

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Climen[®]; 1 mg + 2 mg, 2 mg; obložene tablete

INN: ciproteron, estradiol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ružičasta obložena tableta sadrži 1,0 mg ciproteronacetata i 2,0 mg estradiolvalerata.

Jedna bela obložena tableta sadrži 2,0 mg estradiolvalerata

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: 44 mg laktoze, 34 mg saharoze (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

10 okruglih bikonveksnih obloženih tableta ružičaste boje.

11 okruglih bikonveksnih obloženih tableta bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hormonska supstitucionarna terapija (HST) kod klimakteričnih tegoba, znakova involutivnih promena na koži i urogenitalnom traktu, depresivnih raspoloženja u klimakterijumu, simptoma deficijencije usled prirodne menopauze ili hipogonadizma, kastracije ili primarne insuficijencije funkcije jajnika kod žena sa očuvanom matericom.

Prevenција postmenopauzalne osteoporoze.

Kontrola neredovnih menstrualnih ciklusa.

Lečenje primarne ili sekundarne amenoreje.

4.2. Doziranje i način primene

Način primene

Oralna upotreba.

Režim doziranja

Kako početi terapiju lekom Climen

Ako pacijentkinja još uvek ima menstruaciju, lečenje treba da počne 5. dana ciklusa (prvi dan menstrualnog krvarenja je prvi dan ciklusa).

Pacijentkinje sa amenorejom ili veoma retkim ciklusima ili koje su u postmenopauzi mogu da počnu bilo kada, pod uslovom da je isključena trudnoća (vidite odeljak 4.6).

Doziranje

Dnevno se uzima jedna bela tableta tokom prvih 11 dana, zatim jedna ružičasta tableta dnevno u toku 10 dana. Nakon 21 dana uzimanja tableta, sledi pauza od 7 dana.

Primena

Svako pakovanje je dovoljno za 21 dan terapije. Sa novim pakovanjem leka Climen treba da se nastavi posle 7 dana pauze, istog dana u nedelji kao i prethodno.

Tablete treba da se progutaju cele sa dovoljnom količinom tečnosti.

Poželjno je da se tableta uzima u isto vreme svakog dana.

Propuštena tableta

Ako pacijentkinja zaboravi da uzme tabletu u uobičajeno vreme, treba što pre da je uzme. Ako međutim, prođe više od 24 sata, ne treba da uzima dodatnu tabletu. Ako je pacijentkinja zaboravila da uzme nekoliko tableta, može da se javi krvarenje.

Krvarenje se obično javlja u toku pauze od 7 dana, nekoliko dana po uzimanju poslednje tablete.

Dodatne informacije za posebne populacije pacijenata

Deca i adolescenti

Lek Climen nije indikovano za primenu kod dece i adolescenata.

Starije pacijentkinje

Nema podataka koji bi ukazivali na potrebu prilagođavanja doze kod starijih pacijentkinja. Za primenu kod žena od 65 godina ili starijih videti odeljak 4.4.

Pacijentkinje sa oštećenjem funkcije jetre

Lek Climen nije posebno ispitivan kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije jetre. Lek Climen je kontraindikovano kod žena sa ozbiljnim oboljenjima jetre (videti odeljak 4.3).

Pacijentkinje sa oštećenjem funkcije bubrega

Lek Climen nije posebno ispitivan kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije bubrega. Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze u ovoj populaciji pacijentkinja.

4.3. Kontraindikacije

Hormonsku supstitucionu terapiju (HST) ne treba započeti ukoliko je prisutno neko od dole navedenih stanja. Ako se bilo koje od ovih stanja javi tokom primene HST, potrebno je odmah prekinuti uzimanje leka.

