

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Klimedix 1 mg/2 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg estradiolia (1,03 mg estradiolihemihydraattia) ja 2 mg drospirenonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 48,52 mg laktoosimonohydraattia ja 0,070 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 6 mm. Tabletin toisella puolella on kaiverrus ”GD3” ja toisella puolella ei ole kaiverrusta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Hormonikorvaushoito estrogeenin puutteen aiheuttamiin oireisiin postmenopausaalisille naisille yli vuoden kuluttua menopaussista.
- Osteoporoosin ehkäisy postmenopausaalisilla naisilla, joilla on suuri murtumariski ja joille muut osteoporoosin ehkäisyyn hyväksytyt lääkevalmisteet eivät sovi tai ovat vasta-aiheisia. (Ks. myös kohta 4.4.)

Valmisteen käytöstä yli 65-vuotiaiden naisten hoitoon on vain vähän kokemusta.

4.2 Annostus ja antotapa

Naiset, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, tai naiset, jotka siirtyvät tämän valmisteen käyttöön jostakin toisesta jatkuvasta yhdistelmähoidosta, voivat aloittaa hoidon koska tahansa. Syklisestä, sekventiaalisesta yhdistelmähoidosta siirtyvien naisten tulee aloittaa hoito edellisen hormonikorvaushoidon lopettamista seuraavana päivänä.

Annostus

Yksi tabletti vuorokaudessa. Jokainen läpipainopakkaus riittää 28 vuorokauden hoitoon.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit nielaistaan kokonaisina nesteen kera aterioista riippumatta. Hoito on jatkuvaa, eli seuraava pakkaus aloitetaan heti edellisen jälkeen ilman taukoa. Tabletit tulisi mieluiten ottaa samaan aikaan joka päivä.

Jos tabletti unohtuu, se pitää ottaa mahdollisimman pian. Jos unohtamisesta on kulunut yli 24 tuntia, ylimääräisiä tabletteja ei tarvitse ottaa. Jos useita tabletteja unohtuu, voi esiintyä verenvuotoa emättimestä.

Vaihdevuosisoireiden hoitoon tulisi käyttää pienintä tehokkainta annosta.

Niin vaihdevuosisoireiden hoidon aloituksessa kuin jatkohoidossakin tulisi käyttää pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen ajan (ks. myös kohta 4.4).

Erityisryhmiä koskevia lisätietoja

Pediatriset potilaat

Klimedix-valmistetta ei ole tarkoitettu lasten ja nuorten hoitoon.

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen iäkkäille potilaille ei ole tarpeen saatavilla olevan tiedon perusteella. 65-vuotiaiden ja sitä vanhempien naisten osalta ks. kohta 4.4.

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat naiset sietävät drospirenonia hyvin (ks. kohta 5.2.). Klimedix-valmisteen käyttö on vasta-aiheista naisille, joilla on vaikea maksasairaus (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla naisilla havaittiin drospirenonialistuksen suurenevan hiukan, mutta sillä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä (ks. kohta 5.2) Klimedix-valmisteen käyttö on vasta-aiheista naisille, joilla on vaikea munuaissairaus (ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

- Selvittämättömästä syystä johtuva verenvuoto sukuelimistä
- Tiedossa oleva tai aiemmin sairastettu rintasyöpä tai rintasyöpäepäily
- Tiedossa oleva estrogeeni-riippuvainen pahanlaatuinen kasvain (kuten kohdun limakalvon syöpä) tai sen epäily
- Hoitamaton kohdun limakalvon hyperplasia
- Aiemmin sairastettu tai tämänhetkinen laskimotromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- Aktiivinen tai hiljattain sairastettu valtimotromboembolia (esim. angina pectoris tai sydäninfarkti)
- Akuutti tai aiemmin sairastettu maksasairaus, jos maksan toimintakokeiden arvot eivät ole normalisoituneet
- Tiedossa olevat trombofiliset häiriöt (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Vaikea tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- Porfyria
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yliherkkyys maapähkinälle tai soijalle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaihdevuosisoireiden hoito hormonikorvausvalmisteilla tulee aloittaa vain, jos oireet häiritsevät elämänlaatua. Kaikissa tapauksissa hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti vähintään vuosittain, ja hormonikorvaushoitoa saa jatkaa vain niin kauan, kun hoidon hyödyt ovat riskejä suuremmat.

Hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä ennen aikaisten vaihdevuosien hoidossa on vain vähän näyttöä. Koska absoluuttinen riski on pieni nuoremmilla naisilla, heidän hyöty-riskisuhteensa saattaa kuitenkin olla suotuisampi kuin vanhempien naisten hyöty-riskisuhde.

Lääkärintarkastus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista ensimmäistä kertaa tai uudelleen on selvitettävä sekä potilaan henkilökohtainen anamneesi että sukuanamneesi. Anamneesin pohjalta tehtävässä

lääkärintarkastuksessa (johon kuuluu myös gynekologinen tutkimus ja rintojen tutkimus) on huomioitava valmisteen vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja käyttöön liittyvät varoitukset (ks. kohta 4.4). Hoidon aikana suositellaan säännöllisiä lääkärintarkastuksia, joiden tiheys ja sisältö mukautetaan yksilöllisesti. Naisille on neuvottava, millaiset muutokset rinnoissa on syytä mainita lääkärille. Tutkimukset, mukaan lukien asiaankuuluvat kuvantamistutkimukset kuten mammografia, tulee tehdä voimassa olevien hyväksytyjen seulontakäytäntöjen ja potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaisesti.

Tarkkailua vaativat tilat

Jos potilaalla on tai on aiemmin ollut jokin seuraavista sairauksista ja/tai jos jokin niistä on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoidon aikana, hänen tilaansa on seurattava tarkasti. On otettava huomioon, että nämä tilat voivat uusiutua tai pahentua Klimedix-hoidon aikana. Tämä koskee etenkin seuraavia:

- leiomyooma (kohdun sidekudoskasvaimet) tai endometrioosi
- tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (ks. alla)
- estrogeeni-riippuvaisten kasvainten riskitekijät, esim. rintasyöpä 1. polven sukulaisella
- hypertensio
- maksasairaudet (esim. maksan adenooma)
- diabetes mellitus riippumatta siitä, liittyykö siihen verisuonimuutoksia vai ei
- sappikivitauti
- migreeni tai (vaikea-asteinen) päänsärky
- systeeminen lupus erythematosus
- anamneesissa kohdun limakalvon hyperplasia (ks. alla)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

Syitä hoidon välittömälle keskeyttämiselle

Hoito on keskeytettävä sekä vasta-aiheiden ilmaantuessa että seuraavissa tapauksissa:

- keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- merkittävä verenpaineen nousu.
- migreenityyppisen päänsäryn ilmaantuminen ensimmäistä kertaa
- raskaus.

