

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klimese, 1 mg + 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 1 mg estradiolu (*Estradiolum*) (jako 1,03 mg estradiolu półwodnego) i 2 mg drospirenonu (*Drospirenonum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 48,52 mg laktozy jednowodnej oraz 0,070 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana o średnicy około 6mm, z wytłoczonym oznaczeniem „GD3” po jednej stronie, druga strona jest gładka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet będących ponad 1 rok po menopauzie.
- Zapobieganie osteoporozie u kobiet po menopauzie, obarczonych wysokim ryzykiem przyszłych złamań, u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, stosowanych w zapobieganiu osteoporozie (patrz także punkt 4.4).

Doświadczenie dotyczące leczenia kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kobiety, które nie stosują hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) lub kobiety, które przechodzą z ciągłej terapii innym produktem złożonym, mogą rozpocząć leczenie w dowolnym czasie. Kobiety przechodzące z cyklicznej, sekwencyjnej, złożonej HTZ, powinny rozpocząć leczenie w następnym dniu po zakończeniu poprzedniego schematu.

Dawkowanie

Jedna tabletka na dobę. Każdy blister jest przeznaczony na 28 dni leczenia.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem, niezależnie od przyjmowanych posiłków. Leczenie jest ciągłe, co oznacza, że nie stosuje się przerwy przed rozpoczęciem następnego opakowania. Zaleca się, by tabletki przyjmować codziennie o tej samej porze.

Jeżeli zapomni się przyjąć tabletkę, należy ją zażyć tak szybko, jak to możliwe. Jeżeli upłynęło więcej niż 24 godziny, nie ma potrzeby przyjmowania dodatkowej tabletki. Jeżeli zapomni się przyjąć kilka tabletek może wystąpić krwawienie z pochwy.

W celu leczenia objawów pomenopauzalnych, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. W celu rozpoczęcia i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas (patrz także punkt 4.4).

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież

Klimeson jest niewskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma danych wskazujących na konieczność dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Kobiety w wieku 65 lat lub starsze, patrz punkt 4.4.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U kobiet z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby drospirenon jest dobrze tolerowany (patrz punkt 5.2). Klimeson jest przeciwwskazany u kobiet z ciężką chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U kobiet z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano niewielki wzrost ekspozycji na drospirenon, jednak bez klinicznie istotnego wpływu (patrz punkt 5.2). Klimeson jest przeciwwskazany u kobiet z ciężką chorobą nerek (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

- Niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych;
- Rak piersi w wywiadzie, rozpoznany lub podejrzewany;
- Znane lub podejrzewane złośliwe nowotwory estrogenozależne (np. rak błony śluzowej trzonu macicy);
- Nieleczona hiperplazja błony śluzowej trzonu macicy;
- Przebyta lub obecna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- Czynne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dławica piersiowa, zawał serca);
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, do czasu aż wyniki testów czynnościowych wątroby powrócą do prawidłowych wartości;
- Znana skłonność do zakrzepów (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4);
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek;
- Porfiria;
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów pomenopauzalnych, HTZ należy stosować tylko w przypadku tych objawów, które niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy co najmniej raz w roku dokonywać starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka, a HTZ można kontynuować dopóki korzyści z terapii przeważają nad ryzykiem związanym z jej stosowaniem.

Dane dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ w przypadku przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednak u młodszych kobiet, ze względu na mniejsze bezwzględne ryzyko, stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ może być korzystniejszy niż u kobiet starszych.

Badanie lekarskie i obserwacja

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem HTZ należy zebrać pełen wywiad lekarski,

w tym rodzinny. Badanie lekarskie (także narządów miednicy mniejszej i piersi) należy przeprowadzić uwzględniając dane z wywiadu oraz przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) i ostrzeżenia dotyczące stosowania (patrz punkt 4.4). W czasie leczenia zalecane są okresowe badania kontrolne o częstości i charakterze ustalonymi indywidualnie dla każdej pacjentki. Kobiety należy pouczyć jakie zmiany w piersiach powinny zgłaszać lekarzowi. Badania dodatkowe, w tym wykonywane odpowiednimi metodami obrazowania, np. mammografia, należy zlecać zgodnie z aktualnie przyjętymi regułami badań przesiewowych, modyfikując je zależnie od indywidualnych potrzeb medycznych.

Stany wymagające nadzoru

Jeśli którykolwiek z poniższych stanów występuje obecnie, występował w przeszłości i (lub) uległ pogorszeniu podczas ciąży albo uprzedniej terapii hormonalnej, należy uważnie nadzorować pacjentkę. Należy wziąć pod uwagę, że podczas leczenia produktem leczniczym Klimedix może dojść do nawrotów lub zaostrzenia stanów klinicznych, szczególnie takich jak:

- Mięśniaki macicy (włókniakomięśniaki macicy) lub endometrioza,
- Czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz poniżej),
- Czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych 1. stopnia,
- Nadciśnienie tętnicze,
- Choroby wątroby (np. gruczolak wątroby),
- Cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez powikłań naczyniowych,
- Kamica żółciowa,
- Migrena lub (nasilone) bóle głowy,
- Toczeń rumieniowaty układowy,
- Hiperplazja błony śluzowej trzonu macicy w wywiadzie (patrz poniżej),
- Padaczka,
- Astma,
- Otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego zaprzestania leczenia

Należy zaprzestać leczenia w przypadku wykrycia przeciwwskazań oraz w następujących sytuacjach:

- Żółtaczka lub pogorszenie czynności wątroby,
- Znaczny wzrost ciśnienia tętniczego,
- Nowy rzut bólów głowy typu migrenowego,
- Ciąża.

