

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLIMEN® 2mg+2mg/1mg kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Beyaz renkli her bir tablet 2 mg estradiol valerat içerir.

Pembe renkli her bir tablet ise, 2 mg estradiol valerat ve 1 mg siproteron asetat içerir.

Yardımcı maddeler:

Pembe renkli her bir tablet,

- laktoz monohidrat (sığır) 45,100-45,250 mg,
- gliserol 0,206 mg,
- sukroz 33,551 mg içerir.

Beyaz renkli her bir tablet,

- laktoz monohidrat (sığır) 46,100-46,250 mg,
- sukroz 33,980 mg içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kaplı tablet.

11 adet beyaz renkli tablet ve 10 adet pembe renkli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Klimakterik şikayetler için hormonal replasman tedavisi, deri ve ürogenital traktüsün involusyon bulgularının varlığı, klimakterik depresif ruh halleri, uterusu olan kadınlarda doğal menoz veya hipogonadizme bağlı eksiklik semptomları, kastrasyon veya primer ovaryan yetmezlik;
- Postmenopozal osteoporozun önlenmesi;
- Düzensiz menstrüel siklusların kontrolü;
- Primer veya sekonder amenore tedavisi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İlk 11 gün boyunca hergün bir adet beyaz tablet alınır. Sonraki 10 gün boyunca ise hergün bir adet pembe tablet alınır. 21 günlük tablet alımını takiben 7 gün tablet alınmaz.

HRT başlatıldığında hormonal kontrasepsiyon sonlandırılmalı ve hastaya gerekirse hormonal olmayan kontraseptif önlemleri alması önerilmelidir.

Uygulama şekli:

CLIMEN tedavisine başlarken:

Eğer hasta halen adet görmekteyse, tedavi siklusun beşinci gününde başlamalıdır (kanamanın ilk günü=siklusun ilk günü).

Amenoreik olanlar veya çok nadir kanamaları olanlar ile postmenopozal hastalar gebelik ekarte edildikten sonra tedaviye herhangi bir zamanda başlayabilirler (Bkz. Bölüm 4.6).

Uygulama:

Her pakette 21 günlük tedavi bulunmaktadır. Yeni bir paket CLIMEN'e, 7 günlük tablet alınmayan dönemi takiben, bir öncekinin başlandığı günde başlanmalıdır.

Tabletler bütün olarak bir miktar su ile yutulur.

Hastanın tableti günün hangi saatinde aldığı önem taşımaz, ancak belli bir zaman seçildikten sonra buna hergün uyulması gerekir.

Unutulan tabletler:

Tablet unutulduğunda olabildiğince çabuk alınmalıdır. 24 saatten fazla bir süre geçmiş ise ekstra tablet alınmasına gerek yoktur. Birden çok tablet unutulmuşsa kanama yaşanabilir.

Kanama sıklıkla 7 günlük ilaç alınmayan dönem sırasında, son tabletin alınmasını takiben birkaç gün içinde ortaya çıkar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: CLIMEN'in böbrek bozukluğu olan hastalardaki kullanımına dair spesifik bir çalışma yoktur. Eldeki veriler bu hasta popülasyonu için dozaj ayarlaması yapılması gerektiğine ilişkin bir sonuç ortaya koymamaktadır.

Karaciğer yetmezliği: CLIMEN'in karaciğer bozukluğu olan hastalardaki kullanımına dair spesifik bir çalışma yoktur. CLIMEN ağır karaciğer hastalığı bulunan kadınlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon: CLIMEN'in çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı endike değildir.

Geriatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda dozaj ayarlamasına ihtiyaç olduğuna dair bilgi bulunmamaktadır. 65 yaş ve üzeri kadın hastalardaki kullanımı için 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

4.3 Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki koşulların varlığında Hormon Replasman Tedavisi (HRT)'ye başlanmamalıdır. HRT kullanımı sırasında bu koşullardan herhangi birisinin ortaya çıkması durumunda tedavi derhal kesilmelidir:

- Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Bilinen ya da geçmişteki meme kanseri ya da şüphesi
- Östrojen bağımlı malign tümör varlığı ya da şüphesi (özellikle endometrial karsinoma)
- Gebelik ve laktasyon
- Menenjiyom veya menenjiyom öyküsü
- Tanı konmamış vajinal kanama
- Tedavi edilmemiş endometrial hiperplazi
- Bilinen ya da geçmişteki venöz tromboembolik hastalıklar (özellikle derin ven trombozu, pulmoner emboli)
- Bilinen trombofilik hastalıklar (örneğin, protein-C, protein-S veya antitrombin eksikliği; Bkz. Bölüm 4.4)
- Karaciğer tümörü varlığı (benign veya malign) (veya geçmişte olduysa)
- Bilinen ya da geçmişteki arteriyel tromboembolizm (özellikle angina pectoris, miyokard enfarktüsü, inme)

- Akut karaciğer bozukluğu veya ilgili hepatik enzim seviyeleri normalize edilmemişse geçmişteki karaciğer bozukluğu
- Porfiri
- Şiddetli hipertrigliseridemi
- Önceki gebelikler sırasında ağırlaşan otoskleroz

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

HRT, sadece yaşam kalitesini olumsuz etkileyen postmenopozal semptomların tedavisi için başlatılmalıdır. Her bir kullanıcı için, fayda ve riskler en az yılda bir kez dikkatlice değerlendirilmelidir. HRT, sadece faydalar risklerden daha ağır basması koşuluyla sürdürülmelidir.

Prematüre menopozda HRT riskleri hakkında sadece sınırlı veriler mevcuttur. Bununla birlikte, genç kadınlarda mutlak risk daha düşük olduğu için, risk-fayda dengesi genç kadınlarda yaşlı kadınlara göre daha fazla elverişli olabilir.

Tıbbi muayene/sağlık kontrolleri

Hormon replasman tedavisine başlamadan veya yeniden başlamadan önce, hastanın tüm kişisel ve ailevi öyküsü belgelenmelidir. Fiziksel muayeneye (alt batin ve meme dahil), bu tıbbi öyküler tarafından ve kontrendikasyonlar ile uyarılar tarafından yön verilmelidir. Tedavi sırasında düzenli sağlık kontrolleri önerilmektedir; sıklık ve tür, kadının bireysel risk durumuna bağlı olacaktır. Kadınlar ayrıca hangi meme değişikliklerini hekime bildirmeleri gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir (aşağıdaki “Meme kanseri” bölümüne bakınız). Mamografi gibi görüntüleme teknikleri de dahil olmak üzere muayeneler, mevcut standart tarama uygulamaları ve kadınların bireysel klinik gereksinimlerine göre yapılmalıdır.

Prolaktinomadan müzdarip olan hastalar için yakın tıbbi gözlem gerekmektedir (prolaktin seviyelerinin düzenli ölçümleri dahil).

Gözlem gerektiren koşullar

Aşağıdaki durumlardan herhangi biri mevcutsa, daha önce meydana geldiyse veya gebelik ya da önceki hormon tedavisi sırasında ağırlaştıysa hastalar yakından gözlenmelidir. Bu yakın gözlem, CLIMEN ile mevcut hormon replasman tedavisi sırasında aşağıda belirtilen durumların veya bozuklukların herhangi birinin meydana gelmesi veya kötüleşmesi durumunda da geçerlidir:

- Leyomyom (uterus miyomu) veya endometriyoz;
- Tromboembolizm için risk faktörleri (aşağıya bakınız);
- Östrojen bağımlı tümörler için risk faktörleri, ör. birinci derece akrabalarda meme kanseri oluşumu;
- Hipertansiyon;
- Karaciğer hastalığı;
- Vasküler tutulum olan veya olmayan diabetes mellitus;
- Kolelityazis;
- Migren veya (şiddetli) baş ağrısı;
- Sistemik lupus eritematozus (SLE);
- Geçmiş endometriyal hiperplazi öyküsü (aşağıya bakınız);
- Epilepsi;
- Astım;
- Otoskleroz;
- Mastopati ve diğer benign meme hastalıkları;
- Multipl skleroz;

- Dubin-Johnson veya Rotor sendromu (aşağıya bakınız);
- Orak hücreli anemi;
- İdiyopatik gebelik sarılık veya şiddetli gebelik pruritus veya herpes gestasyonisin öyküsü;
- Sydenham koresi.