Kohdun limakalvon hyperplasia ja karsinooma

Jos naisella on kohtu tallella, pitkäaikainen hoito pelkillä estrogeeneilla suurentaa kohdun limakalvon hyperplasian ja karsinooman riskiä. Kohdun limakalvon syövän riskin on raportoitu suurentuneen pelkkää estrogeenia käyttävillä 2–12-kertaiseksi riippuen hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta verrattuna naisiin, jotka eivät käytä hormonihoitoa (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski voi olla suurentunut vähintään 10 vuoden ajan.

Kuukauden/28 päivän kiertoon liitetty vähintään 12 päivän kestoinen progestageenijakso tai jatkuva estrogeenia ja progestageenia sisältävä yhdistelmähoito ehkäisee pelkkää estrogeenia sisältävään hormonikorvaushoitoon liittyvää ylimääräistä riskiä naisilla, joilla on kohtu tallella.

Ensimmäisinä hoitokuukausina voi esiintyä läpäisyvuotoa ja tiputtelua. Jos läpäisyvuoto tai tiputtelu alkaa hoidon jatkuttua jo jonkin aikaa tai jatkuu hoidon keskeyttämisen jälkeen, vuodon syy täytyy selvittää, ja kohdun limakalvon syövän poissulkeminen voi vaatia kohdun limakalvon biopsiaa.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita tai pelkkää estrogeenia käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa (Women's Health Initiative (WHI)) -tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyysissä on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin 3 (1–4) vuoden käytön jälkeen. Laajasta meta-analyysistä saadut

tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Hormonikorvaushoito, etenkin estrogeenia ja progestageenia sisältävä yhdistelmähoito, lisää mammografiakuivissa näkyvän rintakudoksen tiheyttä, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän radiologista toteamista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laajasta meta-analyysistä saatu epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkkää estrogeenia sisältävää tai estrogeenin ja progestageenin yhdistelmää sisältävää hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla on hieman suurentunut munasarjasyövän riski, joka ilmenee viiden vuoden sisällä käytön aloittamisesta ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteilla toteutetun hormonikorvaushoidon käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Laskimotromboembolia

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemبولian eli syvän laskimotukoksen ja keuhkoemبولian riski. Tällaisen tapahtuman esiintyminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Laskimotromboemبولian yleisesti tunnettuja riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, aiemmin sairastettu laskimotromboembolia tai sukhistoria, liikalihavuus (painoindeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$), raskaus/lapsivuodeaika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Mahdollisesta suonikohjujen ja laskimotromboemبولian välisestä yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Potilailla, jolla on jokin tiedossa oleva trombofiilinen tila, on suurentunut laskimotromboemبولian riski, ja hormonikorvaushoito saattaa suurentaa tätä riskiä entisestään. Siksi hormonikorvaushoitoa ei saa antaa näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Kuten kaikille postoperatiivisille potilaille, ennaltaehkäiseviä toimia on harkittava leikkauksen jälkeisen laskimotromboemبولian ehkäisemiseksi. Jos elektiivinen leikkaus johtaa pitkäaikaiseen liikkumattomuuteen, suositellaan hormonikorvaushoidon väliaikaista keskeyttämistä 4–6 viikkoa ennen leikkausta. Hormonikorvaushoitoa ei saa aloittaa uudelleen, ennen kuin nainen on täysin liikuntakykyinen.

Naisille, joilla ei ole ollut aiemmin laskimotromboemبولiaa mutta joiden 1. polven sukulaisella on ollut tromboosi nuorella iällä, voidaan tarjota seulontatutkimuksia, kunhan seulonnan rajoitukset on ensin selitetty huolellisesti (vain osa trombofiilisistä tiloista on todettavissa seulonnalla). Jos seulonnassa todetaan trombofiilinen tila, joka eroaa sukuanamneesissa olevasta tromboosista tai on vaikea (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai näiden yhdistelmä), hormonikorvaushoitoa ei saa antaa.

Jos nainen saa jo pitkäkestoista antikoagulanttihoitoa, hormonikorvaushoidon hyöty-riskisuhde on arvioitava huolellisesti.

Jos potilaalle kehittyy hoidon alettua laskimotromboemبولia, lääkkeen käyttö on keskeytettävä. Potilasta on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin heti, jos tromboemبولiaan viittaavia oireita ilmenee (esim. jalan kivulias turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti

Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä sydäninfarktilta suojaavasta vaikutuksesta sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla, jotka saivat estrogeenia ja progestageenia sisältävää hormonikorvaushoitoa tai pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa.

Sepelvaltimotaudin suhteellinen riski on hieman suurentunut estrogeenia ja progestageenia sisältävän hormonikorvaushoidon aikana. Koska sepelvaltimotaudin lähtötason absoluuttinen riski on vahvasti ikäsidonainen, estrogeenin ja progestageenin käytöstä johtuvia ylimääräisiä sepelvaltimotautitapauksia on hyvin vähän vaihdevuosi-ikää lähestyvillä terveillä naisilla, mutta niiden määrä on suurempi iäkkäämmillä naisilla.

Iskeeminen aivohalvaus

Iskeemisen aivohalvauksen riski on jopa 1,5-kertainen naisilla, jotka käyttävät estrogeenin ja progestageenin yhdistelmää tai pelkkää estrogeenia sisältävää hoitoa. Suhteellinen riski ei muutu vaihdevuosien jälkeen iän myötä tai ajan kuluessa. Koska aivohalvauksen lähtötason riski on vahvasti ikäsidonainen, hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten aivohalvauksen kokonaisriski kuitenkin suurenee iän myötä (ks. kohta 4.8).

Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön. Siksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten toimintahäiriö, on seurattava huolellisesti.

