, ki vsebuje sušilo. Vrečka je iz poliester/aluminij/akrilonitril, metilakrilatnega kopolimera (BAREX210). Sušilo sestavlja natrijev aluminosilikat.

škatla s 4 transdermalnimi obliži

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Obliž tudi po uporabi vsebuje še veliko količino estradiola, ki ima lahko škodljive učinke, če pride v stik z vodo. Zato ga je treba pazljivo zavreči. Vsak uporabljen ali neuporabljen obliž prepognite na pol, z lepljivo stranjo navznoter, in ga odložite v sistem za odlaganje trdnih odpadkov. Uporabljenih obližev ne smete vreči v stranišče niti odložiti v sisteme za odlaganje tekočih odpadkov.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d.o.o.
Bravničarjeva 13
1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/01/00400/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.07.2001
Datum zadnjega podaljšanja: 22.10.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9.8.2017