Tedavinin derhal durdurulması için nedenler

Tedavi bir kontraendikasyon varlığında ve aşağıdaki durumların herhangi biri geçerliyse durdurulmalıdır:

- Sarılık veya hepatik fonksiyonun bozulması;
- Kan basıncında önemli artış;
- Migren benzeri baş ağrılarının başlaması;
- Gebelik;
- Trombotik bir olayın semptomları veya şüphesi;
- Epileptik nöbetlerde artış;
- Aniden algı bozukluklarının başlaması (örneğin, görsel bozukluklar, işitsel bozukluklar).

Kombine risk faktörleri veya şiddetli bireysel risk faktörüne sahip kadınlarda sinerjistik tromboz riskinin artış potansiyeli göz önünde tutulmalıdır. Bu yöndeki risk artışı, her bir faktörün ortaya çıkardığı kümülatif riskten daha büyük olabilir. Negatif bir risk yarar değerlendirmesi durumunda HRT tedavisi uygulanmamalıdır.

Endometriyal hiperplazi ve kanser

Sağlam uterusu olan kadınlarda endometriyal hiperplazi ve kanser riski, nispeten uzun süreli sadece östrojen tedavisi sırasında artmaktadır. Sadece östrojen tedavisi alan hastalarda endometriyal kanser gelişmesinde bildirilen risk artışı, kullanım süresi ve östrojen dozu seviyelerine bağlı olarak, HRT almayan kadınlara kıyasla iki kattan on iki kat artışa kadar değişmektedir (Bkz. Bölüm 4.8). Tedavinin kesilmesi üzerine, en az 10 yıl boyunca risk yüksek kalabilir.

Bir progestojenin ayda en az 12 günlük bir periyot veya 28 günlük bir siklus boyunca adjuvan sıklık uygulanması veya sağlam bir uterusu sahip kadınların sürekli kombine östrojen-progestojen tedavisi, sadece östrojen tedavisi ile ilişkili ilave riski ortadan kaldırır.

Sadece 10 gün boyunca adjuvan bir progestojen ile hormon replasman tedavisi için ardışık olarak uygulanan tıbbi ürünler ile ilgili olarak, progestojen eklenmesiyle elde edilen endometriyal güvenliliğin 12 günlük bir adjuvan progestojen ile olduğu kadar iyi garanti edildiği yeterince kanıtlanmamıştır.

Tedavinin ilk birkaç ayında ani kanama ve lekelenme meydana gelebilir. Sık, kalıcı veya reküren düzensiz kanama durumunda ya da tedavi kürü sırasında bir süre sonra bu tür bir kanama meydana gelirse veya tedavinin bitiminden sonra devam ederse, nedeni araştırılmalı ve endometriyal maligniteyi dışlamak için gerekirse endometriyal biyopsi yapılmalıdır.

Meme kanseri

Genel kanıtlar kombine östrojen-progestojen veya yalnızca östrojen içeren HRT kullanan kadınlarda HRT kullanma süresine bağlı olmak üzere meme kanseri riskinde artış olduğunu göstermektedir.

Kombine östrojen-progestojen tedavisi

Randomize plasebo kontrollü bir araştırma olan Women's Health Initiative (WHI) çalışması ve prospektif epidemiyolojik çalışmaların bir meta analizi, kombine östrojen-progestojen HRT kullanan kadınlarda meme kanseri bakımından yaklaşık 3 (1-4) yıl sonunda belirgin hale gelen bir risk artışı bulunduğu konusunda tutarlılık sergilemektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

Sadece östrojen tedavisi

WHI çalışması, sadece östrojen tedavisinde olan histerektomize edilen kadınlarda meme kanseri riskinde artış göstermemiştir. Sadece östrojen tedavisine yönelik gözlemsel çalışmalar, östrojen-progestojen kombinasyonu kullanıcılarındaki riskten genellikle hafifçe artmış ancak önemli ölçüde daha az olan meme kanseri riski göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Büyük bir meta analizin bulguları, tedavi kesildikten sonra bu artmış riskin zaman içinde azalacağını ve başlangıç düzeyine dönmek için gereken sürenin önceki HRT kullanımının süresine bağlı olduğunu göstermiştir. HRT'nin 5 yıldan uzun süre kullanıldığı durumlarda, söz konusu risk 10 yıl veya daha uzun süre devam edebilir. HRT, özellikle östrojenler ve progestojenler ile kombine tedavi, mamogramlarda radyolojik meme kanseri teşhisi üzerinde advers bir etkiye sahip olabilecek meme yoğunluğu artışına yol açar.

Over kanseri

Over kanseri, meme kanserinden daha nadir görülür.

Geniş bir meta analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, tek başına östrojen veya kombine östrojen-progestojen içeren HRT ürünlerini kullanan kadınlarda 5 yıl içerisinde belirgin hale gelen ve kesildikten sonra zamanla azalan hafif bir risk artışı göstermektedir.

WHI çalışması dahil diğer bazı çalışmalar, kombine HRT kullanımının benzer veya biraz daha düşük bir risk ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

Venöz tromboembolizm

HRT, venöz tromboembolizm (VTE), özellikle derin ven trombozu veya pulmoner emboli, riskinde 1.3 ila 3 kat artış ile ilişkilidir. VTE'nin HRT'nin ilk yılında gerçekleşmesi, sonraki yıllara göre daha olasıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Trombofili öyküsü olan hastalarda artmış VTE riski vardır. HRT bu riski artırabilir ve bu nedenle bu hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

VTE ile ilişkili olduğu bilinen risk faktörleri arasında östrojen kullanımı, artan yaş, majör operasyonlar, uzun süre hareketsiz kalma, önemli derecede fazla kilo ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), gebelik/lohusalık dönem, sistemik lupus eritematosus (SLE) ve kanser yer alır. Varislerin VTE'de oynayabileceği olası rollerle ilgili şimdilik herhangi bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Postoperatif tüm hastalarda olduğu gibi, cerrahi sonrası VTE'yi önlemek için profilaktik önlemler düşünülmesi gerekir. Elektif cerrahiden sonra uzun bir hareketsiz kalma dönemi tavsiye edilirse, HRT işleminden 4 ila 6 hafta önce kesilmelidir. Tedavi sadece kadın tamamen yeniden hareket haline geçtiğinde sürdürülmelidir.

Kendilerinde VTE öyküsü olmayan kadınlara, erken yaşta VTE öyküsü olan birinci derece akrabaları varsa trombofili için tarama düşünülebilir. Taramadan geçmeden önce hasta bu işlemin öngörü değerinin sınırlı olduğu ile ilgili olarak bilgilendirilmelidir (trombofiliye neden olan bozuklukların sadece bir kısmı tanımlanacaktır). Trombofilik bir bozukluk tespit edilirse ve ailevi bir tromboz öyküsü varsa veya tanımlanan bozukluk ciddi ise (örn.

antitrombin, protein-S ve/veya protein-C eksikliği veya bozuklukların bir kombinasyonu) HRT kontrendikedir.