Hiperplazja i rak błony śluzowej trzonu macicy

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko hiperplazji i raka błony śluzowej trzonu macicy wzrasta, gdy podaje się same estrogeny przez dłuższy czas. Powyższy wzrost ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy u kobiet stosujących same estrogeny jest od 2 do 12 razy większy w porównaniu do kobiet niestosujących HTZ i zależy od czasu trwania leczenia oraz dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia podwyższone ryzyko może utrzymywać się jeszcze, przez co najmniej 10 lat.

U kobiet z zachowaną macicą dodanie progestagenu, cyklicznie, przez co najmniej 12 dni w miesiącu podczas 28-dniowego cyklu lub stosowanie ciągłej złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej zapobiega podwyższeniu ryzyka związanego ze stosowaniem samych estrogenów w HTZ.

W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić krwawienia międzymiesiączkowe i plamienia. Jeśli krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie pojawia się po pewnym okresie leczenia albo utrzymuje się po zaprzestaniu leczenia, należy zbadać jego przyczynę co może wiązać się z koniecznością wykonania biopsji błony śluzowej macicy w celu wykluczenia nowotworu złośliwego tej tkanki.

Rak piersi

Ogólnie dowody potwierdzają zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową oraz prawdopodobnie stosujących wyłącznie estrogenową HTZ, jest to zależne od długości trwania terapii.

Wyniki randomizowanego badania klinicznego z użyciem placebo – badanie Women's Health Initiative (WHI) oraz metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych zawierały spójne doniesienia o

zwiększonym ryzyku rozwoju raka piersi u kobiet przyjmujących produkty złożone estrogenowo-progestagenowe, które stają się widoczne po około 3 (1–4) latach stosowania HTZ (patrz punkt 4.8). Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

HTZ, zwłaszcza złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe, zwiększa radiologiczną gęstość obrazów mammograficznych, co może utrudniać radiologiczne stwierdzenie raka piersi.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków, u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów.

Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3 do 3-krotnie większym ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatoru tętnicy płucnej. Wystąpienie takiego incydentu jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku HTZ niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).

Do powszechnie uznawanych czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ należą: stosowanie estrogenów, starszy wiek, rozległe operacje, otyłość, także występująca u bliskich krewnych ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), ciąża/okres po urodzeniu dziecka, toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) i rak. Nie ma zgody co do roli żylakowatości w ŻChZZ.

Pacjentki z rozpoznaną skłonnością do zakrzepicy są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ŻChZZ, przy czym HTZ może dodatkowo zwiększyć to ryzyko. HTZ u tych pacjentek jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentek, które przeszły operację, należy zwracać szczególną uwagę na działania profilaktyczne, zapobiegające wystąpieniu ŻChZZ po zabiegach chirurgicznych. Jeśli prawdopodobne jest długotrwałe unieruchomienie po planowanych operacjach, zaleca się czasowe wstrzymanie HTZ od 4 do 6 tygodni przed operacją. Nie należy wznowiać leczenia przed całkowitym uruchomieniem pacjentki.

Kobietom, które dotychczas nie chorowały na ŻChZZ, ale u ich krewnych w pierwszej linii choroba ta wystąpiła w młodym wieku, można zaproponować badanie przesiewowe, mając na uwadze ograniczenia takiego badania (w badaniu przesiewowym tylko niektóre zaburzenia prowadzące do zakrzepicy są wykrywane). W przypadku wykrycia zaburzeń wskazujących na skłonność do zakrzepicy, związanych z występowaniem zakrzepów u członków rodziny lub gdy zaburzenia są poważne (np. niedobór białka C, białka S, antytrombiny lub współistnienie tych zaburzeń) HTZ jest przeciwwskazana.

W przypadku kobiet stale przyjmujących przeciwkrzepliwe produkty lecznicze należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem HTZ.

Jeśli po rozpoczęciu leczenia rozwinie się ŻChZZ, produkt leczniczy należy odstawić. Pacjentka powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem w razie podejrzenia wystąpienia u niej objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesnego obrzęku nóg, nagłego bólu w klatce piersiowej, duszności).

Choroba wieńcowa

Badania randomizowane nie dostarczyły dowodów, że stosowanie estrogenowo-progestagenowej lub wyłącznie estrogenowej HTZ, u kobiet z chorobą wieńcową lub bez niej, chroni przed zawałem serca.

