LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
Dilectio Dei honorabilis sapientia.

Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

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

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:

Dátum ostatnej revízie:	**2019-06-01 12:54:22**
Interné číslo záznamu:	**1664**

Registračné informácie:

Aplikačná forma:	**obalené tablety**
Registračné číslo produktu:	**56/0052/92-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**89782**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03F - Gestagény a estrogény v kombinácii**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03FB - Gestagény a estrogény, sekvenčné liečivá**
Stav:	**✘ Neaktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**04/1992**
Cena orientačne [€]:	

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

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Klimonorm

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

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

Pomocné látky, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Obalené tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

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

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

4.4.).

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

Deti
Liek nie je určený deťom.

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

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

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

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

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

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

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

Pacientky s anamnézou VTE alebo so známymi trombofilnými stavmi majú zvýšené riziko VTE. HRT môže toto riziko zvyšovať. Aby sa vylúčila trombofilná predispozícia, musia sa preskúmať údaje o tromboembolizme alebo opakovaných spontánnych potratoch v osobnej alebo podrobnej rodinnej anamnéze. Dokiaľ sa dôkladne nevyšetria trombofilné faktory alebo dokiaľ sa nezačne antikoagulačná liečba, používanie HRT u týchto pacientok sa má považovať za kontraindikované. U žien s antikoagulačnou terapiou musí byť starostlivo uvážený pomer prospech - riziko užívania HRT.

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

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

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

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

mozgovej mŕtvice (najlepší odhad =1) na 1000 žien vo veku 50-59 rokov a 1-9 prípadov (najlepší odhad = 4) na 1000 žien vo veku 60-69 rokov. Nie je známe, či sa toto zvýšené riziko vzťahuje i pre iné HRT liečivá.

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

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

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

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

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

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

Vplyv na biochemické hodnoty
Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroxín (TBG). Následkom toho dochádza ku zvýšeniu hladiny cirkulujúcich celkových hormónov štítnej žľazy, ktoré sa dajú merať vyšetrením hladín jódu viazaného na proteíny (PBI), vyšetrením T4 (stĺpcovou analýzou alebo rádioimunoanalyticky) alebo vyšetrením hladín T3 (rádioimunoanalyticky). Vychytávanie T3 klesá následkom zvýšeného TBG. Koncentrácie voľného T4 a voľného T3 sa nemenia. Môže dochádzať aj ku zvýšeniu

sérových hladín iných väzobných proteínov, napríklad globulínu viažuceho kortikoidy (CBG) a globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG). Následkom je zvýšenie hladín cirkulujúcich kortikosteroidov alebo pohlavných steroidných hormónov. Koncentrácia voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sa nemení. Môže dochádzať i ku zvýšeniu hladín iných plazmatických proteínov (substrát angiotenzín/renín, alfa-1-antitrypsín, ceruloplazmín).

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

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

Estrogény môžu zvyšovať účinok imipramínu aj jeho vedľajšie účinky.

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Klimonorm sa nesmie používať počas tehotenstva. Ak dôjde k otehotneniu počas užívania Klimonormu, liečba sa musí okamžite prerušiť.
Údaje z obmedzeného počtu exponovaných tehotenstiev nenaznačujú nežiaduce účinky levonorgestrelu na plod.
Doposiaľ známe údaje väčšiny epidemiologických štúdií nenaznačujú teratogénny alebo toxický účinok na plod pri neúmyselnej expozícii plodu estrogén-gestagénovej kombinácii.

Dojčenie
Klimonorm nie je indikovaný počas dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

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

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

	Frekvencia nežiaduceho účinku	
Trieda orgánových systémov	**Časté (³ 1/100, < 1/10)**	**Menej časté (³ 1/1000, < 1/100)**
PORUCHY SRDCA A CIEVNE PORUCHY	hypertenzia	tachykardia varikóza hemoroidy
GASTROINTESTINÁLNE PORUCHY		nauzea, flatulencia bolesti brucha zápcha, dyspeptické ťažkosti
PORUCHY KOŽE A PODKOŽNÉHO TKANIVA		akné pruritus
PORUCHY REPRODUKČNÉHO SYSTÉMU A PRSNÍKOV	benígna mastopatia	intermenštruačné krvácanie napätie/bolesť prsníkov, mastitída vaginitída, vaginálny výtok zhrubnutie endometria cystická hyperplázia endometria
PORUCHY DÝCHACEJ SÚSTAVY, HRUDNÍKA A MEDIASTÍNA		infekcie dýchacích ciest

	Frekvencia nežiaduceho účinku	
Trieda orgánových systémov	**Časté (³ 1/100, < 1/10)**	**Menej časté (³ 1/1000, < 1/100)**
OCHORENIA OKA		zrakové poruchy
PORUCHY PEČENA A ŽLČOVÝCH CIEST		cholangitída cholecystitída poruchy pečeňových enzýmov bilirubinémia
CELKOVÉ PORUCHY A REAKCIE V MIESTE PODANIA	návaly horúčavy	hypersenzitívne reakcie asténia
RÔZNE		vzostup krvného cukru zmeny krvných lipidov edémy zmeny telesnej hmotnosti anémia bolesti v panvovej oblasti uzlíky v štítnej žľaze

Rakovina prsníka
Z veľkého počtu epidemiologických štúdií a z jednej randomizovanej placebom kontrolovanej štúdie, Women’s Health Initiative (WHI) vyplýva, že u žien používajúcich

v súčasnosti alebo v nedávnej minulosti HRT stúpa celkové riziko rakoviny prsníka so stúpajúcou dĺžkou trvania HRT.