Kalıcı antikoagülan tedavi alan kadın hastalar, HRT almadan önce dikkatli bir risk-fayda değerlendirmesinden geçmelidir.

HRT başlandıktan sonra VTE gelişirse tıbbi ürünün uygulanması durdurulmalıdır. Hastalara, tromboembolizme yönelik olası semptom belirtilerini (özellikle bir bacağın ağrılı şişmesi, ani göğüs ağrısının başlaması, nefes darlığı) fark ederlerse hemen bir hekimle temasa geçmeleri söylenmelidir.

Koroner kalp hastalığı

Östrojen ve progesteron ile kombine HRT'nin veya sadece östrojen tedavisinin, koroner kalp hastalığı olup olmadığına bakılmaksızın, kadınları miyokard enfarktüsünden koruduğuna dair randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıt yoktur.

Kombine östrojen-progesteron tedavisi

Koroner kalp hastalığının rölatif riski, östrojen ve progesteron ile kombine HRT'de hafif olarak artmaktadır. Koroner kalp hastalığı için başlangıç riski büyük ölçüde yaşa bağlı olduğundan, premenopozal sağlıklı kadınlarda östrojen ve progesteron ile HRT'ye atfedilebilen ilave vaka sayısı çok düşüktür. Ancak, sayı artan yaşla birlikte artmaktadır.

Sadece östrojen tedavisi

Randomize kontrollü çalışmalarda histerektomize edilen kadınlarda sadece östrojen tedavisinde artmış koroner kalp hastalığı riskine dair kanıt bulunmamaktadır.

İnme

Östrojen ve progesteron ile kombine tedavi ve sadece östrojen tedavisi, inme riskinde 1.5 kat artış ile ilişkilidir. Rölatif risk menopozdan sonra yaş ve zamandan bağımsızdır. Bununla birlikte, inme geçirmenin başlangıç riski büyük oranda yaşa bağlı olduğundan, HRT'deki kadınlar için genel inme riski, yaşla birlikte artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer tümörü

HRT ürünlerinin içerdiğine benzer hormonal etkili maddelerin kullanımı sonucu nadir olgularda iyi huylu, çok nadiren de habis karaciğer tümörleri gözlemlenmiştir. Bu tümörler, izole edilmiş vakalarda hayatı tehdit eden intra-abdominal kanamalara yol açmıştır. Şiddetli epigastrik ağrı, hepatomegali veya intra-abdominal kanama bulguları ortaya çıkarsa, karaciğer tümörü diferansiyel tanıya dahil edilmelidir.

Yenidoğan erkeklerde olası etkiler

Üreme toksikolojik hayvan çalışmalarının sonuçlarını doğrudan insanlar için extrapole etmek mümkün olmamakla birlikte, yine de genital organların hormona duyarlı farklılaşma fazı sırasında (gebeliğin yaklaşık 45.gününden itibaren veya son çekilme kanamasının başlamasından yaklaşık 59 gün sonra) CLIMEN almak erkek fetüslerde feminizasyon fenomenine neden olabileceği gerçeğine dikkat edilmelidir. Siproteron asetatı *in utero* maruziyetten sonra izlenen yenidoğanlar herhangi bir feminizasyon olayı göstermemiştir. Yine de gebelik, CLIMEN uygulamasının bir kontrendikasyonudur.

Olası teratojenik etkiler konusu

Erken gebelikte kadın seks hormonlarının uygulanması ile deformitelerin ortaya çıkması arasında olası bir ilişki şu anda tartışma konusudur.

Bu tartışmalar, retrospektif ve prospektif çalışmalardan oluşan epidemiyolojik araştırmalara dayanmaktadır ve pek çok soru cevapsız kalmıştır. Prensipte olarak bu tür araştırmalardan, diğer faktörlerin de açıklayabileceği sadece grup farklılıklarının tanımlanmasına dayanarak, nedensel bir ilişki hakkında herhangi bir sonuç çıkarılamaz.

Her ne kadar gebeliğin erken dönemlerinde kadın seks hormonlarının uygulanması ile deformitelerin ortaya çıkması arasında nedensel bir ilişki olabileceğine dair şüphe asılsız olarak kabul edilse de, teratojenik etkilerin seks hormonları dahil olmak üzere herhangi bir tıbbi ürün için mutlak kesinlikle dışlanamayacağını anlamak önemlidir. Geriye kalan bu belirsizlik, cinsiyet hormonu tedavisi reçete edilmeden önce gebeliğin belirli endikasyonlar için ekarte edilmesinin nedenidir.

Menenjiyom

Özellikle 25 mg ve üzeri yüksek dozlarda ve uzun süreli siproteron asetat kullanımı ile ilişkili olarak menenjiyomların (tekli ve birden fazla) ortaya çıktığı bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1). Bir hastaya menenjiyom teşhisi konulursa, ihtiyati tedbir olarak CLIMEN dahil olmak üzere siproteron içeren tüm tedaviler durdurulmalıdır.

Hepatit C

Hepatit C virüsü enfeksiyonları (HCV) için tedavi gören hastalarda, dasabuvir içeren veya içermeyen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir içeren tıbbi ürünlerle yapılan klinik çalışmalar sırasında, normalin üst sınırının (ULN) 5 katından fazla transaminaz (ALT) yükselmeleri, kombine hormonal kontraseptifler (KHK'lar) gibi etinilestradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda önemli ölçüde daha sık meydana gelmiştir. Ek olarak, glekaprevir / pibrentasvir ile tedavi sırasında etinilestradiol içeren tıbbi ürünlerin kullanıcılarında ALT artışı gözlenmiştir. Estradiol gibi etinilestradiol dışındaki östrojenli tıbbi ürünler kullanan kadınlarda artmış ALT değerlerinin sıklığı, östrojen almayanlarda benzerlik göstermiştir. Bu diğer östrojenleri kullanan kadınların sayısı sınırlı olduğundan, yine de dasabuvir içeren veya içermeyen kombinasyon rejimi ombitasvir / paritaprevir / ritonavir ve ayrıca glekaprevir / pibrentasvir rejimi ile eşzamanlı uygulama konusunda dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Diğer patolojik durumlar

- Östrojenler sıvı tutulmasına neden olabilir; bu nedenle kardiyak veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar dikkatli bir gözlemden geçmelidir. Terminal renal yetmezliği olan hastalar, CLIMEN'in dolaşımında olan etkin maddelerinin plazma seviyelerinde artış varsayılması gerektiğinden dolayı yakından izlenmelidir.
- Önceden var olan hipertrigliseridemili kadınlar, östrojen veya östrojen/progestojen hormon replasman tedavisi sırasında yakından izlenmelidir; bunun nedeni plazma trigliseridindeki kuvvetli artışın pankreatitle sonuçlandığı nadir vakaların östrojen tedavisiyle ilgili benzer durumlarda ortaya çıktığının bildirilmiş olmasıdır.
- Östrojenler, tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) konsantrasyonunu artırır, bu da proteine bağlı iyot (PBI), T4 seviyesi (sütun ayırma vasıtasıyla veya radyoimmünoanaliz ile) veya T3 seviyesi (radyoimmünoanaliz) aracılığıyla ölçülen dolaşımdaki toplam tiroid hormonunda artışa neden olur. T3 resin alımı azalır, bu da TBG'de bir artışı yansıtır. Serbest T4 ve T3 konsantrasyonları değişmez. Kortikosteroid bağlayıcı globulin (CBG) ve cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) gibi dolaşımdaki kortikosteroidler ve seks hormonlarında artışa neden olan diğer bağlayıcı proteinler serumda arttırılabilir. Serbest veya biyoaktif hormon konsantrasyonları değişmeden kalır. Diğer plazma proteinleri arttırılabilir (anjiyotensinojen/renin substrat, alfa 1-antitripsin, seruloplazmin).