- trudnoća i dojenje
- nedijagnostikovano vaginalno krvarenje
- postojeći ili suspektan karcinom dojke
- postojeća ili suspektna premaligna stanja ili maligne bolesti, ako su zavisne od polnih steroida
- raniji ili postojeći tumori jetre (benigni ili maligni)
- teška oboljenja jetre
- akutna arterijska tromboembolija (npr. infarkt miokarda, moždani udar)
- aktivna duboka venska tromboza, tromboembolijski poremećaji ili postojanje ovih stanja u dokumentovanoj istoriji bolesti
- visoki rizik za vensku i arterijsku trombozu
- teška hipertrigliceridemija i
- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Climen ne može da se koristi kao sredstvo za kontracepciju.

Pre započinjanja terapije, treba da se utvrdi da li postoji neko od navedenih stanja/faktori rizika u nastavku i u skladu sa tim treba uraditi individualnu procenu koristi i rizika.

Tokom primene HST-a, **terapiju treba odmah prekinuti**, ako se ustanove kontraindikacije ili kod sledećih stanja:

- ako se po prvi put jave migrena ili česte i neuobičajeno jake glavobolje ili ako ima drugih simptoma koji su mogući prodromalni simptomi cerebrovaskularne okluzije
- u slučaju ponovnog javljanja holestatske žutice ili holestatskog pruritusa koji su se prvi put javili tokom trudnoće ili prethodne upotrebe polnih steroida
- simptomi trombotičkog događaja ili sumnja na njega

Ukoliko dođe do pojave novih ili pogoršanja nekog od postojećih, dole navedenih, stanja ili faktora rizika, potrebno je da se ponovo uradi individualna analiza odnosa rizika i koristi i u skladu s tim odrediti da li je potrebno prekinuti terapiju.

Potencijal povišenog sinergističkog rizika pojave tromboze treba razmortiti kod žena kod kojih postoji kombinacija faktora rizika ili povećana ozbiljnost nekog pojedinačnog faktora rizika. Ovaj povećan rizik može da bude veći od jednostavnog kumulativnog rizika faktora rizika. HST ne treba propisivati u slučaju negativne procene odnosa rizika i koristi.

Venska tromboembolija

Randomizovana-kontrolisana ispitivanja kao i epidemološka ispitivanja pokazala su povećanje relativnog rizika (RR) od nastanka venske tromboembolije (VTE), odnosno duboke venske tromboze ili plućne embolije. Zato, kada se propisuje HST ženama sa faktorom rizika za VTE treba pažljivo odmeriti odnos koristi i rizika, uz konsultacije sa pacijentkinjom.

Opšte priznati faktori rizika za nastanak VTE uključuju personalnu istoriju bolsti, porodičnu istoriju bolesti (pojava VTE kod bliskog srodnika u relativno ranom životnom dobu može da ukaže na genetsku predispoziciju) i izrazita gojaznost. Rizik od nastanka VTE, takođe se povećava sa godinama. Ne postoji saglasnost o mogućoj ulozi varikoznih vena u nastajanju VTE.

Rizik od nastanka VTE može privremeno da se poveća produženom imobilizacijom, velikim planiranim ili posttraumatskim hirurškim zahvatom ili velikom traumom. U zavisnosti od prirode hirurškog zahvata, odnosno traume i trajanja imobilizacije, treba da se razmotri privremeno obustavljanje HST.

Arterijska tromboembolija

Dva velika klinička ispitivanja sa kontinuiranom primenom konjugovanih ekvinih estrogena (CEE) i medroksi-progesteron acetata (MPA) pokazuju moguće povećanje rizika od koronarne bolesti u prvoj godini upotrebe, a bez koristi posle toga. Jedno veliko kliničko ispitivanje samo sa CEE pokazalo je moguće smanjenje učestalosti pojave koronarne bolesti kod žena starih 50-59 godina i bez ukupne koristi u ispitivanoj populaciji. Kao sekundarni ishod, u dva velika klinička ispitivanja samo sa CEE, ili u kombinaciji sa MPA, nađen je povećani rizik od moždanog udara za 30-40%. Nije sigurno da li se ova otkrića odnose i na ostale lekove za HST kao i za ne-oralne puteve primene.

Oboljenje žučne kese

Poznato je da estrogeni povećavaju litogenost žuči. Neke žene imaju predispoziciju za oboljenje žučne kese tokom terapije estrogenima.