Pre HRT s obsahom samotného estrogénu sú odhady relatívneho rizika (RR) z opakovanej analýzy pôvodných údajov z 51 epidemiologických štúdií (v ktorých >80% HRT tvorila HRT s obsahom samotného estrogénu) a z epidemiologickej Million Women Study (MWS) podobné: v prvej skupine štúdií je RR 1,35 (95% interval spoľahlivosti 1,21-1,49) a v druhej 1,30 (95% interval spoľahlivosti 1,21-1,.40).

Pre kombinovanú HRT estrogén + gestagén sa v niekoľkých epidemiologických štúdiách zistilo celkovo vyššie riziko rakoviny prsníka, než u HRT s obsahom samotných estrogénov.

Štúdia MWS zistila, že v porovnaní so ženami, ktoré HRT nikdy nepoužívali, bolo používanie rôznych druhov kombinovanej estrogén – gestagénovej HRT spojené s vyšším rizikom rakoviny prsníka (RR = 2,00; 95% interval spoľahlivosti: 1,88-2,12) než používanie samotných estrogénov (RR = 1,30; 95% interval spoľahlivosti: 1,21-1,40) alebo tibolónu (RR = 1,45; 95% interval spoľahlivosti 1,25-1,68).

Štúdia WHI odhadla riziko po 5,6 roku používania estrogén-gestagénovej kombinovanej HRT (CEE+MPA) pre všetky používateľky na 1,24 (95% interval spoľahlivosti 1,01-1,54) v porovnaní s placebom.

Absolútne riziká vypočítané zo štúdií MWS a WHI sú uvedené nižšie.

MWS na základe známej priemernej incidencie rakoviny prsníka vo vyspelých krajinách odhaduje, že:
 u žien nepoužívajúcich HRT možno očakávať diagnózu rakoviny prsníka vo veku 50-64 rokov u 32 žien z 1000.
 Pre 1000 žien v súčasnosti alebo nedávnej minulosti používajúcich HRT bude počet ďalších prípadov v príslušnom období:
 Pri používaní HRT so samotným estrogénom
• medzi 0 a 3 (najlepší odhad = 1,5) pri päťročnom používaní
• medzi 3 a 7 (najlepší odhad = 5) pri desaťročnom používaní.
 Pri používaní kombinovanej HRT estrogén plus gestagén
• medzi 5 a 7 (najlepší odhad = 6) pri päťročnom používaní
• medzi 18 a 20 (najlepší odhad = 19) pri desaťročnom používaní.

Štúdia WHI sledovala ženy vo veku medzi 50 a 79 rokmi počas 5,6 roku a zistila 8 ďalších prípadov invazívnej rakoviny prsníka v dôsledku estrogén-gestagénovej kombinovanej HRT (CEE+MPA) na 10 000 žien za rok. Z výpočtov tejto štúdie vyplýva, že:
 U 1000 žien zo skupiny placeba

• by bolo za 5 rokov diagnostikovaných asi 16 prípadov invazívnej rakoviny prsníka.
 U 1000 žien používajúcich kombinovanú HRT estrogén + gestagén (CEE + MPA) by počet ďalších prípadov bol
• medzi 0 a 9 (najlepší odhad = 4) pri päťročnom používaní.

Počet ďalších prípadov rakoviny prsníka u žien používajúcich HRT sa veľmi podobá výskytu rakoviny prsníka u žien, ktoré začali používať HRT bez ohľadu na vek na začiatku používania (medzi 45.-65. rokom veku), pozri časť 4.4.

Rakovina endometria
U žien s intaktnou maternicou stúpa riziko endometriálnej hyperplázie a rakoviny endometria so stúpajúcou dĺžkou podávania neoponovaných estrogénov. Z epidemiologických štúdií vyplýva, že najlepší odhad rizika diagnostikovanej rakoviny endometria u žien vo veku 50-65 rokov, ktoré nepoužívajú HRT, predstavuje 5 prípadov na 1000 žien. Riziko sa v závislosti od dĺžky trvania HRT so samotnými estrogénmi a od dávky estrogénov zvyšuje 2 až 12-krát v porovnaní so ženami bez HRT. Toto zvýšené riziko významne klesá po pridaní gestagénu k estrogénovej liečbe.

V súvislosti s estrogén/gestagénovou liečbou boli zaznamenané i ďalšie nežiaduce účinky:
- Estrogén-dependentné nezhubné i zhubné novotvary, napr. rakovina endometria.
- Venózny tromboembolizmus, napr. trombóza hlbokých žíl dolných končatín alebo trombóza panvových žíl a pľúcna embólia, sa vyskytuje častejšie pri používaní hormonálnej substitučnej liečby než u žien bez HRT. Viac informácii obsahujú časti 4.3 Kontraindikácie a 4.4 Špeciálne upozornenia.
- Infarkt myokardu a mozgová mŕtvica (pozri tiež časť 4.4).
- Ochorenie žlčníka.
- Poruchy kože a podkožia: chloazmy, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulárna purpura.
- Pravdepodobná demencia (pozri časť 4.4).
- Tumory pečene.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie sa môže prejaviť nevoľnosťou a vracaním. Ak sa predávkovanie objaví počas dvoch až troch hodín a má závažnejší charakter, že je možno uvažovať o liečbe, potom sa odporúča výplach žalúdka. Neexistujú špecifické antidotá a ďalšie liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Gestagény a estrogény, sekvenčné prípravky

ATC skupina: G03FB09

Estradiolvalerát
Aktívna látka, syntetický 17β-estradiolvalerát sa v tele štiepi na 17β-estradiol. 17β-estradiol je chemicky aj biologicky identický s endogénnym ľudským estradiolom. Nahrádza úbytok tvorby estrogénov u menopauzálnych žien a zmierňuje menopauzálne príznaky.