- Bilişsel beceriler HRT ile iyileşmez. Sürekli kombine HRT veya sadece östrojen tedavisinin başında 65 yaşın üzerinde olan kadınlarda olası demans riskinin artmış olduğuna dair bir kanıt yoktur.
- Uterus leiomyomların (miyomlar) östrojenlerin etkisi altında boyutları artabilir. Böyle bir büyüme tespit edilirse, tedavi kesilmelidir. Tedavi sırasında endometriyozis tekrar oluyorsa, tedavinin kesilmesi tavsiye edilir.
- Östrojenlerin safra taşlarının oluşumunu kolaylaştırdığı bilinmektedir. Bazı kadınların östrojen tedavisi sırasında safra kesesi hastalığı geliştirme eğilimleri vardır.
- Kloazma, özellikle kloazma gravidarum (gebelik maskesi) öyküsü olan kadınlarda bazen ortaya çıkabilir. Bu eğilime sahip kadınlar bu nedenle hormon replasman tedavisi sırasında kendilerini doğrudan güneşe veya ultraviyole ışığa maruz bırakmamalıdır.
- CLIMEN kontrasepsiyon için uygun değildir. Gerekirse kontrasepsiyon için hormonal olmayan yöntemler (Knaus-Ogino takvim metodu ve sıcaklık metodu hariç) kullanılmalıdır.
- Kalıtsal anjiyoödemli olan kadınlarda, eksojen östrojenler anjiyoödem semptomlarını uyarabilir ya da şiddetlendirebilir.

CLIMEN HIV'e karşı koruma sağlamaz.

Laktoz:

Pembe renkli tabletler 45.100-45.250 mg laktoz monohidrat içermektedir. Beyaz renkli tabletler ise 46.100-46.250 mg laktoz monohidrat içerir. Galaktozemi gibi ender bir kalıtsal tablo olan galaktoz intoleransı hastalar bu ilacı kullanmamalıdır. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir.

Sukroz:

Pembe renkli tabletler 33.551 mg, beyaz renkli tabletler ise 33.980 mg sukroz içerir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Potansiyel etkileşimleri belirlemek için eş zamanlı olarak kullanılan ilaçların reçete bilgilerine bakılmalıdır.

Diğer tıbbi ürünlerin CLIMEN üzerindeki etkileri

Seks hormonlarının klerensini artıran maddeler (enzim indüksiyonuyla azalan etkililik), örneğin: Östrojenlerin ve progestojenlerin metabolizması, ilacı metabolize edici enzimleri, özellikle sitokrom P450 enzimlerini, indükleyen maddelerin eşzamanlı uygulanmasıyla güçlendirilebilir; bu maddeler antikonvülsanlar (örn. fenitoin, barbitüratlar, primidon, karbamazepin) ve anti-infektifler (örn., rifampisin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) ve ayrıca muhtemel olarak okskarbazepin, topiramet, felbamat, griseofulvin ve St. John's wort içeren bitkisel tıbbi ürünlerdir.

Klinik olarak, östrojen ve progestojen metabolizmasının artması, bu hormonların etkisini azaltabilir ve uterus kanama paternlerinde değişikliklere neden olabilir.

Enzim indüksiyonu birkaç günlük tedaviden sonra gözlemlenebilir. Maksimal enzim indüksiyonu genellikle birkaç hafta içinde görülür. İlaç tedavisi kesildikten sonra enzim indüksiyonu yaklaşık 4 haftaya kadar sürebilir.

Seks hormonlarının klerensi üzerinde değişken etkileri olan maddeler

HCV inhibitörleriyle kombinasyonları dahil olmak üzere birçok HIV–proteaz inhibitörü kombinasyonu ve non-nükleosit ters transkriptaz inhibitörü cinsiyet hormonlarıyla birlikte uygulandığında, östrojenin, progestinin ya da her ikisinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilir. Bu değişiklikler bazı olgularda klinik olarak ilgili olabilir.

Bu nedenle eşzamanlı HIV/HCV ilaçlarının reçete bilgisine, olası etkileşimleri ve bunlarla ilgili önerileri tanımlamak için başvurulmalıdır.

Seks hormonlarının klerensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri)

Azol antifungaller (ör. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidler (ör. klaritromisin, eritromisin), diltiazem ve greyfurt suyu gibi güçlü ve orta derece CYP3A4 inhibitörleri östrojen veya progestinin veya her ikisinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

Seyrek vakalarda, belirli antibiyotiklerin (örneğin penisilinler ve tetrasiklinler) eşzamanlı kullanımı kapsamında azalan östradiol seviyeleri gözlenmiştir.

İntestinal geçiş sırasında konjugasyona uğrayan maddeler (örneğin parasetamol), östrojen konjugasyon prosesinde kompetitif davranabilir, bu sebeple estradiolun biyoyararlılığının artmasına yol açabilirler.

Glukoz toleransı üzerindeki etki, oral antidiyabetikler veya insülin ihtiyacını değiştirebilir.

Diğer Etkileşimler

Hepatit C virüsü enfeksiyonları (HCV) için tedavi gören hastalarda, dasabuvir içeren veya içermeyen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir içeren tıbbi ürünlerle yapılan klinik çalışmalar sırasında, normalin üst sınırının (ULN) 5 katından fazla transaminaz (ALT) yükselmeleri, kombine hormonal kontraseptifler (KHK'lar) gibi etinilestradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda önemli ölçüde daha sık meydana gelmiştir. Estradiol gibi etinilestradiol dışındaki östrojenli tıbbi ürünler kullanan kadınlarda artmış ALT değerlerinin sıklığı, östrojen almayanlarıkiyle benzerlik göstermiştir. Bu diğer östrojenleri kullanan kadınların sayısı sınırlı olduğundan, yine de, dasabuvir içeren veya içermeyen kombinasyon rejimi ombitasvir / paritaprevir / ritonavir'in ve ayrıca glekaprevir / pibrentasvir rejiminin eşzamanlı uygulanması konusunda dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Diğer etkileşim şekilleri

Laboratuvar Testleri

Seks steroidlerinin kullanılması karaciğer, tiroid, adrenal ve renal fonksiyonların biyokimyasal parametrelerini, örneğin kortikosteroid bağlayıcı globülin ve lipid / lipoprotein fraksiyonları gibi taşıyıcı proteinlerin plazma düzeylerini ve karbonhidrat metabolizması, koagülasyon ve fibrinoliz parametrelerini içeren belirli laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. Değişiklikler genel olarak normal laboratuvar aralığı dahilinde kalır. (daha detaylı bilgi için, Bkz. Bölüm 4.4 - 'Diğer patolojik durumlar')

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyonda yapılmış etkileşim çalışması bulunmamaktadır. CLIMEN çocuklarda ve ergenlerde endike değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

CLIMEN gebelik döneminde kontrendikedir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince hormonal olmayan etkili kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi:

Gebelik süresince HRT kullanılması kontrendikedir. CLIMEN'e başlamadan önce gebelik ekarte edilmelidir. CLIMEN kullanımı sırasında gebelik olursa tedavi hemen kesilmelidir.