Demencija

Postoje ograničena klinička iskustva sa lekovima koji sadrže CEE, koja ukazuju da hormonska terapija može da poveća rizik od moguće demencije ako se primenjuje kod žena starijih od 65 godina. Rizik može da se smanji ako se terapija počne u ranoj menopauzi, kao što je uočeno u drugim ispitivanjima. Nije poznato da li se ova otkrića takođe odnose i na druge lekove za HST.

Tumori

Karcinom dojke

Klinička i opservaciona ispitivanja ukazuju da postoji povećanje rizika od nastanka karcinoma dojke kod žena koje su koristile HST nekoliko godina.

Procena ukupnog relativnog rizika za postavljanje dijagnoze karcinoma na osnovu više od 50 epidemioloških ispitivanja je između 1 i 2.

Relativni rizik se povećava dužinom trajanja terapije, a može da bude niži ili čak i neutralan kod preparata koji sadrže samo estrogen.

Dva velika randomizovana ispitivanja sa CEE primenjenim samostalno ili kontinuirano u kombinaciji sa MPA pokazala su procenu rizika od 0,77 (95% interval pouzdanosti (CI): 0,59-1,01) ili 1,24 (95%CI: 1,01-1,54) nakon 6 godina upotrebe HST. Nije poznato da li se ovaj povećani rizik takođe odnosi i na ostale lekove za HST.

Povećan rizik postepeno nestaje tokom nekoliko godina posle prestanka HST.

HST povećava gustinu prikazanog tkiva na mamografskim snimcima, što može nepovoljno uticati na radiološko otkrivanje karcinoma dojke.

Karcinom ovarijuma

Meta analiza 52 epidemiološka ispitivanja je pokazala da je ukupan rizik od nastanka karcinoma jajnika neznatno povećan kod korisnica HST, u poređenju sa ženama koje nikada nisu koristile HST (prospektivna ispitivanja: RR 1,20, 95% CI 1,15-1,26; sva ispitivanja zajedno: RR 1,14, 95% CI 1,10-1,19). Rizik od nastanka karcinoma jajnika je bio dodatno povećan, kod žena koje su aktivne korisnice HST (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56).

Ova povezanost nije pokazana u svim sprovedenim ispitivanjima, uključujući randomizovana-kontrolisana ispitivanja, poput Women's Health Initiative (WHI).

Dodatno, uticaj dužine izloženosti leku nije konzistentno pokazan, ali bi rizik mogao biti od većeg značaja kod dugogodišnje upotrebe (tokom više godina).

Karcinom endometrijuma

Dugotrajno izlaganje neoponiranim estrogenima povećava rizik od razvoja hiperplazije endometrijuma ili karcinoma.

Tumor jetre

U retkim slučajevima benigni, a još ređe maligni tumori jetre su primećeni nakon korišćenja hormonskih supstanci kao što su one koje su sadržane u lekovima za HST. U izolovanim slučajevima ovi tumori su doveli do životno ugrožavajućeg intraabdominalnog krvarenja.

Ostala stanja

Opšta povezanost između korišćenja HST i nastanka kliničke hipertenzije nije utvrđena. Bilo je slučajeva malog povišenja krvnog pritiska kod žena koje uzimaju HST, ali su klinički relevantna povišenja retka. Ipak, ako u pojedinačnim slučajevima, tokom upotrebe HST nastane stalna, klinički značajna hipertenzija, onda treba razmotriti obustavljanje HST.

Blaži poremećaji funkcije jetre, uključujući i hiperbilirubinemije kao što su *Dubin-Johnson-ov* sindrom ili *Rotor-ov* sindrom zahtevaju pažljiv nadzor, a funkciju jetre treba periodično proveravati. U slučaju pogoršanja markera funkcije jetre, treba obustaviti primenu HST.

Žene sa umereno povišenim nivoima triglicerida zahtevaju poseban nadzor. HST kod tih žena može biti povezana sa daljim povišenjem nivoa triglicerida što donosi rizik od akutnog pankreatitisa.