Levonorgestrel
Pretože estrogény podporujú rast endometria, liečby samotnými estrogénmi zvyšuje riziko hyperplázie alebo rakoviny endometria. Pridanie gestagénu levonorgestrelu výrazne znižuje toto zvýšené riziko endometriálnej hyperplázie u žien s intaktnou maternicou.

Prevencia osteoporózy
Deficit estrogénov v menopauze je spojený so zvýšeným obratom v kostiach a úbytkom kostnej hmoty. Účinok estrogénov na minerálnu denzitu je závislý od dávky. Ochrana je účinná počas trvania liečby. Po prerušení HRT je strata kostnej hmoty podobná ako u neliečených žien.

Výsledky štúdie WHI a meta-analytických štúdií ukazujú, že podávanie HRT samotnej alebo v kombinácii s gestagénmi prevažne zdravým ženám, redukuje riziko zlomenín bedra, stavcov a ďalších osteoporotických zlomenín. HRT môže tiež predchádzať zlomeninám u žien s nízkou kostnou denzitou a/alebo potvrdenou osteoporózou, ale dôkazy pre toto sú obmedzené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Estradiolvalerát

Absorpcia

Estradiolvalerát sa po perorálnom podaní kompletne absorbuje zo zažívacieho traktu.

Distribúcia
Po perorálnom podaní estradiolvalerátu sa maximálne plazmatické hladiny dosiahnu po 2 až 4 hodinách. Po perorálnom podaní 2 mg estradiolu je jeho maximálna hladina vyššia ako 100 pg/ml. Priemerný plazmatický polčas je okolo jednej hodiny. Estradiol sa čiastočne viaže na plazmatické bielkoviny.

Metabolizmus
90% perorálne podaného estradiol sa metabolizuje pri prvom prechode pečeňou (first-pass effect), prevažne na estrón, estrónsulfát a estriol, a ďalej na voľné a metylované katecholestrogény. Metabolizmus prebieha prevažne v pečeni, ale aj v iných tkanivách.

Eliminácia
Estradiol a jeho metabolity (estrón a estriol) sa vylučujú predovšetkým močom v priebehu 48 hodín ako konjugáty s kyselinou sírovou a glukurónovou, spolu s malým množstvom nezmeneného estradiolu. Zvyšná časť eliminácie sa uskutočňuje stolicou.

Levonorgestrel
Absorpcia
Levonorgestrel sa po perorálnom podaní rýchlo a kompletne absorbuje zo zažívacieho traktu.

Distribúcia
Po perorálnom podaní sa maximálna koncentrácia v sére dosiahne za 1 až 2 hodiny po požití. Stanovený polčas bol 2 hodiny počas distribučnej fázy a 10 až 24 hodín počas eliminačnej fázy.
93 až 95% levonorgestrelu sa viaže na plazmatický albumín a špecificky na SHBG.

Metabolizmus
U levonorgestrelu sa nezistil „first-pass“ efekt.

Eliminácia
Plazmatický klírens je 106 ml/h/kg.

Levonorgestrel sa vylučuje vo forme redukovaných a/alebo hydroxylovaných metabolitov, najmä v konjugácii s kyselinou glukurónovou a sírovou. Exkrécia prebieha v rovnakej miere obličkami aj stolicou.
Malé množstvá levonorgestrelu prestupujú do materského mlieka.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dlhodobé štúdie toxicity na experimentálnych zvieratách nepreukázali známky typickej orgánovej toxicity. Zvýšená hormonálna stimulácia estradiolvalerátom a levonorgestrelom môže indukovať mnohopočetné zmeny, najmä na reprodukčných orgánoch samíc zvierat.

Podľa známych údajov o estradiole a levonorgestrele by Klimonorm v podmienkach klinického používania nemal predstavovať mutagénne alebo genotoxické riziko.

V dlhodobých experimentálnych štúdiách so steroidmi ako estradiol a levonorgestrel môže viesť ich podávanie vo vysokých dávkach k zvýšeniu frekvencie tumorov, napríklad rakoviny prsnej žľazy a adenómu hypofýzy. Vo všeobecnosti možno povedať, že pohlavné hormóny a iné látky, účinkujúce rovnakým spôsobom, môžu stimulovať rast hormón-dependentných tkanív a tumorov.

Skúsenosti s používaním kombinácie levonorgestrel a estradiol u tehotných a dojčiacich žien sa nezískali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žlté obalené tablety

Lactosum monohydricum, saccharosum, glucosi liquidi sirupus, gelatinum solani amylum, talcum, magnesii stearas, magnesii carbonas, calcii carbonas, povidonum 25, macrogolum 35000, cera carnauba, titanii dioxidum E 171, ferri oxidum flavum E 172, aqua purificata.

Hnedé obalené tablety
Lactosum monohydricum, saccharosum, glucosi liquidi sirupus, gelatinum solani amylum, talcum, magnesii stearas, magnesii carbonas, calcii carbonas, povidonum 25,

macrogolum 35000, cera carnauba, titanii dioxidum E 171, ferri oxidum flavum E 172, ferri oxidum rubrum E 172, ferri oxidum fuscum E 172, aqua purificata.

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe žiadne inkompatibility

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.
Liek sa nesmie použiť po uplynutí času použiteľnosti.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Žiadne.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/PVC blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľa.

Veľkosť balenia
1 x 21 obalených tabliet
3 x 21 obalených tabliet

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Uchovávať pri teplote do 25°C

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer Pharma AG
Müllerstrasse 178
13353 Berlín
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0052/92-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Registrované dňa 07.04.1992/bez časového obmedzenia

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

November 2012

LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
Dilectio Dei honorabilis sapientia.

Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

Písomná informácia pre používateľa [PIL]:

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

Písomná informácia pre používateľku

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať váš liek.
• Túto písomnú informáciu si uschovajte do využívania celého balenia. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
• Ak máte otázky alebo si nie ste niečím istá, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
• Tento liek bol predpísaný iba vám a nesmiete ho dávať nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako vy.

V tejto písomnej informácii pre používateľku:
1. Čo je Klimonorm a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Klimonorm
3. Ako užívať Klimonorm
4. Možné vedľajšie účinky
5. Uchovávanie Klimonormu

Klimonorm®

Obalené tablety

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Bayer Pharma AG
Müllerstrasse 178
13353 Berlín
Nemecko

Klimonorm je dostupný v balení s 21 obalenými tabletami (1 blister) alebo 63 obalenými tabletami (3 blistre po 21 tabliet)
V každom blistri lieku Klimonorm sa nachádza 9 žltých a 12 hnedých obalených tabliet.

Liečivá sú estradiolvalerát a levonorgestrel.

Jedna žltá obalená tableta obsahuje:
estradioli valeras (estradiolvalerát) 2,00 mg

Jedna hnedá obalená tableta obsahuje:
estradioli valeras (estradiolvalerát) 2,00 mg
levonorgestrelum (levonorgestrel) 0,15 mg

Ďalšie zložky sú
Žltá obalená tableta:
monohydrát laktózy, sacharóza, glukózový sirup, želatína, zemiakový škrob, mastenec, magnéziumstearát, magnéziumkarbonát, kalciumkarbonát, povidón 25, makrogol 35000, karnaubský vosk, oxid titaničitý E 171, žltý oxid železitý E 172, čistená voda.

Hnedá obalená tableta:
monohydrát laktózy, sacharóza, glukózový sirup, želatína, zemiakový škrob, mastenec, magnéziumstearát, magnéziumkarbonát, kalciumkarbonát, povidón 25, makrogol 35000, karnaubský vosk, oxid titaničitý E 171, žltý oxid železitý E 172, červený oxid železitý E 172, hnedý oxid železitý E 172, čistená voda.

Lieková forma a veľkosť balenia

Obalené tablety
Balenie obsahuje 21 obalených tabliet (1 blister) alebo 3 x 21 obalených tabliet (3 blistre)

1. ČO JE KLIMONORM A NA ČO SA POUŽÍVA

Klimonorm je kombinácia hormónov na cyklické užívanie (s prestávkou) obsahujúca dva ženské pohlavné hormóny (estrogén a gestagén) na substitučnú hormonálnu liečbu (HSL).

KLIMONORM sa používa

• ako náhrada hormónov u žien tesne pred posledným menštruačným krvácaním alebo po ňom (menopauza), ak sú prítomné príznaky nedostatku ženských pohlavných hormónov (estrogénov).

• na prevenciu osteoporózy (rednutie kostí) u žien po menopauze, u ktorých vzniká veľké riziko zlomenín kostí, a ktoré nemôžu užívať iné lieky určené na prevenciu osteoporózy alebo ak iná liečba nie je na ňu účinná. Ďalšie vysvetlenie vám podá lekár.

Skúsenosti s liečbou u žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

2. SKÔR AKO UŽIJETE KLIMONORM

Klimonorm sa nesmie užívať ak:

- Máte alebo ste mali rakovinu prsníka alebo existuje podozrenie, že trpíte týmto ochorením
- Máte zhubný nádor, ktorý je ovplyvňovaný pohlavnými hormónmi (najmä rakovina sliznice maternice), alebo existuje podozrenie na tento nádor
- Máte vaginálne krvácanie, ktorého príčina nie je známa
- Máte neliečené nadmerné zhrubnutie sliznice maternice (endometriálna hyperplázia)
- Máte alebo ste v minulosti mali trombózu (vznik krvnej zrazeniny) v krvných cievach na nohách (hlboká venózna trombóza) alebo jej zanesenie do pľúc (pľúcna embólia)
- Máte ischemické ochorenie srdca alebo ste v minulosti mali srdcový infarkt
- Máte alebo ste v minulosti mali nádor pečene (nezhubný alebo zhubný), ak sa dôležité pečeňové hodnoty nevrátili do normálu
- Máte zriedkavú vrodenú poruchu premeny krvného farbiva (porfýriu)
- Ste precitlivená (alergická) na niektorú zložku Klimonormu (pozri Zloženie lieku)

V prípade, že vás váš lekár informoval, že neznášate niektoré cukry, poraďte sa ním pred užívaním tohto lieku.

Na čo je potrebné dať pozor? (Upozornenia)

Váš lekár s vami preberie prínos i prípadné riziko vyplývajúce z liečby.

Hormonálna substitučná liečba klimakterických ťažkostí sa má zahájiť pri výskyte príznakov, ktoré nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch má lekár aspoň raz do roka dôkladne posúdiť riziko a prospech liečby a liečba má pokračovať iba vtedy, ak prospech prevažuje nad možným rizikom.

Liečba Klimonormom nezabraňuje otehotneniu a nechráni pred HIV ani inými pohlavne prenosnými chorobami.

Lekárske vyšetrenie/sledovanie

Pred začatím resp. opätovným začatím hormonálnej substitučnej liečby sa má získať kompletný prehľad všetkých významných chorôb, ktoré sa vyskytli vo vašej osobnej anamnéze (aj u blízkych príbuzných). Lekárske vyšetrenie (vrátane panvových orgánov a prsníkov) by sa malo prispôsobiť individuálne s ohľadom na osobné údaje, kontraindikácie a upozornenia. Počas liečby sa majú vykonávať pravidelné kontrolné vyšetrenia, ktorých frekvencia a typ sa musia riadiť stavom každej jednotlivej pacientky. Váš lekár vám vysvetlí, o akých zmenách na svojich prsníkoch ho musíte informovať. Vyšetrenia, vrátane röntgenového snímkovania prsníkov (mamografia) sa majú vykonávať v súlade so súčasnou zvyčajnou preventívnou praxou a na základe vášho osobného zdravotného stavu.