Gebe hastalarda siproteron asetat kullanımı ile ilgili olarak şimdiye kadar istenmeyen etkiler göstermeyen sadece çok sınırlı klinik veri mevcuttur. Genital organların (gebeliğin yaklaşık 45. gününden sonra) hormon sensitiv diferansiyasyon fazı boyunca siproteron asetat uygulaması yüksek dozları takiben erkek fetüslerde feminizasyon belirtilerine yol açabilir. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesini ortaya çıkarmıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

Östrojen ve progestojenler kombinasyonlarına yanlılıkla fetal maruziyet ile ilgili şu anda mevcut epidemiyolojik çalışmaların büyük çoğunluğu teratojenik veya fetotoksik etki göstermemektedir.

Laktasyon dönemi:

Laktasyon süresince HRT kullanılması kontrendikedir. Düşük miktarlarda seks hormonu insan sütüne geçebilmektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Genital organların (gebeliğin yaklaşık 45. gününden sonra) hormon sensitiv diferansiyasyon fazı boyunca siproteron asetat uygulaması yüksek dozları takiben erkek fetüslerde feminizasyon belirtilerine yol açabilir. İntrauterin siproteron asetata maruz kalmış yeni doğan erkek çocuklarda feminizasyona ilişkin bir bulguya rastlanmamıştır. Yine de, gebelikte CLIMEN kullanımı kontrendikedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanma kabiliyeti üzerindeki etkilerine dair çalışma yapılmamıştır. CLIMEN kullananların araç ve makine kullanma kabiliyeti üzerindeki etki gözlemlenmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Hormon replasman tedavisi kullanımı ile ilişkilendirilen en ciddi istenmeyen etkiler 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümünde sıralanmıştır.

Hormon replasman tedavisi kullananlarda bildirilen (pazarlama sonrası veriler) ancak CLIMEN'le ilişkisi doğrulanmayan ya da dışlanmayan diğer istenmeyen etkiler şunlardır:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kilo artışı ve kilo azalması

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresif duygu durumu

Seyrek: Anksiyete, libidoda azalma ya da libidoda artış

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Seyrek: Migren

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozuklukları

Seyrek: Kontakt lens intoleransı

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı

Yaygın olmayan: Dispepsi

Seyrek: Şişkinlik, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan: Erythema nodosum, ürtiker

Seyrek: Hirsutizm, akne

Kas-iskeletsel ve bağ doku hastalıkları

Seyrek: Kas krampları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Menstrual kanama düzeninde değişiklikler, artan veya azalan geri çekilme kanaması, lekelenme de dahil olmak üzere uterin /vajinal kanama (kanama düzensizlikleri devam eden tedavi sırasında azalır)

Yaygın olmayan: Meme ağrısı, memede hassasiyet

Seyrek: Dismenore, vajinal akıntı, premenstrual sendromu benzer sendrom, memede büyüme

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ödem

Seyrek: Bitkinlik

Belli bir reaksiyonu tanımlamaya yönelik en uygun MedDRA terimi (versiyon 8.0) sıralanmıştır. Eşanlımlılar ya da ilişkili durumlar gösterilmemiştir ancak göz önünde bulundurulmalıdır.

Meme kanseri

Meme kanseri tanısı riski, 5 yıldan fazla kombine östrojen-progestojen tedavisi kullanan kadınlarda 2 kat kadar artmıştır.

Risk artışı, sadece östrojen tedavisi kullananlarda östrojen-progestojen kombinasyon ürünleri kullananlara göre daha düşüktür.

Riskin kapsamı kullanım süresine bağlıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

En büyük randomize plasebo kontrollü araştırma (WHI çalışması) ile prospektif epidemiyolojik çalışmalara ilişkin en büyük meta analiz sonuçlarına dayanan mutlak risk tahminleri sunulmaktadır.

Prospektif epidemiyolojik çalışmaların en büyük meta analizi – VKİ 27 (kg/m²) olan kadınlarda 5 yıllık kullanım sonrasında meme kanseri bakımından öngörülen ek risk

HRT başlangıç yaşı - (Yıl)	Hiç HRT kullanmamış her 1000 kadında 5 yıllık süredeki insidans (50-54 yaş)*1	Göreceli risk [#]	5 yıllık sürenin sonunda her 1000 HRT kullanıcısı için ilave olgular (% 95 GA)
Sadece östrojen tedavisi			
50	13,3	1,2	2,7
Östrojen-progestojen kombinasyon tedavisi			
50	13,3	1,6	8,0
* 2015 yılında İngiltere’de bulunan ve VKİ 27 (kg/m ²) olan kadınlardaki başlangıç insidans oranlarından alınmıştır. [#] Genel göreceli risk. Göreceli risk sabit değildir, aksine kullanım süresinin artmasıyla birlikte artar.			
Not: Meme kanseriyle ilgili genel insidans AB ülkeleri arasında değişkenlik gösterdiğinden, meme kanseri bulunan ek olguların sayısı da orantılı olarak değişmektedir.			

VKİ 27 (kg/m²) olan kadınlarda 10 yıllık kullanım sonrasında meme kanseri bakımından öngörülen ek risk

HRT başlangıç yaşı (yıl olarak)	Hiç HRT kullanmamış her 1000 kadında 10 yıllık süredeki insidans (50-59 yaş)* 2	Tehlike oranı	10 yıllık sürenin sonunda her 1000 HRT kullanıcısı için ilave olgular
Sadece östrojen içeren HRT			
50	26,6	1,3	7,1
Kombine östrojen-progestojen			

50	26,6	1,8	20,8
* ² 2015 yılında İngiltere’de bulunan ve VKİ 27 (kg/m ²) olan kadınlardaki başlangıç insidans oranlarından alınmıştır.			
Not: Meme kanseriyle ilgili genel insidans AB ülkeleri arasında değişkenlik gösterdiğinden, meme kanseri bulunan ek olguların sayısı da orantılı olarak değişmektedir.			

ABD’de WHI çalışmaları - 5 yıl HRT sonrası ilave meme kanseri riski

Yaş grubu (Yıl)	5 yıllık dönemde plasebo kolundaki 1000 kadında insidans	Göreceli risk (% 95 GA)	5 yıllık dönemde 1000 HRT kullanıcılarında ilave vakalar (% 95 GA)
Sadece östrojen tedavisi (CEO)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0)*
Östrojen ve progestojen (CEO + MPA)[#]			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 - 9)
CEO: konjuge ekuin östrojenler; MPA: medroksiprogesteron asetat			
* Uterusu olmayan kadınlarda WHI çalışması, meme kanseri riskinde artış göstermedi.			
[#] Analiz çalışmadan önce HRT kullanmayan kadınlarla sınırlandırıldığında, tedavinin ilk 5 yılında risk artmış olarak görülmedi: 5 yıl sonra risk tedavi edilmeyen kadınlardan daha yüksekti.			

Endometriyal kanser

Sağlam uterusu olan postmenopozal kadınlar

HRT kullanmayan, sağlam bir uterusu olan 1000 kadının yaklaşık 5’i endometriyal kanser geliştirmektedir.

Sağlam bir uterusu olan kadınlarda sadece östrojen tedavisinin kullanılması, endometriyal kanser riskini artıracığı için önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Sadece östrojen tedavisinin süresine ve östrojen dozuna bağlı olarak, epidemiyolojik çalışmalarda artan endometriyal kanseri riski 50 ila 65 yaş arasındaki her 1000 kadın için ek olarak teşhis edilen 5 ila 55 vaka arasındaydı.