Iako HST može da utiče na perifernu insulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, generalno nema potrebe menjati terapijski režim kod pacijenata sa dijabetesom koji koriste HST. Ipak, žene sa dijabetesom treba pažljivo pratiti tokom primene HST.

Kod nekih pacijentkinja mogu da nastanu neželjene manifestacije estrogenske stimulacije pod HST, kao što je abnormalno krvarenje iz materice. Često ili uporno krvarenje iz materice tokom lečenja, indikacija je za pregled endometrijuma.

Ako je lečenje neredovnih menstrualnih ciklusa neuspešno, treba isključiti organska oboljenja odgovarajućim dijagnostičkim merama.

Fibroidi materice (miomi) mogu da se povećaju pod dejstvom estrogena. Ako se ovo primeti, treba da se obustavi lečenje.

Ako se pod terapijom reaktivira endometriozna, preporučuje se prekid lečenja.

Pažljiv medicinski nadzor (uključujući periodično merenje nivoa prolaktina) je potrebno ako pacijentkinja pati od prolaktinoma.

Povremeno se mogu javiti hloazme, naročito kod žena sa istorijom *chloasma gravidarum*. Žene sklone hloazmi treba da izbegavaju izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju HST.

Sledeća stanja su se javila ili pogoršala sa HST.

Iako je dokaz o povezanosti sa primenom HST neuverljiv, žene sa ovim stanjima lečene lekovima za HST treba pažljivo posmatrati:

- epilepsija
- benigno oboljenje dojke
- astma
- migrena
- porfirija
- otoskleroza
- sistemski eritemski lupus
- *chorea minor*

Kod žena koje imaju nasledni angioedem, egzogeni estrogenu mogu da provociraju ili pogoršaju simptome angioedema.

4.4.1 Medicinski pregled/konsultacija

Treba da se uzme kompletna medicinska anamneza i da se obavi fizikalni pregled pre početka ili ponovnog uvođenja HST, na osnovu kontraindikacija (videti odeljak 4.3) i upozorenja (videti odeljak 4.4) i da se periodično ponavljaju. Učestalost i priroda ovih pregleda treba da se zasniva na ustanovljenim praktičnim smernicama i prilagodi svakoj ženi, ali oni, generalno, treba da obuhvate organe karlice, uključujući rutinsku cervikalnu citologiju, pregled abdomena, dojke i krvni pritisak.

Lek Climen sadrži laktozu i saharozu.

Jedna tableta ovog leka 44 mg laktoze i 34 mg saharoze po tableti. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktoze, intolerancijom na fruktozu ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharoza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Hormonsku kontracepciju treba prekinuti kada se počne HST, a pacijentkinji treba savetovati da, ako je potrebno, uzima nehormonska sredstva za kontracepciju.

- *Uticao drugih lekova na lek Climen*

Interakcije se mogu javiti sa lekovima koji indukuju mikrozomalne enzime, što može dovesti do povećanja klirensa polnih hormona i posledično do promena profila krvarenja iz uterusa i/ili smanjenja terapijskog dejstva.

Supstance koje povećavaju klirens polnih hormona (smanjena efikasnost indukcijom enzima) npr: fenitoin, barbiturati, pirimidon, karbamazepin, rifampicin, moguće i okskarbazepin, topiramet, felbamat, grizeofulvin, kao i proizvodi koji sadrže kantaron.

Indukcija enzima se može uočiti već nakon par dana terapije, dok se maksimalna indukcija enzima obično postigne nakon nekoliko nedelja. Indukcija enzima se može održati još oko 4 nedelje po prestanku terapije lekom.

Supstance sa promenljivim uticajem na klirens polnih hormona

Pri istovremenoj upotrebi sa polnim hormonima, mnogi inhibitori HIV/HCV proteaze, kao i nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze mogu dovesti do povećanja ili sniženja koncentracije estrogena ili progestina u plazmi. Ove promene u nekim slučajevima mogu biti od kliničkog značaja.