Naisia, joilla on ennestään hypertriglyseridemia, on seurattava tiiviisti estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana, sillä estrogeenihoidon yhteydessä tällaisilla potilailta on harvinaisissa tapauksissa raportoitu huomattavaa plasman triglyseridipitoisuuksien nousua, joka johtaa haimatulehdukseen.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, minkä seurauksena kilpirauhashormonin kokonaismäärä verenkierrossa lisääntyy. Tämä on todettavissa proteiiniin sitoutuneen jodin (PBI), T₄-arvojen (määritetään pylväskromatografialla tai radioimmunologisella menetelmällä) tai T₃-arvojen (määritetään radioimmunologisella menetelmällä) avulla. T₃:n sitoutuminen resiiniin vähenee, mikä heijastaa TBG-arvon nousua. Vapaan T₄:n ja vapaan T₃:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, esim. kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), pitoisuus seerumissa saattaa suurentua ja johtaa vastaavasti verenkierrossa olevien kortikosteroidien ja sukupuolihormonien pitoisuuksien suurenemiseen. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa₁-antitrypsiini, seruloplasmiini) pitoisuudet saattavat suurentua.

Hormonikorvaushoidon käyttö ei paranna kognitiivisia toimintoja. On jonkin verran näyttöä siitä, että todennäköisen dementian riski suurenee naisilla, jotka aloittavat estrogeenia ja progestageenia tai pelkkää estrogeenia sisältävän, jatkuvasti käytettävän hormonikorvaushoidon käytön yli 65 vuoden iässä.

Klimedix-valmisteen sisältämä progestiini on aldosteroniantagonisti, jolla on heikko kaliumia säästävä vaikutus. Useimmissa tapauksissa ei ole odotettavissa seerumin kaliumarvojen nousua. Eräissä kliinisissä tutkimuksissa kuitenkin joidenkin lievää tai keskivaiketta munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, jotka käyttivät samanaikaisesti kaliumia säästäviä lääkkeitä (kuten ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptoriantagonisteja tai steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä), seerumin kaliumpitoisuus nousi drospirenonin käytön aikana hieman, mutta ei merkittävästi. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkistaa seerumin kaliumarvo ensimmäisen hoitokuukauden aikana niiltä potilailta, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa ja joiden seerumin kalium on ennen hoitoa viitealueen ylärajalla. Tämä koskee varsinkin potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti kaliumia säästäviä lääkkeitä (ks. myös kohta 4.5).

Naisilla, joilla on kohonnut verenpaine, Klimedix-hoito saattaa alentaa verenpainetta drospirenonin aldosteroniantagonistivaikutuksen takia (ks. kohta 5.1). Klimedix-valmistetta ei pidä käyttää korkean verenpaineen hoitoon. Korkeaa verenpainetta sairastavia naisia tulee hoitaa verenpainetaudin hoitosuosituksen mukaisesti.

Maksaläiskiä voi joskus esiintyä varsinkin naisilla, joilla on ollut niitä raskauden aikana. Jos naisella on taipumus saada maksaläiskiä, hänen on syytä välttää altistumista auringonvalolle ja ultraviolettisäteilylle hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä lääkevalmiste sisältää 48,52 mg laktoosia per tabletti. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomautus: samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin on tutustuttava mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi.

Muiden lääkkeiden vaikutus Klimedix-valmisteeseen

Lääkeaineet, jotka lisäävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama tehon heikkeneminen):

Estrogeenien (ja progestageenien) metabolia voi kiihtyä, jos samanaikaisesti käytetään aineita, joiden tiedetään indusoivan lääkeaineita metaboloivia entsyymejä ja etenkin sytokromi P450 -entsyymejä. Näitä ovat esimerkiksi kouristuksia ehkäisevät lääkkeet (esim. barbituraatit, fenytoiini, primidoni, karbamatsepiini) ja infektio-lääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi) ja mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatsepiini, topiramaatti ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Estrogeenien ja progestageenien nopeutunut metabolia saattaa heikentää niiden kliinistä vaikutusta ja vaikuttaa vuotoprofiiliin.

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo muutaman päivän hoidon jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio on yleensä nähtävissä muutaman viikon sisällä. Entsyymi-induktio voi jatkua vielä noin 4 viikkoa lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia sukupuolihormonien puhdistumaan:

Monet HIV-proteaasineestäjien ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien HCV-proteaasineestäjiä sisältävät yhdistelmät) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin pitoisuutta plasmassa, jos samanaikaisesti käytetään sukupuolihormoneja. Näiden muutosten nettovaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittävä. Siksi samanaikaisesti käytettävien HIV/HCV-lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin on tutustuttava mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi ja niitä koskevien lisäohjeiden osalta.

Aineet, jotka vähentävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit):

Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A4:n estäjät, kuten atsolisieniläkkeet (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli), verapamiili, makrolidit (esim. klaritromysiini, erytromysiini), diltiatseemi ja greippimehu voivat suurentaa progestiinin, estrogeenien tai molempien pitoisuuksia plasmassa.

Moniannostutkimuksessa, jossa samanaikaisesti annettiin drospirenonia (3 mg/vrk) ja estradiolia (1,5 mg/vrk), ketokonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä) anto 10 päivän ajan suurensi drospirenonin vuorokausialtistuksen $[AUC_{(0-24h)}]$ 2,30-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli: 2,08; 2,54). Vaikutusta estradioliin ei havaittu, vaikka sen heikomman metaboliitin estronin $AUC_{(0-24h)}$ -arvo suureni 1,39-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli: 1,27; 1,52).

Klimedix-valmisteen vaikutus muihin lääkkeisiin

Drospirenoni pystyy estämään sytokromi P450 -entsyymejä CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 heikosti tai kohtalaisesti *in vitro*.

Perustuen *in vivo* -yhteisvaikutustutkimuksiin, joissa vapaaehtoiset naiset käyttivät omepratsolia, simvastatiinia tai midatsolaamia merkkiaineena, ei ole todennäköistä, että drospirenonin antoon

annoksella 3 mg liittyisi mitään kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta sytokromi muiden P450 - entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden kanssa.

Klimedix-valmisteen yhteiskäyttö steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden tai ACE:n estäjien tai angiotensiini II -reseptoriantagonistien kanssa ei todennäköisesti suurena seerumin kaliumpitoisuuksia. Kaikkien näiden kolmen erityyppisen lääkkeen samanaikainen käyttö saattaa kuitenkin suurentaa seerumin kaliumpitoisuuksia hieman. Tämä on selkeimmin nähtävissä diabetesta sairastavilla naisilla.