Bu risk artışı, her bir siklusta en az 12 gün boyunca sadece östrojen tedavisine bir progestojen eklenerek önlenir. Milyon Kadınlar Çalışmasında, 5 yıl kombine HRT kullanıldıktan sonra (ardışık veya sürekli) endometriyal kanser riski artmamıştır (RR 1.0 (% 95 GA 0.8-1.2)).

Over kanseri

Tek başına östrojen veya kombine östrojen-projestojen içeren HRT kullanımı, over kanseri tanısı alma riskindeki hafif bir artış ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). 52 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen bir meta analizde, halihazırda HRT kullanan kadınlarla HRT’yi hiç kullanmamış kadınlar (RR 1.43, 95 % CI 1.31-1.56) karşılaştırıldığında over kanseri riskinde artış bildirilmiştir. 50-54 yaş aralığında 5 yıl süreyle HRT kullanan kadınlar için bu sayı her 2000 tedavi alan hastada yaklaşık 1 ilave vaka ile sonuçlanmaktadır. HRT kullanmayan 50-54 yaş aralığındaki kadınlarda, 5 yıllık süreçte 2000 kadından 2’sine over kanseri teşhisi konulması beklenmektedir.

Venöz tromboembolizm

Venöz tromboembolizm (VTE) riski, ör. derin bacak ven ya da pelvik ven trombozu veya pulmoner embolizm, HRT ile 1.3-3 kat daha yüksektir. Böyle bir olayın tedavinin ilk yılında ortaya çıkması, daha sonraki tedavi yıllarına kıyasla daha olasıdır (Bkz. Bölüm 4.4). WHI çalışmalarından elde edilen konuya dair sonuçlar aşağıdaki bölümde sunulmaktadır:

WHI çalışmaları - 5 yıllık HRT sonrası ilave VTE riski

Yaş grubu (Yıl)	5 yıllık bir dönemde plasebo kolundaki her 1000 kadında insidans	Göreceli risk (% 95 GA)	5 yıl sonra 1000 HRT kullanıcısında ilave vakalar
Sadece oral östrojen tedavisi*			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Kombine oral östrojen-progestojen tedavisi			
50 - 59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

* Uterusu olmayan kadınlardaki çalışma

Koroner kalp hastalığı

Kombine östrojen-progestojen HRT kullanıcılarında, 60 yaşından sonra koroner kalp hastalığı gelişme riski biraz artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

İnme

Sadece östrojen tedavisi veya kombine östrojen-progestojen tedavisinin kullanımı, iskemik inme riskinin 1.5 kata kadar artmasıyla ilişkilidir. HRT ile hemorajik inme riski artmaz.

Bu göreceli risk, yaş veya kullanım süresine bağlı değildir. Bununla birlikte, başlangıç riski ciddi ölçüde yaşa bağlı olduğundan, HRT alan kadınlarda yaş arttıkça genel risk artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

Birleştirilmiş WHI çalışmaları- 5 yıllık HRT sonrası ilave iskemik inme* riski

Yaş grubu (Yıl)	5 yıllık bir dönemde plasebo kolunda her 1000 kadın için İnsidans	Göreceli risk (% 95 GA)	5 yıl sonra 1000 HRT kullanıcısında ilave vakalar
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

* İskemik ve hemorajik inme arasında herhangi bir ayırım yapılmadı.

İntermenstrüel kanama olursa

Replasman tedavisi alan kadınlar için, herhangi bir tekrarlanan intermenstrüel kanama diagnostik olarak araştırılmalıdır (endometriyal hiperplazi, bölüm 4.4'e bakınız). Daha yoğun çekilme kanamasını önlemek için intermenstrüel kanama sırasında CLIMEN'e devam edilmelidir. İntermenstrüel kanamayı durdurmak için 4 ila 5 gün boyunca ilave östrojen uygulanabilir. Bununla birlikte, bu ek tedaviye rağmen intermenstrüel kanamanın durdurulamaması veya birkaç ardışık siklusun düzensiz aralıklarla oluşması veya uzun süre CLIMEN uygulamasından sonra ilk defa ortaya çıkması durumunda ayrıntılı bir jinekolojik muayene ve olası kürtaj gereklidir. Bu vakalarda, düzensiz kanamanın tıbbi ürüne atfedilebilmesi olanaksızdır, çünkü bu oluşumlar çoğunlukla organik nedenlere (örneğin submükoz miyomlar, polipler) bağlıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer tümörü

Seyrek vakalarda, benign ve daha seyrek olarak malign karaciğer tümörleri, CLIMEN'in içinde olanlar gibi hormonal etkin maddelerin kullanımından sonra gözlenmiştir; izole vakalarda, bunlar hayatı tehdit eden intraabdominal kanamalara yol açmıştır. Şiddetli epigastrik ağrı, hepatomegali veya intraabdominal kanama bulguları ortaya çıkarsa, karaciğer tümörü olasılığı diferansiyel tanıya dahil edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Karbonhidrat metabolizması

Bu östrojen/progestojen kombinasyon preparatında yer alan etkin maddelerin türüne ve miktarlarına bağlı olarak, özellikle oral glukoz yüklemesi ile aşırı glukoz ve plazma insülin yanıtına (glukoz toleransında azalma) neden olabilir. Karbonhidrat metabolizması üzerindeki etki tahmin edilemediğinden, diabetes mellituslu kadınlar dikkatle izlenmelidir. İnsülin veya oral antidiyabetiklere duyulan ihtiyaç artabilir ya da azalabilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Normal klinik kimya değerleri üzerinde etki

Eritrosit sedimentasyon hızı, hastalık yokluğunda artabilir. Bu, her bir plazma protein fraksiyonundaki kayma nedeniyle oluşabilir. Alkali lökosit fosfatazın yanı sıra serum bakır ve serum demir seviyelerinde de bir artış tanımlanmıştır.

Östrojen/progestojen tedavisi ile bağlantılı olarak diğer advers ilaç reaksiyonları da bildirilmiştir:

- Safra kesesi hastalığı
- Deri ve deri altı doku bozuklukları: kloazma, eritema multiforme, vasküler purpura, egzama, saç dökülmesi
- 65 yaşın üzerindeki kadınlarda olası demans (Bkz. Bölüm 4.4)
- İştah artışı

Kalıtımsal anjiyödemi olan kadınlarda eksojen olarak uygulanan estragenler anjiyödem semptomlarını tetikleyebilir ya da alevlendirebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr ; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı bazı kadınlarda mide bulantısı ve kusmaya neden olabilir ve çekilme kanaması meydana gelebilir. Spesifik antidotlar yoktur ve tedavi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiandrojenler ve estragenler

ATC kodu: G03HB01

CLIMEN'in estragen içeriği estradiol valerat, doğal insan 17 β -estradiolun ön ilaç şeklidir.

Etkin madde olan sentetik 17 β -östradiol, endojen insan östradiolü ile kimyasal ve biyolojik olarak aynıdır. Menopoz dönemindeki kadınlarda östrojen üretim kaybının yerine geçer ve ilgili semptomları hafifletir.

Östrojenler, postmenopozal veya ovariektomi sonrası kemik kütlesi kaybını önler.

Tedavinin 2'inci fazında eklenen siproteron asetat, progestojenik, antigonadotropik ve antiandrojenik özelliklere sahip sentetik bir hidroksiprogesteron türevidir.

Östrojenler endometriyal büyümeyi desteklediğinden, karşılanmamış östrojen uygulaması endometriyal hiperplazi ve kanser riskini arttırmaktadır. Progestojen ilavesi, histerektomi geçirmemiş kadınlarda östrojen ile ilişkili endometriyal hiperplazi riskini önemli ölçüde azaltmaktadır.