Supstance koje smanjuju klirens polnih hormona (inhibitori enzima)

Snažni i umereni inhibitori CYP3A4 kao što su azolni antimikotici (npr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, eritromicin), diltiazem i sok od grejpfruta, mogu dovesti do povećanja koncentracije estrogena i /ili progestina u plazmi.

Supstance koje podležu značajnoj konjugaciji (npr. paracetamol) mogu da povećaju biološku raspoloživost estradiola kompetitivnom inhibicijom sistema konjugacije tokom resorpcije.

U pojedinim slučajevima, može da se promeni potreba za oralnim antidijabeticima ili insulinom kao rezultat efekta na toleranciju glukoze.

Interakcija sa alkoholom

Akutno unošenje alkohola tokom upotrebe HST može da dovede do povišenja nivoa cirkulišućeg estradiola.

Druge vrste interakcija

Laboratorijski testovi

Upotreba polnih steroida može uticati na rezultate određenih laboratorijskih testova.

Upotreba polnih steroida može da utiče na biohemijske parametre npr. funkcionalne testove jetre, tirodne žlezde, nadbubrežne žlezde i bubrega, koncentracije proteina (nosača) u plazmi, kao što su globulin koji vezuje kortikosteroid i frakcije lipida/lipoproteina, parametri metabolizma ugljenih hidrata i parametri koagulacije i fibrinolize.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

HST nije indicovana tokom trudnoće i dojenja. Ukoliko dođe do trudnoće, tokom terapije lekom Climen, lečenje treba odmah prekinuti.

Rezultati najvećeg broja epidemioloških ispitivanja sa relevantnim podacima o fetusima koji su nepažnjom bili izloženi kombinaciji estrogena i drugih progestagena nisu ukazali na teratogeni ili fetotoksični efekat.

Male količine polnih hormona mogu da se izluče u majčino mleko.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Climen nema uticaja na psihofizičke sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najznačajnija ozbiljna neželjena dejstva koja su povezana sa primenom hormonske supstitucione terapije su navedena u odeljku 4.4.

- Ostala neželjena dejstva, uočena kod korisnica različitih oralnih preparata za HST (postmarketinški podaci), ali za koje ne postoji jasna povezanost sa upotrebom leka Climen su:

Klasa organskog sistema MedDRA v. 8.0	Često (≥1/100, <1/10)	Povremeno (≥1/1000, <1/100)	Retko (≥1/10000, <1/1000)
Poremećaji imunskog sistema		Reakcije preosteljivosti	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povećanje ili smanjenje telesne mase		
Psihijatrijski poremećaji		Depresivno raspoloženje	Anksioznost, smanjenje ili povećanje libida
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Vrtoglavica	Migrena
Poremećaji oka		Poremećaji vida	Nepodnošljivost kontaktnih sočiva
Kardiološki poremećaji		Palpitacije	
Gastrointestinalni poremećaji	Bol u abdomenu, mučnina	Dispepsija	Nadimanje, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, svrab	Nodozni eritem, urtikarija	Hirzutizam, akne
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva			Grčevi u mišićima
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Krvarenje iz uterus/vagine, uključujući i tačkasto krvarenje (nepravilna krvarenja obično prestaju tokom terapije)	Bol i napetost u dojnama	Dismenoreja, vaginalna sekrecija, sindrom nalik premenstrualnom, uvećanje dojki
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Edem	Zamor

Najprikladniji MedDRA termin (verzija 8.0) je upotrebljen za opis određenih reakcija. Sinonimi ili srodna stanja nisu navedena, ali treba ih ipak uzeti u obzir.

Kod žena koje imaju nasledni angioedem, egzogeni estrogene mogu da provociraju ili pogoršaju simptome naslednog angioedema (videti odeljak 4.4).