Situácie, ktoré vyžadujú zvláštny lekársky dohľad

Intenzívny dohľad nad vaším zdravotným stavom je nutný, ak sa nachádzate v nasledujúcich situáciách, trpíte nasledujúcimi ochoreniami alebo sa tieto ochorenia u vás vyskytli v minulosti alebo ak sa tieto stavy zhoršili v priebehu predchádzajúceho tehotenstva alebo v priebehu predtým užívanej hormonálnej liečby. To isté platí i v prípade, že sa niektoré z uvedených ochorení objaví, prípadne zhorší v priebehu liečby liekom Klimonorm.

Je potrebné dávať pozor najmä na tieto choroby a na rizikové faktory:

- nezhubný nádor v svalovine maternice (maternicový myóm) alebo výskyt sliznice maternice mimo maternicu (endometrióza)
- výskyt krvných zrazenín v cievach v minulosti (tromboembólia) alebo rizikové faktory pre túto chorobu (pozri nižšie)
- rizikové faktory pre ochorenie rakovinou, ktorá je závislá na estrogénoch, napr. výskyt rakoviny prsníkov u blízkych pokrvných príbuzných (napr. matka, stará matka, sestry)
- vysoký krvný tlak
- ochorenie pečene (napr. nezhubný nádor - adenóm)
- cukrovka (diabetes mellitus) s poškodením ciev alebo bez neho
- žlčové kamene
- migréna alebo (silné) bolesti hlavy
- systémový lupus erythematosus, (druh chronického imunitného ochorenia)
- v minulosti zistené nadmerné zhrubnutie sliznice maternice (hyperplázia endometria)
- záchvaty kŕčov (epilepsia)
- astma
- poruchy sluchu (otoskleróza-porucha kostných častí vnútorného ucha)

Dôvody pre okamžité ukončenie liečby
Liečba sa musí ukončiť pri výskyte kontraindikácií a tiež v nasledujúcich situáciách:

- žltačka alebo zhoršenie funkcie pečene
- výrazné zvýšenie krvného tlaku
- nový výskyt migréne podobných bolestí hlavy
- tehotenstvo

- Nadmerné zhrubnutie sliznice maternice (hyperplázia endometria)

U žien s maternicou sa zistilo, že sa riziko hyperplázie endometria a karcinómu endometria (rakovina sliznice maternice) zvyšuje, pokiaľ žena užíva samotné estrogény (estrogénová monoterapia), t.j. bez doplnkového podávania hormónu žltého telieska (gestagénu). Toto riziko sa zvyšuje s dĺžkou trvania takejto liečby.

Údaje zo štúdií naznačujú, že asi u 5 z 1 000 žien, ktoré neužívajú žiadne hormonálne lieky, sa medzi 50. a 65. rokom života zistí karcinóm maternice. U žien, ktoré užívajú iba samotné estrogény sa toto riziko v závislosti od dĺžky liečby a dávky estrogénu zvyšuje v porovnaní so ženami, ktoré neužívajú žiadne hormonálne lieky, 2 až 12krát. U žien, ktoré majú maternicu sa toto riziko podstatne znižuje doplnkovým užívaním gestagénu spolu s estrogénom (najmenej 12 dní v každom cykle).
Klimonorm obsahuje gestagén v dvanástich hnedých obalených tabletách.

V prvých mesiacoch substitučnej hormonálnej liečby sa môže vyskytnúť nepravidelné krvácanie alebo špinenie. O každom krvácaní v priebehu liečby liekom Klimonorm by ste si mala viesť starostlivé záznamy. Ak budú takéto krvácania trvať dlhšie, objavia sa až po dlhšej liečbe alebo budú pokračovať aj po ukončení hormonálnej liečby, mali by ste čo najskôr navštíviť lekára, aby sa zistila príčina. Môže byť nutné vykonať vyšetrenie vzorky tkaniva sliznice maternice na vylúčenie zhubného nádoru.

Rakovina prsníkov
Pri niektorých klinických štúdiách sa vyskytol karcinóm (zhubný nádor) prsníka o niečo častejšie u žien, ktoré niekoľko rokov užívali hormonálnu substitučnú liečbu, oproti ženám v rovnakom veku, ktoré nikdy hormonálnu substitučnú liečbu neužívali. Riziko sa zvyšuje s trvaním liečby a je vyššie v prípadoch, keď sa hormón estrogén kombinuje s gestagénovým hormónom. V priebehu niekoľkých rokov po ukončení užívania hormonálnej substitučnej liečby sa toto zvýšené riziko opäť vracia na pôvodné hodnoty. U žien vo veku 50 – 64 rokov, ktoré neužívajú kombinovanú HSL bude počet prípadov rakoviny prsníka diagnostikovaný zhruba u 32 žien z 1000. U žien vo veku 50 – 64 rokov, ktoré užívajú kombinovanú HSL, je počet prípadov rakoviny prsníka zistený naviac 6 na 1000 žien po piatich rokoch liečby a 19 na 1000 žien po 10 rokoch liečby a pri užívaní estrogénovej HSL 1,5 prípadu na 1000 žien po piatich rokoch resp. 5 na

1000 žien po desiatich rokoch liečby. Riziko nie je závislé od veku a je rovnaké bez ohľadu na to, či začnete užívať HSL v 40., 50. alebo 60. roku veku. Ak máte obavy z rizika vzniku rakoviny prsníka, porozprávajte sa o rizikách a prínosoch hormonálnej substitučnej liečby so svojím lekárom.
Hormonálna substitučná liečba môže ovplyvniť zobrazenie prsného tkaniva pri mamografickom vyšetrení. To môže v niektorých prípadoch komplikovať zisťovanie rakoviny prsníka mamografickým vyšetrením.