Względne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej podczas stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ jest nieznacznie powiększone. Jako że wyjściowe bezwzględne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest w dużym stopniu związane z wiekiem, liczba dodatkowych przypadków

jej wystąpienia, spowodowanych stosowaniem estrogenowo-progestagenowej HTZ, u zdrowych kobiet w wieku okołomenopauzalnym jest bardzo niska, lecz będzie wzrastać wraz z wiekiem.

Udar niedokrwienny mózgu

Stosowanie złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej lub wyłącznie estrogenowej, wiąże się z 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Względne ryzyko nie zmienia się wraz z wiekiem ani z czasem, jaki upłynął od menopauzy. Jednakże, jako że wyjściowe ryzyko udaru w znacznym stopniu zależy od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne stany

Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów w organizmie, stąd też pacjentki z niewydolnością serca lub nerek wymagają uważnej obserwacji.

Ponieważ w czasie leczenia estrogenami donoszono o rzadkich przypadkach znacznego zwiększenia stężenia triglicerydów we krwi prowadzącego do zapalenia trzustki, należy podczas HTZ, w tym terapii estrogenami, kontrolować wyniki badań kobiet, u których wcześniej stwierdzano zwiększone stężenie triglicerydów we krwi.

Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), prowadząc do zwiększenia całkowitego stężenia krążącego hormonu tarczycy, mierzonego na podstawie pomiaru poziomu jodu związanego z białkami (PBI), stężenia T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) i stężenia T3 (metodą radioimmunologiczną). Zmniejszony jest wychwyt T3 na żywicy, co odzwierciedla zwiększone stężenie TBG. Stężenia wolnych T4 i T3 pozostają niezmienione. Mogą występować zwiększone stężenia innych białek wiążących w surowicy, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadząc odpowiednio do zwiększenia stężenia krążących kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia wolnych lub biologicznie aktywnych hormonów pozostają niezmienione. Może wzrastać stężenie innych białek w osoczu (angiotensynogenu/substratu reniny, alfa-1-antytrypsyny, ceruloplazminy).

Stosowanie HTZ nie wpływa na poprawę funkcji poznawczych. Istnieją dowody na występowanie większego ryzyka wystąpienia demencji u kobiet rozpoczynających ciągłą, złożoną lub estrogenową HTZ w wieku powyżej 65 lat.

Zawarty w produkcie leczniczym Klimedix progestagen jest antagonistą aldosteronu, wykazującym słabe właściwości oszczędzające potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jednakże w badaniu klinicznym podczas stosowania drospirenonu, u niektórych pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz u stosujących równocześnie inne produkty lecznicze oszczędzające potas (takie jak inhibitory ACE, antagoniści konwertazy angiotensyny II lub NLPZ) dochodziło do niewielkiego, nieistotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego zaleca się sprawdzać stężenie potasu w surowicy w czasie pierwszego miesiąca leczenia u pacjentek z niewydolnością nerek i wyjściowym stężeniem potasu w surowicy sięgającym górnej granicy normy, szczególnie podczas jednoczesnego stosowania produktów oszczędzających potas (patrz punkt 4.5).

U kobiet z podwyższonym ciśnieniem krwi może wystąpić obniżenie ciśnienia krwi w czasie stosowania produktu leczniczego Klimedix na skutek wykazywanej przez drospirenon aktywności antagonistycznej do aldosteronu (patrz punkt 5.1) Produktu leczniczego Klimedix nie należy stosować do leczenia nadciśnienia. Kobiety z nadciśnieniem powinny być leczone zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia nadciśnienia.

Sporadycznie może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciążową w wywiadzie. Kobiety z tendencją do rozwoju ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe w czasie stosowania HTZ.

Lek zawiera 48,52 mg laktozy na tabletkę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: Informacje o jednocześnie przepisywanych lekach również powinny być sprawdzane w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji:

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Klimedix

Substancje zwiększające klirens hormonów płciowych (zmniejszona skuteczność w wyniku indukcji enzymów):

Metabolizm estrogenów (i progestagenów) może ulec nasileniu na skutek równoczesnego stosowania substancji pobudzających działanie enzymów metabolizujących produkty lecznicze, w szczególności enzymów cytochromu P-450. Do takich substancji należą produkty lecznicze przeciwdrgawkowe (np. barbiturany, fenytoina, prymidon, karbamazepina) i przeciwzakaźne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz) oraz prawdopodobnie także felbamat, gryzeofulwina, okskarbazepina, topiramata i produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

W aspekcie klinicznym, wzmożony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do ich słabszego działania i zmian profilu krwawień z macicy.

Indukcja enzymów może być obserwowana już po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje zazwyczaj w ciągu kilku tygodni. Może utrzymywać się przez ok. 4 tygodnie od zakończenia terapii.