Menenjiyom

Bir Fransız epidemiyolojik kohort çalışmasından elde edilen sonuçlara dayanarak, siproteron asetat ve menenjiyom arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Bu çalışma, Fransız Sağlık Sigortasından (CNAM) alınan verilere dayanmaktadır ve 50-100 mg siproteron tablet kullanan 253.777 kadından oluşan bir popülasyonu içermektedir. Cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilen menenjiyom insidansı, yüksek doz siproteron asetata (kümülatif doz ≥ 3 g) maruz kalan kadınlar ile siproteron asetata hafifçe (kümülatif doz < 3 g) maruz kalan kadınlar arasında karşılaştırılmıştır. Kümülatif bir doz-yanıt ilişkisi gösterilmiştir.

Kümülatif siproteron asetat dozu	İnsidans oranı (hasta yılı olarak)	HR _{ayarlanmış} (%95 GA) ^a
Hafif maruziyet (<3 g)	4,5/100.000	Kaynak:
≥ 3 g maruziyet	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 ila 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 ila 60g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
60 g'dan fazla	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

^a Zamana bağlı değişken olarak yaş ve dahil olma aşamasındaki östrojen düzeyine göre ayarlanmıştır.

Örneğin 12 g kümülatif doz, her ay 20 gün olacak şekilde 50 mg/gün dozunda bir yıllık tedaviye karşılık gelebilir.

Osteoporozun önlenmesi

- Menopozda östrojen eksikliği, artmış kemik döngüsü ve kemik kütlesi kaybıyla ilişkilidir.
- Östrojenlerin kemik yoğunluğu üzerindeki etkisi doza bağımlıdır. Koruma, tedavi devam ettiği sürece etkili gibi görünmektedir. HRT'nin kesilmesinden sonra, kemik kütlesi kaybı tedavi edilmeyen kadınlarınkiyle karşılaştırılabilir.

- WHI çalışması ve diğer çalışmaların meta-analizleri, HRT'nin tek başına veya progestojenle birlikte mevcut kullanımının büyük bir çoğunlukla sağlıklı kadınlarda kalça, vertebral ve diğer osteoporotik kırık riskini azalttığını göstermektedir. HRT, düşük kemik yoğunluğu ve/veya kanıtlanmış osteoporozu olan kadınlardaki kırıkları da önleyebilir, ancak bu konuda sadece sınırlı bulgular mevcuttur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Siproteron asetat ve estradiol valerat, oral uygulamadan sonra hızla ve tümüyle absorbe edilir. Estradiol valerat, absorpsiyon ve ilk karaciğer geçişi esnasında, doğal bir madde olan estradiole dönüşür. Siproteron asetat, oral uygulamadan sonra tamamen biyolojik olarak kullanılabilir. Östradiol valerattan tamamen ayrıldıktan sonra, östradiolün biyoyararlanımı yaklaşık % 3'tür.

Dağılım:

Estradiolün yaklaşık 30 pg/ml olan maksimum serum düzeyine, genellikle tablet alımından 4-9 saat sonra ulaşır. Tablet alımından sonra 24 saat içinde estradiol serum düzeyi yaklaşık 15 pg/ml konsantrasyona düşer. Estradiol albumin ve seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanır. Estradiolün serumdaki bağlanmayan fraksiyonu %1-1,5 ve SHBG'ye bağlı fraksiyonu %30-40 oranındadır. Tek doz uygulamadan sonra estradiolün görünen dağılım hacmi yaklaşık 1 l/kg'dır.

Siproteron asetatın yaklaşık 8 ng/ml olan maksimum serum konsantrasyonuna, tek doz 1 mg siproteron asetat uygulamasından 1-2 saat sonra ulaşılır. Bunu takiben siproteron asetat serum düzeyi, 0,8 saat ve 2,3 günlük yarılanma ömürleri ile bifazik olarak düşer.

Siproteron asetat hemen hemen tamamen serum albuminine bağlanır. Serumdaki toplam siproteron asetat konsantrasyonunun yaklaşık %3,5-4'ü proteine bağlı değildir. Siproteron asetatın plazma proteinlerine bağlanması çoğunlukla spesifik değildir, sadece küçük miktarları, SHBG ve CBG gibi ısıya dayanıksız proteinlere bağlanır, bu da SHBG'deki değişikliklerin siproteron asetatın farmakokinetiğini değiştirmediğini gösterir.

Her iki etkin madde de 1-3 saat sonra maksimum plazma seviyelerine ulaşır. Östrojen seviyeleri yaklaşık 24 saat boyunca belirgin bir şekilde artmaktadır. Siproteron asetat konsantrasyonları, 3-4 saat ve 2-4 gün yarılanma ömürleri ile bifazik bir şekilde azalır. Günlük tekrarlanan uygulama kapsamında, östradiol için minimum plazma seviyelerinde bir artış beklenmezken, siproteron asetatın minimum plazma seviyelerinde 2-4 kat artış göstermesi beklenebilir.

Biyotransformasyon:

Harici yönetilen estradiol valerat ester ayrışmasını takiben, ilaç metabolizması endojen estradiolün biyotransformasyon yollarını takip eder. Estradiol büyük oranda karaciğerde, ekstrahepatik olarak ise bağırsak, böbrek, iskelet kasları ve hedef organlarda metabolize olur. Bu proseslerde daha az estragenik olan ya da hiç olmayan estron, estriol, katekolestragenler ve bunların sülfat ve glukuronat konjugatları oluşur.

Siproteron asetat, hidroksilasyon ve konjugasyonlar gibi pek çok farklı yolla metabolize olur. İnsan serumdaki ana metaboliti 15β-hidroksi türevidir.

Eliminasyon:

İki etkin madde esas olarak metabolize edilmiş formda atılır: siproteron asetat için 2 günlük bir yarılanma ömrüyle % 30 böbreklerden ve % 70 karaciğerden, östradiol için 1 günlük yarılanma ömrüyle % 90 idrar yoluyla ve % 10 dışkı yoluyla atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bireysel laboratuvar hayvan türlerinin kendileriyle ve insanlar ile bağlantıları arasındaki belirgin farklardan ötürü, östrojenler ve progesteronlarla yapılan hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, insanlardaki öngörü değerleri açısından sınırlı kalmaktadır.

Kadınlar toksik semptomlar yaşamaksızın, gebelik sırasında özellikle yüksek östrojen ve progesteron konsantrasyonlarına maruz kalmaktadır.

Akut ve kronik toksisite

Oral alımından sonra östradiol valerat ve siproteron asetatın akut toksisitesi düşüktür.

Estradiol valeratın toksisite profili iyi bilinmektedir. Tedaviyi reçete eden hekim açısından, günümüz bilgilerine ilave edilecek ek bir güvenlilik bilgisi bulunmamaktadır.

Östradiol valerat ve diğer östrojenlerin tekrarlanan uygulamasından sonra toksisite çalışmalarından elde edilen artan mortalite, hematolojik bozukluklar, azalan gonad ağırlığı, hipofiz tümörleri dahil olmak üzere birtakım bulgular mevcuttur. Geçmiş deneyimler, bu sonuçların klinik terapide prediktif değere sahip olmadığını göstermektedir.

Sıçan, köpek ve maymundaki yüksek dozlarda siproteron asetat dozlarının tekrarlanan uygulamasını takiben yapılan toksisite çalışmaları, diğer progesteronlardan sonra tarif edilenlere, özellikle gonadlardaki atrofik değişiklikler ve hormonal düzenlemedeki değişikliklere benzer etkiler bildirmiştir. Sıçan ve köpekte hematolojik değişiklikler ve karaciğer enzimlerinde artış gözlenmiştir. Maymunda hepatik hücre hipertrofisi ve prolaktin artışları tespit edilmiştir.