Žilová tromboembólia
V klinických štúdiách sa zistilo, že riziko žilovej tromboembólie (upchatie žíl krvnou zrazeninou) je u žien, užívajúcich hormonálnu substitučnú liečbu 2 – 3 krát vyššie než u žien, ktoré HSL neužívajú. Pravdepodobnosť výskytu tromboembolického ochorenia je pravdepodobnejšia počas prvého roku užívania. U žien, ktoré neužívajú HSL, je odhadovaný počet prípadov žilovej tromboembólie počas piatich rokov asi 3 z 1000 žien vo veku 50-59 rokov a 8 z 1000 žien vo veku 60-69 rokov. Odhaduje sa, že u zdravých žien užívajúcich 5 rokov HSL pribudne počas päťročného obdobia ďalších 2-6 prípadov žilovej tromboembólie (najpresnejší odhad = 4) na 1000 žien vo veku 50-59 rokov a 5-15 prípadov (najpresnejší odhad = 9) na 1000 žien vo veku 60-69 rokov.

Všeobecne uznávané rizikové faktory pre rozvoj tromboembolických žilných ochorení sú:

- tromboembolické žilové ochorenie alebo výskyt tohoto ochorenia v minulosti u blízkych priamych príbuzných
- výrazná nadváha (takzvaný "Body Mass Index" [BMI] nad 30 kg/m2)
- systémový lupus erythematosus (chronické ochorenie imunitného systému).

Neexistuje jednoznačný názor na význam kŕčových žíl (varixov) pre výskyt tromboembolického žilového ochorenia.

Pacientky s tromboembolickým žilovým ochorením v osobnej anamnéze alebo so známym sklonom k tvorbe krvných zrazenín (trombóz) majú zvýšené riziko, že u nich takéto ochorenie opäť vznikne. Hormonálna substitučná liečba môže toto riziko ešte zvýšiť.

V prípade, že sa u vás alebo u vašich blízkych pokrvných príbuzných vyskytlo tromboembolické žilové ochorenie alebo opakované spontánne potraty, malo by sa vyjasniť, či u vás neexistuje sklon k tromboembolickým žilovým ochoreniam. Až do zistenia výsledku alebo zahájenia liečby liekmi na zníženie zrážavosti krvi by ste nemali užívať žiadne substitučné hormonálne lieky. Ak ste sa už liečila liekmi znižujúcimi zrážavosť krvi, musí váš lekár dôkladne zvážiť pomer prospechu a rizika hormonálnej substitučnej liečby.

Riziko tromboembolických žilových ochorení môže byť prechodne zvýšené pri dlhšej nepohyblivosti (napr. pripútanie na lôžko, noha v sadre) a pri ťažších zraneniach alebo väčších operáciách. U pacientok, ktoré užívajú hormonálnu substitučnú liečbu je po operácii nutné dbať mimoriadne dôsledne na dodržanie preventívnych opatrení zamedzujúcich vzniku tromboembolického žilového ochorenia.

V prípade plánovanej operácie informujte svojho lekára. Ak je po plánovanej operácii, najmä v oblasti brucha a pri ortopedických operáciách nutné rátať s dlhším obdobím nepohyblivosti, malo by sa zvážiť prerušenie liečby 4 až 6 týždňov pred operáciou. S liečbou by sa malo znova začať, až keď budete znovu úplne pohyblivá.

Ak sa u vás počas užívania hormonálnej substitučnej liečby objavia príznaky tromboembolického žilového ochorenia (najmä bolestivý opuch jednej nohy, náhla bolesť na hrudi, dýchavičnosť), liečbu Klimonormom okamžite prerušte a ihneď sa poraďte s lekárom.

Ochorenia ciev srdca
Dve veľké klinické štúdie ukázali mierne zvýšené riziko ochorenia srdcových ciev v prvom roku užívania hormonálnej substitučnej liečby. Poraďte sa pred začiatkom užívania so svojím lekárom o prínose a možnom riziku liečby, najmä ak ste už v minulosti prekonali infarkt alebo máte anginu pectoris.

Cievna mozgová príhoda (mŕtvica)
Riziko cievnej mozgovej príhody sa u všetkých žien zvyšuje s vekom. Posledné vedecké nálezy dokazujú, že hormonálna substitučná liečba riziko postihnutia cievnou mozgovou príhodou mierne zvyšuje. Pravdepodobnosť postihnutia cievnou mozgovou príhodou sa zvyšuje v prípade vysokého krvného tlaku, fajčenia, nadmerného pitia alkoholu alebo nepravidelného srdcového rytmu.

Rakovina vaječníkov
Niektoré epidemiologické štúdie naznačujú, že dlhodobá liečba samotným estrogénom (t.j. bez prídavku gestagénu) počas najmenej 5 až 10 rokov je u žien, ktorým sa odstránila maternica, spojená so zvýšeným rizikom rakoviny vaječníkov. Neobjasnilo sa, či toto riziko existuje aj vtedy, keď sa naviac k estrogénu pridá aj gestagén.

Ochorenie pečene
V priebehu liečby a po liečbe hormónmi (aké sa nachádzajú aj v Klimonorme) boli zriedkavo pozorované nezhubné a ešte zriedkavejšie zhubné nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli k život ohrozujúcemu krvácaniu do brušnej dutiny. Aj napriek tomu, že je tento stav veľmi nepravdepodobný, je nevyhnutné informovať lekára o nezvyčajných pocitoch v nadbruší, ktoré samé rýchlo nevymiznú.