Substancje o zmiennym wpływie na klirens hormonów płciowych:

Wiele skojarzeń inhibitorów proteazy HIV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzeń z inhibitorami HCV może zwiększać lub zmniejszać stężenia estrogenów lub progestagenów w osoczu, jeśli są stosowane równocześnie z hormonami płciowymi. W rezultacie zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

W związku z tym, powinny być sprawdzane informacje o jednocześnie przepisywanych lekach przeciw HIV/HCV w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji oraz ewentualnych zaleceń z tym związanych.

Substancje zmniejszające klirens hormonów płciowych (inhibitory enzymatyczne)

Silne i umiarkowanie silne inhibitory CYP3A4, takie jak produkty lecznicze przeciwgrzybicze należące do grupy azoli (np. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, worykonazol), werapamil, makrolidy (np. klarytromycyna, erytromycyna), diltiazem i sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenia w osoczu progestagenu lub estrogenów albo obu tych substancji. W badaniu z dawkowaniem wielokrotnym produktu skojarzonego zawierającego drospirenon (3 mg/dobę) z estradiolem (1,5 mg/dobę), równoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4 (ketokonazolu) przez 10 dni zwiększało wartość $AUC_{(0-24h)}$ drospirenonu 2,30-krotnie (90% CI: 2,08, 2,54). Nie zaobserwowano żadnych zmian w przypadku estradiolu, choć wartość $AUC_{(0-24h)}$ estronu – słabiej działającego metabolitu estradiolu – zwiększyła się 1,39-krotnie (90% CI: 1,27, 1,52).

Wpływ produktu leczniczego Klimedix na inne produkty lecznicze

In vitro, drospirenon wykazuje słabe lub umiarkowane zdolności hamowania aktywności następujących enzymów cytochromu P450: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

W badaniach *in vivo* nad interakcjami w grupie ochotniczek przyjmujących omeprazol, symwastatynę lub midazolam jako substrat znacznikowy stwierdzono, że nie ma klinicznie istotnej interakcji drospirenonu w dawce 3 mg z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez cytochrom P-450.

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Klimedix i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub inhibitorów ACE/antagonistów konwertazy angiotensyny II, zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi jest mało prawdopodobne. Jednakże, jednoczesne stosowanie wszystkich trzech typów produktów leczniczych może spowodować niewielkie zwiększenie stężenia potasu w surowicy, szczególnie u kobiet z cukrzycą.

U kobiet z nadciśnieniem i przyjmujących produkt leczniczy Klimedix oraz produkty lecznicze o działaniu przeciwnadciśnieniowym może nastąpić dodatkowy spadek ciśnienia (patrz punkt 4.4).

Inne formy interakcji

Testy laboratoryjne

Stosowanie steroidów płciowych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek (nośnikowych) w osoczu, np. globuliny wiążącej hormony płciowe i frakcji lipidowych/lipidowoproteinowych, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany zazwyczaj pozostają w zakresie norm laboratoryjnych. Drospirenon zwiększa aktywność reninową osocza oraz zwiększa stężenie aldosteronu w osoczu dzięki umiarkowanemu działaniu antagonistycznemu wobec mineralokortykosteroidów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Klimedix nie jest wskazane w czasie ciąży. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Klimedix okaże się, że pacjentka jest w ciąży, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy. Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania drospirenonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Wyniki większości dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych nad przypadkową ekspozycją płodu na połączenie estrogenów i progestagenów innych niż drospirenon nie wskazują na możliwość działania teratogennego lub fetotoksycznego.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Klimedix nie jest wskazane w czasie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Klimedix nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Tabela poniżej przedstawia działania niepożądane uporządkowane według układu narządów zgodnie z nomenklaturą MedDRA (MedDRA SOCs – MedDRA System Organ Class). Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie danych z badań klinicznych. Działania niepożądane zostały zebrane w 7 badaniach klinicznych fazy III (n = 2424 kobiet), których związek z terapią produktem leczniczym Klimedix (1 mg E2 w skojarzeniu z 0,5; 1; 2 lub 3 mg drospirenonu - DRSP) uznano za co najmniej możliwy.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból piersi (>10%) oraz podczas pierwszych kilku cykli leczenia, krwawienie i plamienie (>10%). Nieregularność krwawień zwykle mija podczas kontynuacji leczenia (patrz punkt 5.1). Częstość występowania krwawień zmniejsza się w toku leczenia.

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (< 1/1 000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, anoreksja, zwiększony apetyt, hiperlipidemia	
Zaburzenia psychiczne	Depresja, chwiejność emocjonalna, nerwowość	Zaburzenia snu, niepokój, zmniejszenie libido	

Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Parestezje, zaburzenia koncentracji, zawroty głowy	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia oka		Zaburzenia oka, zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika			Szum w uszach
Zaburzenia serca		Palpitacje	
Zaburzenia naczyń		Zator, zakrzepica żył, nadciśnienie, migrena, zakrzepowe zapalenie żył, żylaki	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, nudności, powiększenie brzucha	Zaburzenia żołądka i jelit, biegunka, zaparcie, wymioty, suchość w jamie ustnej, wzdęcie, zaburzenia smaku	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby	Kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zaburzenia skóry, trądzik, łysienie, świąd, wysypka, hirsutyzm, zaburzenia włosów	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból w kończynach, ból pleców, bóle stawów, kurcze mięśni	Ból mięśniowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia dróg moczowych, zakażenia dróg moczowych	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Łagodne nowotwory piersi, powiększenie piersi, powiększenie mięśniaków macicy, łagodne nowotwory szyjki macicy, zaburzenia miesiączkowania, upławy	Rak piersi, hiperplazja endometrium, łagodny nowotwór macicy, zmiany torbielowato-włókniste piersi, zaburzenia macicy, zaburzenia jajników, zaburzenia szyjki macicy, ból miednicy, zaburzenia w obrębie pochwy i sromu, kandydoza pochwy, zapalenie pochwy, suchość pochwy	Zapalenie jajowodów, mleczna wydzielina z brodawek sutkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, obrzęk miejscowy	Uogólnione obrzęki, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, wzmożona potliwość	Dreszcze

Aby opisać poszczególne działania niepożądane, ich synonimy oraz związane z nimi stany, zastosowano najbardziej odpowiednią nomenklaturę MedDRA.

Dodatkowe informacje na temat szczególnych grup pacjentów

W dwóch badaniach klinicznych opisywano następujące działania niepożądane u kobiet z nadciśnieniem, zaklasyfikowane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem produktem leczniczym Klimedix.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Hiperkaliemia.

Zaburzenia serca

Niewydolność serca, trzepotanie przedsionków, wydłużenie odstępu QT, kardiomegalia.

Badania diagnostyczne

Zwiększenie stężenia aldosteronu we krwi.

W związku ze stosowaniem produktów leczniczych do HTZ obserwowano następujące działania niepożądane: rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy, ostuda oraz zapalenie krwotoczne skóry.

Ryzyko wystąpienia raka piersi

Wykazano, że u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową, przez ponad 5 lat, ryzyko zdiagnozowania raka piersi wzrasta 2-krotnie. U pacjentek stosujących terapię wyłącznie estrogenową ryzyko to wzrasta w mniejszym stopniu niż u tych pacjentek, które stosowały produkty estrogenowo-progestagenowe. Poziom ryzyka zależy od czasu stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego randomizowanego badania kontrolowanego placebo (badanie WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań przedstawiono poniżej.

Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych – Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1 000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 5 lat (50-54)*	Stosunek ryzyka	Dodatkowe przypadki zaobserwowane po 5 latach, u 1 000 kobiet, stosujących HTZ
Wyłącznie estrogenowa HTZ			
50	13,3	1,2	2,7
Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ			
50	13,3	1,6	8,0

* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²).
Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 10 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1 000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 10 lat (50-59)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet, stosujących HTZ po 10 latach
HTZ estrogenowa			
50	26,6	1,3	7,1
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²).
Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Badanie US WHI - dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach stosowania			
Wiek (lata)	Liczba przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1 000 kobiet przyjmujących placebo.	Stosunek ryzyka & 95% CI	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1 000 kobiet, stosujących HTZ (95% CI)
Wyłącznie estrogenowa HTZ (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) ^a
Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ (CEE + MPA)^b			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

^a Badanie WHI przeprowadzone u kobiet po histerektomii, które nie wykazało zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi.

^b Po zawężeniu analizy do danych pochodzących od kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, nie wykazano istotnie zwiększonego ryzyka zachorowania w ciągu pierwszych 5 lat leczenia. Po 5 latach stosowania HTZ ryzyko zachorowania było większe niż u kobiet niestosujących HTZ.

Ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy

Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą

U kobiet z zachowaną macicą, niestosujących HTZ, ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy wynosi około 5 na każde 1 000 kobiet. U kobiet z zachowaną macicą, stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy (patrz punkt 4.4). Na podstawie badań epidemiologicznych oszacowano, iż w zależności od czasu trwania terapii estrogenowej oraz dawki estrogeny, wzrost ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy wynosi od 5 do 55 dodatkowych przypadków, na każde 1 000 kobiet, w wieku od 50 do 65 lat.

Dołączenie progestagenu do terapii estrogenowej, przynajmniej przez 12 dni cyklu, może zapobiec wzrostowi ryzyka. Według badania MWS, pięcioletnie stosowanie złożonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie zwiększyło ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy (RR – 1,0 (0,8-1,2)).

Nowotwór jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2 000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2 000 kobiet.

Ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3 – 3 krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyłnej (VTE), czyli zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie przypadków zakrzepicy najbardziej prawdopodobne jest w pierwszym roku stosowania terapii hormonalnej (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki badań WHI:

Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia VTE po ponad 5-letnim stosowaniu			
Wiek	Ilość przypadków	Stosunek ryzyka & 95%	Dodatkowe przypadki u

(lata)	zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1 000 kobiet przyjmujących placebo.	CI	1 000 kobiet stosujących HTZ
Wyłącznie doustna estrogenowa HTZ ^a			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Złożona, doustna estrogenowo-progestagenowa HTZ			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

^a Badanie przeprowadzone u kobiet z usuniętą macicą.

Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej

U pacjentek w wieku powyżej 60 lat stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest nieznacznie podwyższone (patrz punkt 4.4).

Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego

Stosowanie estrogenowej lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ wiąże się z do 1,5-krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwinnego. Ryzyko udaru krwotocznego nie wzrasta podczas stosowania HTZ.

Ryzyko względne nie zależy od wieku ani od czasu trwania terapii, jednak, ponieważ ryzyko wyjściowe w znacznym stopniu zależy od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia udaru ^a przy ponad 5-letnim stosowaniu			
Wiek (lata)	Ilość przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1 000 kobiet przyjmujących placebo.	Stosunek ryzyka & 95% CI	Dodatkowe przypadki u 1 000 kobiet stosujących HTZ
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

^a Nie rozróżniano udaru niedokrwinnego od udaru krwotocznego.

Inne działania niepożądane, zgłaszane w związku z leczeniem estrogenowo-progestagenowym

- Choroba pęcherzyka żółciowego.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa.
- Przypuszczalnie otępienie u kobiet w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych przeprowadzanych w grupie ochotników płci męskiej dawki do 100 mg drospirenonu były dobrze tolerowane. Na podstawie ogólnych doświadczeń związanych ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych można stwierdzić, że możliwymi objawami są nudności i wymioty oraz – u młodych dziewcząt i niektórych kobiet – krwawienia z pochwy. Nie ma specyficznej odtrutki, zatem leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego; progestageny i estrogeny, produkty złożone. Kod ATC: G03FA17

Estradiol

Produkt leczniczy Klimedix zawiera syntetyczny 17- β -estradiol, który jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym estradiolem ludzkim. Zastępuje zanikającą produkcję estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzy. Estrogeny zapobiegają ubytkom masy kostnej po menopauzie lub owariektomii.

Drospirenon

Drospirenon jest syntetycznym progestagenem.

Jako, że estrogeny pobudzają rozrost błony śluzowej trzonu macicy, stosowanie samych estrogenów zwiększa ryzyko hiperplazji błony śluzowej trzonu macicy oraz rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy. Dodatek progestagenu zmniejsza, lecz nie eliminuje, indukowanego działaniem estrogenów ryzyka hiperplazji błony śluzowej trzonu macicy u kobiet z zachowaną macicą.

Drospirenon wykazuje działanie antagonistyczne względem aldosteronu. Zatem w trakcie leczenia można obserwować zwiększenie wydalania sodu i wody oraz zmniejszenie wydalania potasu.

W badaniach na zwierzętach drospirenon nie wykazywał aktywności estrogenowej, glikokortykoidowej ani antyglikokortykoidowej.

Wyniki badań klinicznych

Złagodzenie objawów niedoboru estrogenów i korzystna zmiana profilu krwawień.

Złagodzenie objawów menopauzalnych osiągnęto podczas kilku pierwszych tygodni leczenia.

Brak cyklicznych krwawień obserwowano u 73% kobiet w 10.-12. miesiącu leczenia. Krwawienia i (lub) plamienia pojawiały się u 59% kobiet w pierwszych trzech miesiącach leczenia oraz u 27% w 10.-12. miesiącu terapii.

Zapobieganie osteoporozie

Niedobór estrogenów w okresie menopauzy wiąże się ze zwiększonym obrotem kostnym i zmniejszeniem masy kostnej.

Wpływ estrogenów na gęstość mineralną kości jest zależny od wielkości dawki. Ochrona wydaje się być skuteczna tak długo, jak długo kontynuuje się terapię. Po przerwaniu HTZ następuje zmniejszenie masy kostnej z szybkością podobną do występującej u kobiet nieleczonych.

Dane z badania WHI oraz badań poddanych metaanalizie wykazują, że aktualnie stosowana HTZ za pomocą samych estrogenów bądź w skojarzeniu z progestagenami – prowadzona u na ogół zdrowych kobiet – zmniejsza ryzyko złamań kości udowej, kręgow oraz innych złamań osteoporotycznych. HTZ może również zapobiegać złamaniom u kobiet z małą gęstością tkanki kostnej i (lub) stwierdzoną osteoporozą, jednak dowody potwierdzające to działanie są ograniczone.

Po 2 latach leczenia produktem leczniczym Klimedix zwiększenie gęstości mineralnej kości biodrowej (BMD) wynosiło $3,96 \pm 3,15\%$ (wartość średnia $\pm$ SD) u pacjentek z osteopenią i $2,78 \pm 1,89\%$ (wartość średnia $\pm$ SD) u pacjentek bez osteopenii. Odsetek kobiet, które w trakcie leczenia utrzymały lub zwiększyły BMD w okolicy biodra, wynosił 94,4% pacjentek z osteopenią oraz 96,4% pacjentek bez osteopenii.