Verenpainetautia sairastavilla naisilla verenpaine saattaa laskea tavallista enemmän, jos samanaikaisesti käytetään sekä Klimedix-valmistetta että verenpainetta alentavia lääkkeitä (ks. kohta 4.4).

Muut yhteisvaikutukset

Laboratoriokokeet

Sukupuolisteroidien käyttö voi vaikuttaa eräiden laboratoriokokeiden tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. sukupuolihormoneja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattineenvaihdunnan parametreihin sekä veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä laboratorioarvojen normaaliaalueella. Lievän antimineralokortikoidisen vaikutuksensa vuoksi drospirenoni lisää plasman reniiniaktiivisuutta ja suurentaa plasman aldosteronipitoisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Klimedix-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi Klimedix-hoidon aikana, hoito on keskeytettävä viipymättä. Drospirenonin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Useimpien tähän mennessä tehtyjen epidemiologisten tutkimusten tulokset, joista voi tehdä johtopäätöksiä sikiön tahattomasta altistuksesta estrogeenin ja muiden progestageenien yhdistelmille, eivät ole viitanneet teratogeenisiin tai sikiötoksisiin vaikutuksiin.

Imetys

Klimedix-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klimedix-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset esitetään alla olevassa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmäluokkien mukaan. Esiintyvyyssluvut perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin. Haittavaikutukset kirjattiin seitsemässä vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (n = 2 424 naista), ja niiden katsottiin ainakin mahdollisesti liittyvän estradioli/drospirenonivalmisteen käyttöön (estradioliannos 1 mg/ drospirenoniannos 0,5 mg, 1 mg, 2 mg tai 3 mg).

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat rintojen kipu (> 10 %) ja ensimmäisten hoitokuukausien aikana vuoto ja tiputtelu (> 10 %). Vuotohäiriöt loppuvat yleensä hoidon jatkuessa (ks. kohta 5.1). Vuotojen tiheys vähenee hoidon jatkuessa.

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (< 1/1 000)
Veri ja imukudos			Anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painonnousu tai painonlasku,	

		ruokahaluttomuus, lisääntynyt ruokahalu, hyperlipidemia	
Psykkiset häiriöt	Masentuneisuus, emotionaalinen labiilius, hermostuneisuus	Unihäiriöt, ahdistuneisuus, libidon heikkeneminen	
Hermosto	Päänsärky	Tuntoharhat, heikentynyt keskittymiskyky, heitehuimaus	Kiertohuimaus
Silmät		Silmien häiriöt, näköhäiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin			Korvien soiminen
Sydän		Sydämentykytys	
Verisuonisto		Embolia, laskimotromboosi, hypertensio, migreeni, tromboflebiitti, suonikohjut	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, pahoinvointi, vatsan turpoaminen	Ruoansulatuskanavan häiriö, ripuli, ummetus, oksentelu, suun kuivuminen, ilmavaivat, makuhäiriöt	
Maksa ja sappi		Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	Sappikivitauti
Iho ja ihonalainen kudos		Ihon häiriöt, akne, alopesia, kutina, ihottuma, hirsutismi, hiusten häiriöt	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Raajakipu, selkäkipu, artralgia, lihaskouristukset	Myalgia
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsateiden häiriö, virtsatieinfektio	
Sukupuolielimet ja rinnat	Rinnan hyvänlaatuinen kasvain, rintojen suureneminen, kohdun sidekudiskasvainten suureneminen,	Rinnan karsinoma, kohdun limakalvon hyperplasia, kohdun hyvänlaatuinen kasvain, rinnan fibrokystiset muutokset,	Salpingiitti, galaktorrea

	kohdunkaulan hyvänlaatuinen kasvain, kuukautishäiriöt, emätinerite	kohdun häiriöt, munasarjojen häiriöt, kohdunkaulan häiriöt, lantion kipu, vulvovaginaaliset häiriöt, emättimen hiivatulehdus, emätintulehdus, emättimen kuivuus	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus, paikallinen turvotus	Yleistynyt turvotus, rintakipu, huonovointisuus, lisääntynyt hikoilu	Vilunväristykset

Taulukossa on käytetty sopivinta MedDRA-termiä kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta ja sen synonyymejä tai sairauteen liittyviä muita tiloja.

Erityisryhmiä koskevia lisätietoja

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa tutkija luokitteli seuraavat haittavaikutukset ainakin mahdollisesti estradioli/drospirenoni-hoitoon liittyviksi verenpainetautia sairastavilla naisilla.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyperkalemia.

Sydän

Sydämen vajaatoiminta, eteislepatus, QT-välin pidentyminen, kardiomegalia.

Tutkimukset

Veren aldosteroniarvon suureneminen.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu hormonikorvaushoitojen yhteydessä: kyhmyruusu, erythema multiforme, maksaläiskät ja hemorraginen dermatiitti.

Rintasyöpäriski

Estrogeenin ja progestageenin yhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan käyttäneillä naisilla on todettu jopa kaksinkertainen rintasyövän toteamisen riski.

Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävien. Riskin suuruus riippuu hoidon kestosta (ks. kohta 4.4). Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla.

Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi – Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m²)			
Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–54 vuotta)^a	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
		Pelkkä estrogeenikorvaushoito	
50	13,3	1,2	2,7
		Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito	

50	13,3	1,6	8,0
----	------	-----	-----

^a Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).
Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

Rintasyövän arvioitu lisärisiki 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²)			
Ikä hormoni-korvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–59 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormoni-korvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	26,6	1,8	20,8

*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).
Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

Yhdysvalloissa tehdyt WHI-tutkimukset – rintasyövän ylimääräinen riski 5 vuoden käytön jälkeen			
Ikä (vuosina)	Ilmaantuvuus tuhatta lumeryhmään kuuluvaa naista kohti 5 vuoden aikana	Riskisuhde & 95 %:n luottamusväli	Ylimääräisiä tapauksia tuhatta hormonikorvaushoitoa käyttänyttä naista kohti 5 vuoden aikana (95 %:n luottamusväli)
CEE (pelkkä estrogeeni)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0) ^a
CEE + MPA (estrogeeni & progestageeni) ^b			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

^a WHI-tutkimus naisilla, joilla ei ollut kohtua; rintasyövän riskin ei todettu suurentuneen.
^b Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, suurentunutta riskiä ei ilmaantunut viiden ensimmäisen hoitovuoden aikana, mutta 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin niillä, jotka eivät käyttäneet hormonikorvaushoitoa.