Ochorenie žlčníka
U žien, ktoré sú v období prechodu liečené estrogénom, vzniká zvýšené riziko ochorenia žlčníka.

Ostatné stavy
Pacientky s poškodenou funkciou obličiek alebo srdca
Estrogény môžu spôsobiť hromadenie tekutín v tele. Preto, ak máte poruchy funkcie srdca alebo obličiek, musíte byť pod zvýšeným dohľadom. Ak máte závažnú poruchu funkcie obličiek, dá sa očakávať zvýšená hladina liečiv z lieku Klimonorm vo vašom krvnom obehu.

Pacientky so špecifickou poruchou látkovej premeny tukov (hypertriglyceridémia)
Ak máte zvýšené určité hodnoty tukov v krvi (triglyceridy), mali by sa u vás tieto hodnoty priebežne sledovať, pretože v súvislosti s liečbou estrogénmi sa v zriedkavých prípadoch zaznamenal prudký vzostup hladiny triglyceridov v krvi, čo následne viedlo k zápalu podžalúdkovej žľazy.

Jednoznačne sa nedokázalo, že hormonálnou substitučnou liečbou sa zlepšujú duševné schopnosti (pamäť, vnímanie, myslenie, učenie, schopnosť úsudku, vybavovanie atď.).

Dôležité informácie o niektorých zložkách Klimonormu
Klimonorm obsahuje monohydrát laktózy. Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Deti
Klimonorm nie je určený na liečbu detí.

Staršie pacientky
Počas liečby starších pacientok nie sú potrebné žiadne zvláštne bezpečnostné opatrenia.

Gravidita a dojčenie
Klimonorm počas tehotenstva nesmiete užívať. Ak v priebehu liečby otehotniete, musí sa užívanie lieku okamžite ukončiť.
Klinické údaje nevykazujú žiadne vedľajšie účinky levonorgestrelu na plod.
Väčšina významných štúdií, ktoré sa zaoberali vedľajšími účinkami estrogénov a gestagénov na plod nepreukázala žiadne vrodené chyby ani iné toxické účinky.

Počas dojčenia nesmiete Klimonorm užívať.

Vedenie vozidla a obsluha strojov:
Nie sú potrebné žiadne zvláštne bezpečnostné opatrenia, liek neovplyvňuje pozornosť.

Liekové a iné interakcie
Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, aj tie, ktoré nie sú viazané na lekársky predpis, informujte o tom svojho lekára alebo lekárnika.

Oslabenie účinku Klimonormu
Účinky Klimonormu môžu byť zoslabené pri súčasnom užívaní iných liečiv. K takýmto liečivám patria napríklad liečivá, užívané pri záchvate kŕčov (fenobarbital, fenytoín, karbamazepín), infekčných chorobách(napr. liečivá na tuberkulózu rifampicín a rifabutín), pri vírusových infekciách, vrátane HIV (napr. nevirapín, efavirenz, ritonavir a nelfinavir).

Taktiež rastlinné prípravky, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum), môžu účinok Klimonorm zoslabiť.

Pozorovalo sa, že zmena črevnej flóry v dôsledku súbežného užívania aktívneho uhlia alebo antibiotík, napr. ampicilínu a tetracyklínov môže viesť ku zníženiu hladín liečiv a tým ku zníženiu účinnosti lieku a vzniku nepravidelného krvácania.

Vplyv Klimonormu na iné lieky
Estrogény môžu zosilňovať účinky a vedľajšie účinky antidepresíva Imipraminu.

Ostatné možné vplyvy
Ak máte cukrovku, môže byť nutné upraviť dávkovanie inzulínu alebo liekov, ktoré na cukrovku užívate.

Laboratórne vyšetrenia
Estrogény môžu ovplyvniť výsledky laboratórnych vyšetrení, napr. výsledky testu funkcie štítnej žľazy alebo testu tolerancie glukózy.

3. AKO UŽÍVAŤ KLIMONORM

Vždy užívajte Klimonorm presne podľa pokynov svojho lekára. Ak si nie ste niečím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Na začiatku a počas pokračovania liečby ťažkostí vyvolaných nedostatkom estrogénov by sa mala predpísať čo najnižšia účinná dávka a doba liečby by mala byť čo najkratšia.

Ak máte pocit, že účinok Klimonormu je priveľmi silný alebo priveľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Spôsob užívania
Tento liek je určený na vnútorné použitie.

Užívajte Klimonorm pokiaľ možno vždy v rovnakú dennú dobu, obalené tablety prehĺtajte celé s dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). Kvôli zníženiu výskytu žalúdočných a črevných ťažkostí sa odporúča užívať liek večer.

Ak lekár nepredpísal inak, liek sa užíva takto:

Prvých 9 dní sa užíva jedna žltá tableta denne, potom v priebehu nasledujúcich 12 dní jedna hnedá tableta denne.

Prvú žltú tabletu vyberte z políčka označeného číslom 1. Ďalšie tablety užívajte v smere šípky.

Po využívaní všetkých tabliet v priebehu troch týždňov nasleduje 7-dňová prestávka v užívaní. V tejto dobe je treba rátať s výskytom krvácania podobného menštruácii.

Po 7-dňovej prestávke sa s užívaním pokračuje z ďalšieho blistra, nezávisle na tom, či krvácanie už skončilo alebo či ešte pokračuje. Prvý deň užívania po prestávke musí vždy zodpovedať dňu v týždni, kedy sa liek užil prvý raz.