Klimeson wywierał także wpływ na BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa. Zwiększenie po 2 latach wyniosło $5,61 \pm 3,34\%$ (wartość średnia $\pm$ SD) u kobiet z osteopenią i $4,92 \pm 3,02\%$ (wartość średnia $\pm$ SD) u kobiet bez osteopenii. Odsetek kobiet, które w trakcie leczenia utrzymały lub zwiększyły BMD w okolicy lędźwiowej, wynosił 100% pacjentek z osteopenią, podczas gdy u kobiet bez osteopenii wynosił on 96,4%.

Aktywność antymineralokortykosteroidowa

Drospirenon ma właściwości antagonisty w stosunku do aldosteronu, co może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u kobiet z nadciśnieniem. W podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo stwierdzono, iż u pacjentek z podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi leczonych produktem leczniczym (n=123) przez okres 8 tygodni nastąpiło znaczne zmniejszenie wartości skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi (pomiar wykonany w gabinecie lekarskim, w stosunku do wartości wyjściowych -12/-9 mm Hg, uwzględniając efekt placebo -3/-4 mm Hg; 24-godzinny pomiar w warunkach ambulatoryjnych w stosunku do wartości wyjściowych -5/-3 mm Hg, uwzględniając efekt placebo -3/-2 mm Hg).

Produkt leczniczy Klimeson nie powinien być stosowany do leczenia nadciśnienia tętniczego krwi.

Kobiety z nadciśnieniem powinny być leczone zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia nadciśnienia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Drospirenon

Wchłanianie

Po podaniu doustnym drospirenon ulega szybkiej i całkowitej absorpcji. Po podaniu pojedynczej dawki maksymalne stężenie w surowicy, wynoszące około 21,9 ng/ml, osiągane jest po upływie około 1 godziny od przyjęcia. Podczas podań wielokrotnych drospirenon osiąga maksymalne stężenie w stanie stacjonarnym wynoszące 35,9 ng/ml po upływie około 10 dni. Biodostępność całkowita przyjmuje wartość od 76 do 85%. Równoczesne przyjmowanie pokarmów nie ma wpływu na biodostępność.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach, które charakteryzuje średni końcowy okres półtrwania, wynoszący około 35-39 godzin. Drospirenon wiąże się z albuminami i nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykoidy (CBG). Jedynie 3-5% całkowitego stężenia drospirenonu w surowicy występuje w postaci wolnego steroidu. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi 3,7-4,2 l/kg.

Metabolizm

Drospirenon jest intensywnie metabolizowany po podaniu doustnym. Głównymi metabolitami obecnymi w osoczu są: kwasowa postać drospirenonu, powstająca wskutek otwarcia pierścienia laktonowego, oraz 4,5-dihydro-3-siarczan drospirenonu, utworzony w wyniku redukcji, a następnie przyłączenia grupy siarczanowej. Obydwa główne metabolity są nieaktywne farmakologicznie. Drospirenon ulega także metabolizmowi tlenowemu katalizowanemu przez CYP3A4.

Eliminacja

Wskaźnik klirensu metabolicznego drospirenonu w surowicy wynosi 1,2-1,5 ml/min/kg, wykazując zmienność osobniczą rzędu około 25%. Drospirenon jest wydalany w niezmienionej postaci jedynie w śladowych ilościach. Metabolity drospirenonu są wydalone z kałem i moczem, ze współczynnikiem wydalania wynoszącym od 1,2 do 1,4. Okres półtrwania dla wydalania metabolitów z moczem i kałem wynosi około 40 godzin.

Stan stacjonarny i liniowość

W wyniku podawania doustnego produktu leczniczego Klimeson stężenia drospirenonu osiągały stan stacjonarny po upływie około 10 dni. Stężenie drospirenonu w surowicy ulegało akumulacji z mnożnikiem o wartości od 2 do 3 w wyniku współczynnika końcowego okresu półtrwania oraz odstępów czasu pomiędzy dawkami. W stanie stacjonarnym po podaniu produktu leczniczego Klimeson średnie stężenia drospirenonu w surowicy ulegają fluktuacjom w przedziale od 14 do 36 ng/ml. Parametry farmakokinetyczne drospirenonu są proporcjonalne do podanej dawki w przedziale od 1 do 4 mg.

Estradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym estradiol ulega szybkiej i całkowitej absorpcji. W czasie absorpcji i pierwszego przejścia przez wątrobę estradiol w dużym stopniu ulega metabolizmowi, co zmniejsza biodostępność całkowitą po podaniu doustnym do około 5% dawki. Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Klimedix maksymalne stężenia, wynoszące około 22 pg/ml, występowały po upływie 6-8 godzin. Przyjmowanie pokarmu nie miało wpływu na biodostępność estradiolu w porównaniu z zażywaniem produktu leczniczego na czczo.

Dystrybucja

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Klimedix obserwowano jedynie stopniowe zmiany stężenia estradiolu w surowicy w zakresie przerw pomiędzy dawkami do 24 godzin. Z powodu dużej krążącej puli siarczanów i glukuronidów estrogenów z jednej strony, a recyrkulacji jelitowo-wątrobowej z drugiej strony, końcowy okres półtrwania estradiolu jest to złożony parametr, zależny od wszystkich wspomnianych procesów i mieści się w przedziale 13-20 godzin po podaniu doustnym.