Kohdun limakalvon syövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu tallella

Kohdun limakalvon syövän riski on noin 5/1 000 naisilla, joilla on kohtu tallella ja jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa. Jos naisella on kohtu tallella, pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa ei suositella, koska se suurentaa kohdun limakalvon syövän riskiä (ks. kohta 4.4). Pelkkää estrogeenia sisältävän hoidon kestosta ja estrogeenin annoksesta riippuen kohdun limakalvon syövän suurentunut riski oli epidemiologisissa tutkimuksissa 5–55 ylimääräistä tapausta tuhatta 50–65-vuotiasta naista kohti.

Progestageenin liittäminen pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon vähintään 12 päiväksi sykliä kohti voi estää riskin suurenemisen. Million Women Study -tutkimuksessa viiden vuoden ajan käytetty yhdistelmähormonikorvaushoito (sekventiaalinen tai jatkuva) ei suurentanut kohdun limakalvon syövän riskiä (suhteellinen riski 1,0 (0,8–1,2)).

Munasarjasyöpä

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenia ja progestageenia sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on yhdistetty hieman suurentunut riski sairastua munasarjasyöpään (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa parhaillaan käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43; 95 %:n luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa 5 vuoden ajan, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan 5 vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

Laskimotromboemolian riski

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemolian eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemolian suhteellinen riski. Tällaisen tapahtuman esiintyminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana (ks. kohta 4.4). Seuraavassa on esitetty WHI-tutkimusten tulokset:

WHI-tutkimukset – laskimotromboemolian ylimääräinen riski 5 vuoden käytön aikana			
Ikä (vuosina)	Ilmaantuvuus tuhatta lumeryhmään kuuluvaa naista kohti 5 vuoden aikana	Riskisuhde & 95 %:n luottamusväli	Ylimääräisiä tapauksia tuhatta hormonikorvaushoitoa käyttänyttä naista kohti
		Pelkkä suun kautta otettava estrogeeni ^a	
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
		Suun kautta otettavaa estrogeenia ja progestageenia sisältävä yhdistelmähoito	
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

^a Tutkimus naisilla, joilla ei ollut kohtua.

Sepelvaltimotautiriski

Sepelvaltimotautiriski on hieman suurentunut estrogeenia ja progestageenia sisältävän hormonikorvaushoidon käyttäjillä, jotka ovat yli 60-vuotiaita (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

Iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski on jopa 1,5-kertainen naisilla, jotka käyttävät pelkkää estrogeenia tai estrogeenin ja progestageenin yhdistelmää sisältävää hoitoa. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei suurene hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole riippuvainen iästä tai hoidon kestosta, mutta koska lähtötason riski on vahvasti ikäsidonainen, hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten yleinen aivohalvausriski suurenee iän myötä (ks. kohta 4.4).

WHI-tutkimusten yhdistetyt tulokset – Iskeemisen aivohalvauksen^a ylimääräinen riski 5 vuoden käytön aikana			
Ikä (vuosina)	Ilmaantuvuus tuhatta lumeryhmään kuuluvaa naista kohti 5 vuoden aikana	Riskisuhde & 95 %:n luottamusväli	Ylimääräisiä tapauksia tuhatta hormonikorvaushoitoa käyttänyttä naista kohti 5 vuoden aikana
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

^a Iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen välillä ei tehty eroa.

Estrogeenia ja progestageenia sisältävän hoidon yhteydessä on todettu myös muita haittavaikutuksia

- sappirakon sairaus
- iho ja ihonalainen kudosis: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, vaskulaarinen purppura
- todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin vapaaehtoisia miehiä, enintään 100 mg:n drospirenoniannokset olivat hyvin siedettyjä. Yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä saatujen yleisten kokemusten perusteella yliannostus voi mahdollisesti aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua ja – nuorille tytöille ja joillekin naisille – verenvuotoa emättimestä. Spesifistä vastalääkettä ei ole, joten hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet. Progestageenit ja estrogeenit, yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: G03FA17

Estradioli

Klimeson sisältää synteettistä 17-beeta-estradiolia, joka on kemiallisesti ja biologisesti identtistä ihmisen endogeenisen estradiolin kanssa. Se korvaa vaihdevuosi-ikäisten naisten vähentyneitä estrogeenin erityistä ja lievittää vaihdevuosisoireita. Estrogeenit estävät vaihdevuosisien tai ovariektomian jälkeistä luukatoa.

Drospirenoni

Drospirenoni on synteettinen progestageeni.

Koska estrogeenit edistävät kohdun limakalvon kasvua, pelkkä estrogeenihoito suurentaa kohdun limakalvon hyperplasian ja syövän riskiä. Progestageenin lisääminen hoitoon vähentää, muttei täysin poista, estrogeenin aiheuttama kohdun limakalvon hyperplasian riskiä naisilla, joilla on kohtu tallella. Drospirenonilla on aldosteroniantagonistivaikutusta. Siksi natriumin ja veden erittyminen elimistöstä saattaa lisääntyä ja kaliumin erittyminen vähentyä.

Eläinkokeissa drospirenonilla ei ole todettu olevan estrogeenista, glukokortikoidi- eikä antiglukokortikoidivaikutusta.

Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot

Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden lievittyminen ja vaikutus vuotoprofiiliin

Vaihdevuosisoireet lievittyivät jo muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Kun hoito oli jatkunut 10–12 kuukautta, 73 %:lla naisista ei ollut kuukautisia. Läpäisyvuotoa ja/tai tiputteluvuotoa esiintyi ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana 59 %:lla ja 10–12 kuukauden hoidon jälkeen 27 %:lla naisista.

Osteoporoosin ehkäisy

Vaihdevuosien aikaiseen estrogeenin puutteeseen liittyy luun metabolian kiihtymistä ja luumassan vähenemistä.

Estrogeenin vaikutus luun mineraalitiheyteen riippuu annoksen suuruudesta. Suojavaikutus näyttää jatkuvan niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee samalla nopeudella kuin hormonikorvaushoitoa käyttämättömillä naisilla.