Začiatok užívania Klimonormu

Ak sa predtým neužívala žiadna hormonálna substitučná liečba

Ak stále máte menštruačné krvácanie, užite prvú tabletu Klimonormu na piaty deň od jeho začiatku.

Ak už menštruačné krvácanie nemávate alebo ho máte veľmi nepravidelné, môžete po vylúčení tehotenstva začať s užívaním v ľubovoľný deň.

Prechod z iného lieku na hormonálnu substitučnú liečbu

Ak prechádzate z kontinuálneho (užívanie bez prestávky) kombinovaného lieku, môžete začať s liečbou nasledujúci deň po dobraní celého balenia predchádzajúceho lieku.

Ak prechádzate z cyklického (s prestávkou v užívaní) režimu, začnite užívať Klimo¬norm nasledujúci deň po skončení prestávky.

Dĺžku užívania určuje váš ošetrujúci lekár.

Keď ste užili väčšie množstvo tabliet Klimonormu, ako ste mali

Možnými príznakmi predávkovania sú nevoľnosť, vracanie, pocit napätia v prsníkoch a krvácanie z pošvy. Prípadná liečba sa riadi príznakmi pri predávkovaní.

V prípade požitia väčšieho množstva (najmä ak liek požilo dieťa) musíte vyhľadať lekára.

Keď ste Klimonorm zabudli užiť:

Ak ste tabletu zabudli užiť vo zvyčajnú dobu, mali by ste ju užiť v priebehu nasledujúcich 12 hodín.

Pokiaľ už od tejto doby uplynulo viac ako 12 hodín, tableta sa vynechá a pokračuje sa s ďalšou tabletou nasledujúci deň v zvyčajnú dobu.
Zabudnutie užitia tablety (tabliet) zvyšuje pravdepodobnosť krvácania alebo špinenia.

Prerušenie liečby Klimonormom
Liečbu Klimonormom neprerušujte ani neukončujte bez konzultácie s vaším lekárom.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Klimonorm môže mať vedľajšie účinky.

Pri posudzovaní vedľajších účinkov sa vychádza z nasledujúcich údajov podľa početnosti výskytu:

Veľmi časté Viac ako 1 z 10 liečených pacientok
Časté menej ako 1 z 10, ale viac ako 1 z 100 liečených pacientok
Menej časté menej ako 1 z 100, ale viac ako 1 z 1 000 liečených pacientok
Zriedkavé menej ako 1 z 1 000, ale viac ako 1 z 10 000 liečených pacientok
Veľmi zriedkavé menej ako 1 z 10 000 liečených pacientok, vrátane ojedinelých prípadov

Vedľajšie účinky

V klinických štúdiách sa hlásili nasledujúce vedľajšie účinky, ktoré môžu súvisieť s užívaním Klimonormu:

Nervová sústava
Časté: bolesti hlavy
Menej časté: migréna, poruchy pamäti, depresívna nálada, otupenosť

Srdce a krvný obeh
Časté: zvýšenie krvného tlaku
Menej časté: búšenie srdca (tachykardia), kŕčové žily, hemoroidy

Žalúdok a črevá
Menej časté: nevoľnosť, nadúvanie, bolesti brucha, zápcha, poruchy trávenia

Koža
Menej časté: akné, svrbenie

Pohlavné orgány a prsníky
Časté: nezhubné ochorenie prsníkov
Menej časté: krvácanie medzi menštruáciami, napätie v prsníkoch / bolesti v prsníkoch, zápal prsníkov, zápal pošvy, výtok, zhrubnutie sliznice maternice

Horné dýchacie cesty
Menej časté: infekcie dýchacích ciest

Oči
Menej časté: poruchy videnia

Pečeň a žlčník
Menej časté: zápal močových ciest, zápal žlčníka, poruchy pečeňových enzýmov, hyperbilirubinémia (zvýšená koncentrácia žlčového farbiva v krvi)

Telo ako celok
Časté: návaly horúčavy
Menej časté: reakcie z precitlivenosti, slabosť (asténia)

Ostatné

Menej časté: zvýšenie hodnôt krvného cukru, zmenené hodnoty tukov v krvi, opuchy, zmena telesnej hmotnosti, málokrvnosť, bolesti v panvovej oblasti, uzlíky v tkanive štítnej žľazy

Rakovina prsníkov (pozri časť 2 tejto informácie)

Rakovina sliznice maternice (pozri časť 2 tejto informácie)

Ďalšie známe vedľajšie účinky pri užívaní hormonálnej substitučnej liečby

nezhubné i zhubné nádory, ktoré sú ovplyvnené estrogénmi, napr. rakovina sliznice maternice, tromboembolické ochorenia (ďalšie informácie pozri časť 2), srdcový infarkt a mŕtvica, ochorenie žlčníka, hnedastá pigmentácia kože (chloazma), rôzne kožné

poruchy s tvorbou pľuzgierov a uzlíkov alebo s krvácaním do kože (erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulárna purpura), ovplyvnenie funkcie mozgu (pozri časť 2), nádory pečene.

Ak sa u vás pri užívaní Klimonormu prejavia vedľajšie účinky, informujte prosím svojho ošetrujúceho lekára, ktorý potom rozhodne o ďalšom postupe.
Vedľajšie účinky, pri ktorých výskyte musíte okamžite vyhľadať lekára, alebo pri ktorých je nutné prerušenie liečby, sú uvedené v časti 2 tejto písomnej informácie.

Ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľku, informujte o nich svojho lekára alebo lekárnika.

5. UCHOVÁVANIE KLIMONORMU

Liek uchovávajte mimo dosah a dohľad detí

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Neužívajte liek po uplynutí času použiteľnosti, vyznačeného na obale.

Dátum poslednej revízie textu

November 2012