Estradiol wiąże się nieswoiście z albuminami oraz swoiście z SHBG. Jedynie około 1-2% krążącego estradiolu ma postać wolnego steroidu, natomiast 40-45% jest związane z SHBG. Pozorna objętość dystrybucji estradiolu po jednorazowym podaniu dożylnym wynosi około 1 l/kg.

Metabolizm

Estradiol jest szybko metabolizowany i oprócz estronu oraz siarczanu estronu w wyniku tego procesu powstaje duża liczba innych metabolitów i koniugatów. Estron i estriol są znane jako farmakologicznie czynne metabolity estradiolu; jedynie estron występuje w istotnych stężeniach w osoczu. Estron osiąga w surowicy mniej więcej 6-krotnie wyższe stężenia niż estradiol. Stężenia koniugatów estronu w surowicy są około 26 razy wyższe niż odpowiadające im stężenia wolnego estronu.

Eliminacja

Stwierdzono, że klirens wynosi około 30 ml/min/kg. Metabolity estradiolu są wydalone wraz z moczem i żółcią przy okresie półtrwania wynoszącym około 1 dobę.

Stan stacjonarny i liniowość

W wyniku codziennego doustnego podawania produktu leczniczego Klimedix stężenia estradiolu osiągały stan stacjonarny po upływie około pięciu dni. Akumulacja powoduje mniej więcej 2-krotne zwiększenie stężenia estradiolu w surowicy. Doustnie podawany estradiol indukuje wytwarzanie SHBG, co wpływa na dystrybucję w obrębie białek osocza, powodując zwiększenie frakcji związanej z SHBG i zmniejszenie frakcji związanej z albuminami oraz niezwiązanej. Wskazuje to na nieliniowość farmakokinetyki estradiolu po przyjęciu produktu leczniczego Klimedix. Przy odstępach w dawkowaniu wynoszących 24 godziny średnie stężenia estradiolu w surowicy w stanie stacjonarnym po podaniu produktu leczniczego Klimedix mieszczą się w przedziale 20-43 pg/ml. Parametry farmakokinetyczne estradiolu są proporcjonalne do podanej dawki przy dawkach wynoszących 1 i 2 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę pojedynczej doustnej dawki 3 mg DRSP w skojarzeniu z 1 mg estradiolu (E2) oceniono u 10 pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh) oraz u 10 zdrowych uczestniczek odpowiadających pierwszej grupie pod względem wieku, masy ciała i wywiadu dotyczącego palenia tytoniu. Profile średniego stężenia DRSP w surowicy podczas fazy absorpcji/dystrybucji były porównywalne w obu grupach kobiet, z podobnymi wartościami C_{max} i t_{max} , co sugeruje, że zaburzenia czynności wątroby nie wpływały na absorpcję. U ochotniczek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z tymi o prawidłowej czynności średni okres półtrwania w fazie końcowej był około 1,8 razy dłuższy; stwierdzono także około 50% zmniejszenie pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/f).

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ niewydolności nerek na farmakokinetykę DRSP (3 mg na dobę przez 14 dni) badano w grupie uczestniczek z prawidłową czynnością nerek oraz jej łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami. W stanie stacjonarnym stężenia DRSP w surowicy w grupie z nieznacznym upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny CLCr 50-80 ml/min) były porównywalne ze stężeniami w grupie z prawidłową czynnością nerek (CLCr >80 ml/min). Stężenia DRSP w surowicy w grupie z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek były średnio o 37% większe (CLCr 30-50 ml/min) w porównaniu z grupą o prawidłowej czynności nerek. Liniowa analiza regresji wartości pola pod krzywą stężeń DRSP $AUC_{(0-24 \text{ godzin})}$ w odniesieniu do klirensu kreatyniny ujawniła 3,5% zwiększenie, towarzyszące zmniejszeniu klirensu kreatyniny o 10 ml/min. Nie należy się spodziewać klinicznego znaczenia tego niewielkiego zwiększenia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań działania estradiolu i drospirenonu, przeprowadzonych na zwierzętach, wykazały spodziewane działania typowe dla estrogenów i gestagenów. Nie ma istotnych dla lekarza zapisującego produkt leczniczy przedklinicznych danych o bezpieczeństwie, innych niż te, które zostały zawarte w pozostałych rozdziałach niniejszej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Lecytyna sojowa

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana, kukurydziana
Powidon K-25
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane produktu leczniczego Klimedix, 1 mg + 2 mg, są pakowane w blistry z przezroczystej folii PVC/PVDC//Al. Blistry pakowane są w pudełko tekturowe, zawierające ulotkę dla pacjenta i etui do przechowywania blisterów.

Wielkości opakowań:

28 tabletek powlekanych

84 tabletki powlekane

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.

ul. Ks. J. Poniatowskiego 5

05-825 Grodzisk Mazowiecki

Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25736

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.02.2020 r

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13/04/2022