WHI-tutkimusten ja meta-analysoitujen tutkimusten perusteella pääasiallisesti terveiden naisten hormonikorvaushoito, joka sisältää pelkkää estrogeenia tai estrogeenin ja progestageenin yhdistelmää, vähentää lonkka- ja nikamamurtumien sekä muiden osteoporoottisten murtumien riskiä.

Hormonikorvaushoito saattaa myös estää murtumia naisilla, joiden luuntiheys on pieni ja/tai joilla on todettu osteoporoosi, mutta tästä on vain rajallisesti näyttöä.

Kahden vuoden estradioli/drospirenoni-hoidon jälkeen osteopeenisten potilaiden lonkkaluun mineraalitiheys (BMD) oli lisääntynyt 3,96 +/- 3,15 % (keskiarvo +/- keskihajonta) ja muiden potilaiden 2,78 +/- 1,89 % (keskiarvo +/- keskihajonta). Lonkan alueen BMD-arvo pysyi ennallaan tai suureni hoidon aikana 94,4 %:lla osteopeenisistä potilaista ja 96,4 %:lla muista potilaista.

Estradioli/drospirenoni-hoito vaikutti myös lannerangan BMD-arvoon. Kahden vuoden kuluttua osteopeenisten naisten lannerangan BMD-arvo oli kasvanut 5,61 +/- 3,34 % (keskiarvo +/- keskihajonta) ja muiden 4,92 +/- 3,02 % (keskiarvo +/- keskihajonta). Lantion alueen BMD-arvo pysyi ennallaan tai suureni hoidon aikana 100 %:lla osteopeenisistä naisista ja 96,4 %:lla muista naisista.

Antimineralokortikoidivaikutus

Drospirenonilla on aldosteroniantagonistisia ominaisuuksia, jotka saattavat alentaa verenpainetta verenpainetautiä sairastavilla naisilla. Lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa estradioli/drospirenoni-hoitoa 8 viikon ajan saaneiden, verenpainetautiä sairastavien postmenopausaalisten naisten (n = 123) systolinen/diastolinen verenpaine aleni merkittävästi (lääkärin vastaanotolla mitattu verenpaine vs. lähtötilanteessa mitattu verenpaine -12/-9 mmHg, lumevaikutuksen suhteen korjattuna -3/-4 mmHg; 24 tunnin ambulatoorinen verenpainemittaus vs. lähtötilanne -5/-3 mmHg, lumevaikutuksen suhteen korjattuna -3/-2 mmHg).

Klimedix-valmistetta ei pidä käyttää korkean verenpaineen hoitoon. Korkeaa verenpainetta sairastavia naisia tulee hoitaa verenpainetaudin hoitosuosituksen mukaisesti.

5.2 Farmakokinetiikka

Drospirenoni

Imeytyminen

Suun kautta otettu drospirenoni imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Kerta-annoksen jälkeinen seerumin huippupitoisuus, keskimäärin 21,9 ng/ml, saavutetaan noin tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Toistuvien annosten jälkeen vakaan tilan pitoisuus on suurimmillaan 35,9 ng/ml noin 10 vuorokauden kuluttua. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 76–85 %. Samanaikaisella ruoan nauttimisella ei ole vaikutusta biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Suun kautta otetun drospirenonin pitoisuus seerumissa laskee kahdessa vaiheessa, ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 35–39 tuntia. Drospirenoni sitoutuu seerumin albumiiniin mutta ei sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) eikä kortikosteroideja sitovaan globuliiniin (CBG). Vain 3–5 % seerumissa olevan lääkeaineen kokonaispitoisuudesta on vapaana steroidina. Drospirenonin keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on 3,7–4,2 l/kg.

Biotransformaatio

Suun kautta otettu drospirenoni metaboloituu laajalti. Sen päämetaboliitit plasmassa ovat drospirenonihappo, jota muodostuu laktonirenkaan avautuessa, ja 4,5-dihydro-drospirenoni-3-sulfaatti, jota muodostuu pelkistymällä ja sitä seuraavalla sulfataatiolla. Molemmat päämetaboliitit ovat farmakologisesti inaktiivisia. Drospirenonia muodostuu myös oksidatiivisen metabolian kautta, jota katalysoi CYP3A4.

Eliminaatio

Drospirenonin metabolinen puhdistuma seerumista on 1,2–1,5 ml/min/kg, ja siinä esiintyy noin 25 %:n yksilöllistä vaihtelua. Vain murto-osa drospirenonista erittyy muuttumattomana. Drospirenonin metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan suurin piirtein suhteessa 1,2–1,4. Metaboliittien virtsaan ja ulosteeseen erittymisen puoliintumisaika on noin 40 tuntia.

Vakaa tila ja lineaarisuus

Kun Klimedix-valmistetta annetaan päivittäin suun kautta, drospirenonipitoisuus saavuttaa vakaan tilan noin 10 vuorokauden kuluttua. Drospirenonin terminaalista puoliintumisajasta ja valmisteen antovälistä johtuen drospirenonin pitoisuus seerumissa kumuloituu noin 2–3-kertaiseksi. Vakaassa tilassa seerumin keskimääräinen drospirenonipitoisuus vaihtelee Klimedix-tablettien ottamisen jälkeen välillä 14–36 ng/ml. Drospirenonin farmakokinetiikka on suhteessa annoksen suuruuteen annosalueella 1–4 mg.

Estradioli

Imeytyminen

Suun kautta otettu estradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Suuri osa siitä metaboloituu imeytymisen ja maksan ensikierron aikana. Siksi suun kautta otetun estrogeenin absoluuttinen biologinen hyötösuhde on vain noin 5 % annoksesta. Maksimipitoisuus on noin 22 pg/ml, ja se saavutetaan 6–8 tunnin kuluttua Klimedix-valmisteen oraalista kerta-annoksesta. Estradiolin biologinen hyötösuhde on sama riippumatta siitä, otetaanko lääke ruokailun yhteydessä vai tyhjän mahaan.

Jakautuminen

Klimedix-valmisteen oraalisen annostelun jälkeen seerumin estradiolipitoisuus muuttuu 24 tunnin annosvälin aikana hitaasti. Veren suuren estrogeenisulfaatti- ja glukuronidipitoisuuden ja enterohepaattisen uudelleenkierron yhteisvaikutuksesta estradiolin terminaalinen puoliintumisaika on riippuvainen kaikkien näiden prosessien yhdistelmästä ja on oraalisen annostelun jälkeen noin 13–20 tuntia.