Upotreba samo estrogenske i estrogensko-progestagenske HST, je u epidemiološkim ispitivanjima povezana sa neznatno povećanim rizikom od nastanka karcinoma ovarijuma. Ovaj rizik bi mogao biti od većeg značaja kod dugotrajne upotrebe (više godina) (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ispitivanja akutne toksičnosti nisu pokazale bilo kakav rizik akutnih neželjenih dejstava u slučaju nenamernog uzimanja višestrukih terapijskih dnevnih doza. Predoziranje može da dovede do mučninu, povraćanje i krvarenje po prestanku uzimanja kod nekih žena.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antiandrogeni i estrogeni

ATC šifra: G03HB01

Lek Climen sadrži estradiolvalerat, estrogen i prolek 17 β -estradiola. Aktivna supstanca, sintetski 17 β -estradiol je hemijski i biološki ekvivalentan endogenom humanom estradiolu; on nadoknađuje gubitak produkcije estrogena kod žena u menopauzi i ublažava simptome menopauze.

Estrogeni sprečavanju gubitak koštane mase u postmenopauzi, kao i nakon ovariektomije.

Ciproteronacetat, koji se dodaje u drugoj fazi terapije, predstavlja sintetski derivat hidroksiprogesterona koji poseduje progestagene, antigonadotropne i antiandrogene osobine.

Kako estrogeni pospešuju rast endometrijuma, neoponirani estrogeni povećavaju rizik od pojave hiperplazija endometrijuma i kancera. Dodatak progestagena značajno smanjuje rizik od nastanka estrogenima uzrokovane hiperplazije endometrijuma, kod žena sa koje nisu podrgnute histerektomiji.

Prevenција osteoporoze

Deficijencija estrogena u menopauzi je povezana sa povećanim koštanim obrtom (*bone turnover*) i smanjenjem koštane mase. Efekat estrogena na gustinu kostiju je dozno zavistan. Čini se da je zaštita efektivna dok traje lečenje. Po prestanku HST, gubitak koštane mase je sličan onom kod žena koje nisu koristile HST.

WHI ispitivanje, kao i meta analiza-drugih ispitivanja, pokazuju da upotreba HST, samostalno ili u kombinaciji sa progestagenom, smanjuje rizik od nastanka fraktura kuka, vertebralnih, kao i osteoporotičnih fraktura kod uglavnom zdravih žena. Upotreba HST takođe može da spreči nastanak fraktura kod žena sa niskom koštanom gustinom i/ili potvrđenom osteoporozom, ali u tom pogledu postoje ograničeni podaci.

5.2. Farmakokinetički podaci

Ciproteronacetat i estradiolvalerat se brzo i potpuno resorbuju nakon oralne primene. Tokom resorpcije i tokom prvog prolaza kroz jetru, formira se prirodni estradiol iz estradiolvalerata. Obe aktivne supstance

dostižu svoje maksimalne koncentracije u plazmi nakon 1-3 sata. Koncentracije estrogena su izrazito povećane tokom približno 24 sata. Koncentracija ciproteronacetata se smanjuje dvofazno sa poluvremenom eliminacije od 3-4 sata i 2-4 dana. Pri svakodnevnoj ponovljenoj primeni, treba očekivati minimalne koncentracije u plazmi za estradiol bez povećanja a za ciproteronacetat sa 2- do 4-strukim povećanjem minimalnih koncentracija u plazmi.

Obe aktivne supstance se uglavnom izlučuju u obliku metabolita: ciproteronacetat do 30% putem bubrega i do 70% putem jetre sa poluvremenom eliminacije od 2 dana, estradiol do 90% urinom i do 10% fecesom, i sa poluvremenom eliminacije od 1 dan.

Biološka raspoloživost

Nakon oralne primene, ciproteronacetat je u potpunosti biološki raspoloživ. Estradiol je biološki raspoloživ do približno 3% nakon potpunog cepanja estradiolvalerata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Zbog izrazitih međusobnih razlika između vrsta eksperimentalnih životinja i u poređenju sa ljudima, rezultati eksperimentalnih ispitivanja na životinjama sa estrogenima i progestagenima imaju samo ograničenu prediktivnu vrednost za primenu na ljudima.

Žene, posebno u trudnoći, su izložene visokim koncentracijama estrogena i progestagena, i pri tome ne pate od toksičnih simptoma.