Siproteron asetat ile ilgili klinik olmayan veriler, tekrarlanan doz toksisitesinin konvansiyonel çalışmalarına dayalı olarak insanlara özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Etinilestradiol ve siproteron asetatın oluşan kombinasyon için niteliksel olarak yeni etkiler kaydedilmemiştir; östradiol valerat/siproteron asetat kombinasyonu kullanılarak tekrarlanan doz toksisitesi ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Östradiol valerat ve siproteron asetatın olası bir duyarlaştırıcı etkisini tespit etmek için hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Uzun yıllara dayanan klinik deneyimler, sadece şüpheli alerjik reaksiyonları olan çok izole edilmiş vakalara işaret etmektedir; duyarlaştırıcı bir etkisi kesin olarak kanıtlanamamıştır.

Üreme toksisitesi

Östradiol valerat, nispeten düşük bir dozda bile, subkütan veya intramusküler olarak uygulandığında embriyöletal bir etkiye sahiptir. Sıçanda embriyotoksik etkiler (büyüme geriliği) gözlenmiştir. Sıçanlara östradiol verildikten sonra 19'uncu p.c. gününde ürogenital sistemin deformiteleri aynı şekilde bildirilmiştir. Vajinal ve/veya uterus tümörleri, doğum sonrası östradiolün subkütanöz uygulamasından sonra farede gelişmiştir.

Siproteron asetat sıçan, tavşan, köpek ve hint domuzunda prenatal maruziyet sonrası erkek gonadlarda anormalliklere (feminizasyon) neden olmuştur. Organogenez fazından önce ve sırasında tekli siproteron asetat dozlarından sonra farede embriyotoksik, embriyoletal ve/veya teratojenik etkiler meydana gelmiştir. Böbrek, akciğer ve sert damak malformasyonları bildirilmiştir.

Genital organların hormona duyarlı farklılaşma fazı sırasında siproteron asetat uygulaması, yüksek dozlar verildiğinde erkek fetüsünde feminizasyon bulgularına yol açmıştır. Her iki etkin maddelerin kombinasyonu kullanılarak üreme toksisitesi ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Mutajenik ve tümörijenik potansiyel

Östradiol yönelik mutajenite çalışmalarının çoğu negatiftir. Birkaç çalışma, yüksek konsantrasyonlarda uygulandığında kromozomal mutasyonların (anöploid ve yapısal değişiklikler) indüksiyonunu göstermiştir. Östradiol, *in vitro* çalışmalar kapsamında karsinojenik etkileri tespit etmek için hücre transformasyonlarını başlatmıştır. Bu etkilerin, hayvan çalışmalarında gözlemlenen tümörijenisiteye ne ölçüde katkıda bulunabileceği belirli değildir.

Bilinen standart testler grubuna dayanarak siproteron asetatın ölçülmesi, mutajenik bir etkiye dair hiçbir kanıt oluşturmamıştır. Bununla birlikte ilerleyen çalışmalarda siproteron asetat, sıçan, maymun ve insan hepatik hücrelerinde DNA eklenti oluşumu (ve onarım sentezinde bir artış) ile sonuçlanmıştır. Bu DNA eklenti oluşumu, önerilen terapötik dozda ortaya çıkabilen maruziyet koşulları altında gözlenmiştir. Dişi sıçanlarda modifiye enzim ekspresyonu ile fokal, muhtemelen preneoplastik hepatik hücre odakları insidansının artması ve bir mutasyon belirteci olarak bir bakteri genini taşıyan transgenik sıçanlarda mutasyon sıklığının artması *in vivo* tedavinin bir sonucu olmuştur.

Bu bulguların klinik önemi günümüzde belirli değildir. Daha önceki klinik deneyim ve dikkatli bir şekilde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, insanlarda hepatik tümörlerin insidansının arttığı göstermemektedir.

Prensip olarak, kemirgenlerde tümörijenite çalışmaları, siproteron asetat için diğer steroid hormonları ile karşılaştırıldığında farklı bulgular göstermemiştir. Yine de, seks steroidlerinin hormona bağlı bazı doku ve tümörlerin büyümesini teşvik edeceği unutulmamalıdır.

Östradiol valeratın oral uygulamaları ile yapılan 2 yıllık çalışmalarda, sıçanlarda hipofiz adenomlarında ve benign ve malign meme tümörlerinde artış gözlenmiştir.

Östradiol ve esterleri genel olarak sıçan ve farede ortaya çıkan hipofiz ve meme tümörlerinin, hamsterdeki böbrek tümörlerinin ve farede ürogenital, testiküler ve lenfoid tümörlerinin sıklığını arttırmaktadır. Kimyasal olarak indüklenen hepatik tümörler üzerinde teşvik edici bir etki, hayvan çalışmalarında östradiol esterleri ile bağlantılı olarak aynı şekilde bulunmuştur.

Östrojen/progestojen kombinasyonlarının, insanlarda tümör gelişimi üzerinde farklı bir etkiye sahip olduğu oral kontraseptif kullanımı kapsamında belgelenmiş olan çoğu deneyimle görülmektedir. Mevcut bilgilere dayanarak, oral kontraseptif kullananlarda over karsinomları, endometriyal karsinomlar ve benign meme tümörlerinin insidansı azalsa da genellikle seyrek görülen benign ve malign hepatik tümörlerin gelişme riski ve muhtemelen artan servikal karsinom ve displazilerin riski vardır. Dahası, özellikle erken yaşlarda oral kontraseptif kullanmaya başlayan ve uzun süre boyunca almaya devam eden kadınların, menopoza girmeden önce meme kanseri geliştirme olasılığını daha yüksek olabilmektedir. Klinik öncesi

bulguların klinik önemi şu anda belirsizdir. Klinik deneyime dayanarak, oral kontraseptiflere kıyasla etinilestradiol ve siproteron asetat kombinasyonları için hepatik tümörlerin ortaya çıkmasında artış olduğu sonucu çıkarılamaz.

Östradiol valerat ve siproteron asetat kombinasyonu kullanılarak tümörijenik potansiyel ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışma bilinmemektedir. Östradiol valeratın siproteron asetat ile kombine edilmesinin gerekçesi, esas olarak sadece östrojen replasmanı kapsamında ortaya çıkan endometriyal karsinomlardaki artışı önlemektir. Östrojenlerin uzun süreli uygulanması, meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olabilir.

Genel olarak mevcut veriler, endikasyona ilişkin yönergelere uygun ve önerilen dozda alındığında CLIMEN'in insanlarda kullanımına ilişkin hiçbir sakınca olmadığını göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Beyaz renkli tabletler;
Laktoz monohidrat (sığıır)
Mısır nişastası
Povidon 25 000
Talk
Magnezyum stearat
Sukroz
Povidon 700000
Makrogol
Kalsiyum karbonat
Montanglikol vaks
Talk

Pembe renkli tabletler;
Laktoz monohidrat (sığıır)
Mısır nişastası
Povidon 25 000
Talk
Magnezyum stearat
Sukroz
Povidon 700000
Makrogol
Kalsiyum karbonat
Montanglikol vaks
Talk
Gliserol
Titanyum dioksit
Sarı demir oksit
Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik yoktur.

6.3 Raf ömrü

60 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altında oda sıcaklığında saklarız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Aluminyum folyo blisterde, 21 tablet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.

Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad.

No: 53 34770 Ümraniye/İstanbul

Tel: (0216) 528 36 00

Faks: (0216) 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

94/35

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.04.1994

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.....