Estradioli sitoutuu epäspesifisesti seerumin albumiiniin ja spesifisesti sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Vain noin 1–2 % verenkierrossa olevasta estradiolista on vapaana steroidina, ja 40–45 % on sitoutuneena SHBG:hen. Kerta-annoksena laskimoon annetun estradiolin näennäinen jakautumistilavuus on noin 1 l/kg.

Biotransformaatio

Estradioli metaboloituu nopeasti, ja siitä muodostuu estronin ja estronisulfaatin lisäksi runsaasti muitakin metaboliitteja ja konjugaatteja. Estroni ja estrioli ovat estradiolin farmakologisesti aktiivisia metaboliitteja, mutta vain estronia on plasmassa merkittävinä pitoisuuksina. Estronin pitoisuus seerumissa on noin kuusinkertainen estradioliin verrattuna. Seerumin estronikonjugaattipitoisuudet ovat noin 26-kertaiset verrattuna vastaaviin vapaan estronin pitoisuuksiin.

Eliminaatio

Metabolisen puhdistuman on todettu olevan noin 30 ml/min/kg. Estradiolin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen, ja niiden puoliintumisaika on noin 1 vuorokausi.

Vakaa tila ja lineaarisuus

Kun Klimedix-valmistetta annetaan päivittäin suun kautta, estradiolipitoisuus saavuttaa vakaan tilan noin viiden vuorokauden kuluttua. Seerumin estradiolipitoisuus kumuloituu noin kaksinkertaiseksi. Suun kautta otettu estradioli indusoi SHBG:n muodostumista, mikä vaikuttaa sen jakautumiseen seerumin proteiinien kesken, lisää SHBG:hen sitoutuvaa osuutta ja vähentää albumiiniin sitoutuvaa ja sitoutumatonta osuutta. Tällä perusteella estradiolin farmakokinetiikka lienee epälineaarista Klimedix-valmisteen oraalisen annostelun jälkeen. Kun Klimedix-valmisteen annosväli on 24 tuntia, seerumin keskimääräinen vakaan tilan estradiolipitoisuus vaihtelee välillä 20–43 pg/ml. Estradiolin farmakokinetiikka on suhteessa annoksen suuruuteen estradioliannoksen ollessa 1–2 mg.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Suun kautta otetun, 3 mg drospirenonia ja 1 mg estradiolia (E2) sisältäneen kerta-annoksen farmakokinetiikkaa arvioitiin 10 naisella, jotka sairastivat keskivaikkea maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B), sekä 10 terveellä naisella. Tutkittavien joukko oli vakioitu iän, painon ja tupakointihistorian suhteen. Seerumin keskimääräiset drospirenonipitoisuus-aikaprofiilit vastasivat toisiaan molemmissa ryhmissä niin imeytymis- kuin jakautumisvaiheenkin aikana. Myös C_{max} - ja t_{max} -arvot vastasivat toisiaan. Nämä tiedot viittaavat siihen, ettei maksan vajaatoiminta vaikuta imeytymisnopeuteen. Keskivaikkea maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli noin 1,8 kertaa pidempi. Heillä havaittiin myös 50 %:n väheneminen suun kautta otetun lääkkeen puhdistumassa (CL/f) verrattuna henkilöihin, joiden maksan toiminta on normaali.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta drospirenonin (3 mg päivässä 14 päivän ajan) farmakokinetiikkaan tutkittiin naisilla, joilla munuaiset toimivat normaalisti, sekä naisilla, jotka sairastivat joko lievää tai keskivaikkea munuaisten vajaatoimintaa. Hoidon vaiheessa, jossa oli saavutettu drospirenonin vakaa tila, seerumin drospirenoniarvot ryhmässä, jossa oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavia (kreatiniinipuhdistuma CL_{cr} 50–80 ml/min), vastasivat drospirenoniarvoja ryhmässä, jonka jäsenillä munuaiset toimivat normaalisti ($CL_{cr} > 80$ ml/min). Seerumin drospirenoniarvot olivat keskimäärin 37 % suuremmat keskivaikkea munuaisten vajaatoimintaa (CL_{cr} 30–50 ml/min) sairastavien ryhmässä kuin verrokeilla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Lineaarinen regressioanalyysi drospirenonin $AUC_{(0-24 h)}$ -arvoista suhteessa kreatiniinipuhdistumaan osoittivat, että drospirenoniarvot suurenevat 3,5 %, kun kreatiniinipuhdistuma laskee 10 ml/min. Tällä lievällä nousulla ei oleteta olevan kliinistä merkitystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estradiolilla ja drospirenonilla tehdyissä eläinkokeissa on todettu odotettuja estrogeenisia ja gestageenisia vaikutuksia. Prekliinistä lisätietoa, jolla olisi merkitystä lääkemääräystä tehtäessä, ei ole, vaan kaikki tieto on tuotu esille valmisteyhteenvedon muissa kohdissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi
Titaanioksidi (E 171)
Makrogoli 3350
Talkki
Lesitiini (soija)

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Tärkkelys, esigelatinoitu (maissi)
Povidoni K-25
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

24 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 × 28, 3 × 28 kalvopäällysteistä tablettia pahvikoteloon pakatussa läpinäkyvässä PVC/PVDC/Al-läpipainopakkauksessa. Jokaisen kotelon mukana toimitetaan pakkausseloste ja säilytyspussi.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gedeon Richter Plc.
Gyömroi út 19-21.
1103 Budapest,
Unkari

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36399

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05.12.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.09.2020

1. LÄKEMEDELSTETS NAMN

Klimedix 1 mg/2 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg estradiol (som 1,03 mg estradiolhemihydrat) och 2 mg drospirenon.