Akutna i hronična toksičnost

Akutna toksičnost estradiolvalerata i ciproteronacetata nakon oralnog unosa je niska.

Profil toksičnosti estradiola je dobro poznat. Za lekara, nema relevantnih pretkliničkih podataka osim informacija o bezbednosti koje su već sadržane u drugim delovima.

Iz ispitivanja toksičnosti nakon ponovljene primene estradiolvalerata i drugih estrogena, poznat je veći broj rezultata - između ostalog povećanje mortaliteta, hematološki poremećaji, smanjenje mase gonada, tumori hipofize, koji prema prethodnom iskustvu nisu prediktivni za kliničku terapiju.

U ispitivanjima toksičnosti nakon ponovljene primene visokih doza ciproteronacetata kod pacova, pasa i majmuna, opisani su slični efekti kao nakon drugih progestagena, posebno atrofične promene gonada i promene hormonske regulacije. Kod pacova i pasa, uočene su hematološke promene i povišenje vrednosti enzima jetre. Kod majmuna su nađeni hipertrofija ćelija jetre i povećanje nivoa prolaktina.

Na osnovu konvencionalnog ispitivanja toksičnosti pri ponovljenoj primeni, pretklinički podaci za ciproteronacetat ne otkrivaju bilo koje određene opasnosti po ljude.

Nikakvi kvalitativno novi efekti se nisu pojavili sa kombinacijom etinilestradiola i ciproteronacetata; nisu sprovedena ispitivanja toksičnosti nakon ponovljene primene kombinacije estradiolvalerata i ciproteronacetata.

Eksperimentalna ispitivanja na životinjama radi otkrivanja efekata senzitivacije estradiolvalerata i ciproteronacetata nisu sprovedena. Dugotrajno kliničko iskustvo je ukazalo samo na veoma izolovane suspektne slučajeve alergijskih reakcija; senzitivujuće dejstvo se nije moglo nedvosmisleno prikazati.

Reproduktivna toksičnost

Nakon supkutane ili intramuskularne primene, estradiolvalerat ima embrioletalno dejstvo čak i pri relativno niskoj dozi. Embriotoksični efekti (zaostoj u rastu) su uočeni kod pacova. Deformiteti urogenitalnog trakta nakon primene estradiola na pacovima 19. dana postkoitalno su takođe prijavljeni. Nakon supkutane primene estradiola post-partum, kasnije su se kod miševa razvili vaginalni i/ili uterini tumori.

Ciproteronacetat je izazivao anomalije muških gonada nakon prenatalnog izlaganja (feminizaciju) kod pacova, kunića, pasa i zamorčića. Kod miševa, embriotoksičnost, embrioletalnost ili teratogeni efekti su se javljali nakon jednostrukih doza ciproteronacetata pre i tokom faze organogeneze. Prijavljene su malformacije bubrega, pluća i tvrdog nepca.

Primena ciproteronacetata tokom faze diferencijacije genitalnih organa koja je osetljiva na hormone je pri visokim dozama dovela do znakova feminizacije kod muških fetusa. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti sa kombinacijom obe aktivne supstance nisu dostupna.

Mutageni i tumorigeni potencijal

Većina ispitivanja o mutagenosti estradiola je bila negativna. Nekoliko ispitivanja je ukazalo na indukciju hromozomskih mutacija (aneuploidija i strukturne promene) kada je primenjen u visokim koncentracijama. U *in vitro* testovima za detekciju karcinogenih efekata, estradiol je indukovao transformacije ćelija. Nije jasno u kojoj meri ovi efekti doprinose tumorogenosti koja je uočena u eksperimentima na životinjama.

Ispitivanje ciproteronacetata uz primenu priznate standardne baterije testova nije dalo bilo kakve dokaze o mutagenom dejstvu. U daljim ispitivanjima, ciproteronacetat je međutim doveo do stvaranja DNK adukata (i povećanja sinteze radi reparacije) u ćelijama jetre kod pacova, majmuna i ljudi. Ovo formiranje DNK adukata je uočeno pri uslovima izlaganja koji se mogu javiti pri preporučenoj terapijskoj dozi. Rezultat *in vivo* lečenja je bila povećana učestalost fokalnih, možda preneoplastičnih fokusa ćelija jetre sa modifikovanom ekspresijom enzima kod ženki pacova i povećanje frekvencije mutacija kod transgenih pacova koji su nosili gen bakterije kao marker mutacije.

Klinički značaj ovih nalaza u ovom trenutku nije jasan. Prethodno kliničko iskustvo i pažljivo sprovedena epidemiološka ispitivanja ne ukazuju na povećanje incidence tumora jetre kod ljudi.

Ispitivanja tumorogenosti kod glodara nisu dala različite nalaze prilikom poređenja ciproteronacetat sa drugim steroidnim hormonima. I pored toga, treba zapamtiti da polni steroidi mogu da pospeše rast izvesnih tkiva i tumora koji su zavisni od hormona.

U dvogodišnjem ispitivanju, u kojem je oralno primenjen estradiolvalerat, kod pacova su u povećanom obimu uočeni pituitarni adenomi i benigni i maligni tumori dojke.

Uopšte uzev, estradiol i njegovi estri povećavaju učestalost tumora hipofize i dojke kod pacova i miševa, renalnih tumora kod hrčaka i urogenitalnih, testikularnih i limfoidnih tumora kod miševa. Sa estrima estradiola, efekat pospešivanja hemijski indukovanih tumora jetre je takođe otkriven u eksperimentima na životinjama.

Estrogen/gestagen kombinacije očigledno imaju drugačiji uticaj na razvoj tumora kod ljudi, a većina iskustava se odnosi na oralne kontraceptive. Mada prema sadašnjim saznanjima incidenca karcinoma ovarijuma, karcinoma endometrija i benignih tumora dojke kod korisnika oralnih kontraceptiva se smanjuje, postoji povećan rizik razvoja ukupno benignih i malignih tumora jetre i mogući je povećani rizik od nastanka karcinoma i displazija cerviksa. Pored toga, naročito kod žena koje su rano počele da uzimaju oralne kontraceptive i nastavile da ih uzimaju tokom dužeg vremenskog perioda, verovatnoća da će imati karcinom dojke može biti povećana čak i pre menopauze. Klinička relevantnost pretkliničkih nalaza je u ovom trenutku nejasna. Iz kliničkog iskustva, se ne može izvesti bilo kakvo povećanje pojave tumora jetre za kombinacije etinilestradiola i ciproteronacetata u poređenju sa oralnim kontraceptivima.

Nisu sprovedena ispitivanja tumorogenog potencijala kombinacije estradiolvalerat i ciproteronacetat. Kombinacija estradiolvalerata i ciproteronacetata se u osnovi zasniva na prevenciji povećanja pojave karcinoma endometrija pri supstituciji samo estrogenom. Produžena primena estrogena može biti povezana sa povećanjem rizika od nastanka karcinoma dojke.

Sve u svemu, dostupni podaci ne ukazuju na to da je primena leka Climen kod ljudi kontraindikovana, ukoliko je u skladu sa navedenim indikacijama i sa preporučenim dozama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

laktoza, monohidrat
magnezijum-stearat
skrob, kukuruzni
povidon 25
talk

Omotič tablete:

kalcijum-karbonat
makrogol 6000
montaglikol vosak
povidon 90
saharoza,
talk,
gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172),
gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172),
titan-dioksid (E 171),
glicerol 85%

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.
Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/aluminijumski blister koji sadrži 11 belih i 10 ružičastih obloženih tableta. Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 1 blister sa 21 tabletom, nalepnicu sa označenim danima za uzimanje leka koja se lepi na odgovarajući prostor u obliku kruga na blisteru i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BAYER D.O.O. BEOGRAD
Omladinskih brigada 88b, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02096-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 23.05.2000.

Datum poslednje obnove dozvole: 30.12.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2016.