Hjälpämnen med känd effekt: 48,52 mg laktosmonohydrat och 0,070 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Vit eller nästan vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett, med diameter cirka 6 mm och med ”GD3” inpräglad på ena sidan, andra sidan slät.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Hormonersättningsbehandling vid östrogenbristsymtom hos postmenopausala kvinnor mer än 1 år efter menopaus.
- Osteoporosprevention hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida frakturer, som inte tolererar eller har kontraindikation mot andra läkemedel godkända för osteoporosprevention. (Se även avsnitt 4.4)

Erfarenheten av behandling av kvinnor över 65 år är begränsad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Kvinnor som inte står på hormonersättningsbehandling (HRT) eller kvinnor som byter från en annan kombinationsprodukt för kontinuerlig behandling kan inleda behandling när som helst. Kvinnor som byter från en cyklisk sekventiell kombinationsbehandling med HRT ska börja dagen efter att den föregående behandlingen avslutats.

Dosering

En tablett dagligen. En blisterkarta omfattar 28 dagars behandling.

Administreringsätt

Oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela med lite vätska, oberoende av födointag. Behandlingen är kontinuerlig, dvs. inget uppehåll görs mellan förpackningarna. Tabletterna ska helst tas vid samma tidpunkt varje dag.

Om patienten glömmer att ta en tablett ska den tas så snart som möjligt. Om det har gått mer än 24 timmar behöver ingen extra tablett tas. Om patienten glömmer flera tabletter kan en vaginal blödning bli följden.

För behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas. Vid behandlingsinsättning och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Ytterligare information om särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Klimedix är inte avsett för barn och ungdomar.

Äldre

Det finns inga data som tyder på att dosen måste justeras till äldre patienter. Avseende kvinnor från 65 års ålder, se avsnitt 4.4.

Nedsatt leverfunktion

Kvinnor med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion tolererar drospirenon väl (se avsnitt 5.2). Klimedix är kontraindicerat till patienter med allvarlig leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Kvinnor med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion uppvisade en lätt ökning av drospirenonexponeringen, som dock inte förväntas vara av klinisk relevans (se avsnitt 5.2). Klimedix är kontraindicerat till patienter med allvarlig njursjukdom (se avsnitt 4.3).

4.3 Kontraindikationer

- Odiagnostiserad genital blödning.
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer.
- Kända eller misstänkta östrogenberoende maligna tumörer (t.ex. endometriecancer).
- Obehandlad endometriehyperplasi.
- Tidigare eller pågående venös tromboemboli (djup ventrombos, lungemboli).
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt).
- Akut leversjukdom eller anamnes på leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte normaliserats.
- Kända tromboemboliska sjukdomar (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4).
- Gravt nedsatt njurfunktion eller akut njursvikt.
- Porfyri.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot jordnötter eller soja.

4.4 Varningar och försiktighet

Hormonersättningsbehandling av postmenopausala symtom ska endast sättas in mot sådana symtom som har en negativ inverkan på livskvaliteten. Vid all behandling ska en noggrann nytta/riskbedömning göras minst en gång årligen och HRT ska endast pågå så länge nyttan överväger riskerna.

Evidens för riskerna med att använda HRT för behandling av prematur menopaus är otillräckliga. På grund av den låga absoluta risken hos yngre kvinnor kan dock nytta/riskbalansen för dessa kvinnor vara mer gynnsam än för äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning/uppföljning

Innan HRT sätts in eller återupptas ska en fullständig personlig anamnes och familjeanamnes tas. Läkareundersökning (omfattande bäckenorgan och bröst) ska göras med beaktande av anamnes och kontraindikationer (avsnitt 4.3) samt varningar och försiktighet (avsnitt 4.4). Regelbundna kontroller rekommenderas under behandlingen, med frekvens och innehåll anpassade till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilka förändringar i bröstet som ska rapporteras till läkaren.

Undersökningar, med lämplig bildundersökning som t.ex. mammografi, ska utföras i enlighet med gällande praxis för screening och anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver noggrann uppföljning

Om något av följande tillstånd föreligger, har förelegat tidigare, och/eller har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten följas upp noga. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras under behandling med Klimedix, i synnerhet:

- livmodermyom eller endometriosis
- riskfaktorer för tromboemboliska sjukdomar (se nedan)
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens hereditet för bröstcancer
- hypertoni
- leversjukdomar (t.ex. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- gallstenssjukdom
- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus
- endometriehyperplasi i anamnesen (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros.

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen ska avbrytas om en kontraindikation konstateras samt i följande situationer:

- gulsot eller försämrad leverfunktion
- signifikant blodtryckshöjning
- nydebuterad migränliknande huvudvärk
- graviditet.

Endometriehyperplasi och -cancer

Hos kvinnor med intakt uterus är risken för endometriehyperplasi och -cancer förhöjd när enbart östrogen administreras under längre perioder. Den rapporterade ökningen av risken för endometrie-cancer bland kvinnor som enbart tar östrogen varierar mellan 2 till 12 gånger högre än hos icke-användare, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken vara förhöjd i minst 10 år.

Tillägget av gestagen som tas cykliskt i minst 12 dagar per månad/28-dagarscykel, eller kontinuerlig behandling med en kombination av östrogen och gestagen till kvinnor som inte genomgått hysterektomi, förhindrar den ökade risken som föreligger vid HRT-behandling med enbart östrogen.

Genombrottsblödning och stänkeblödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänkeblödning uppkommer efter en tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling ska orsaken utredas med t.ex. endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som får HRT med en kombination av östrogen och gestagen eller med enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingens längd.

Den randomiserade placebokontrollerade prövningen Women's Health Initiative (WHI) och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier har samtliga funnit en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som får HRT med en kombination av östrogen och gestagen, som visar sig efter cirka 3 (1-4) år (se avsnitt 4.8). Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT har tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

HRT, i synnerhet kombinationsbehandling med östrogen-gestagen, ökar densiteten i mammografibilder vilken kan försämra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Ovarialcancer

Ovarialcancer är betydligt mer sällsynt än bröstcancer.

Epidemiologiska belegg från en stor metaanalys tyder på en lätt förhöjd risk hos kvinnor som använder HRT med enbart östrogen eller en kombination av östrogen och gestagen, vilken visar sig inom 5 års användning och minskar med tiden efter avbruten behandling.

I vissa andra studier, bland annat WHI-studien, tycks kombinationsbehandling vara förknippad med en jämförbar eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Venös tromboemboli (VTE)

HRT associeras med en 1,3 till 3 gånger högre risk för venös tromboemboli (VTE), dvs. djup ventrombos och lungemboli. Sådana biverkningar uppträder med större sannolikhet under det första behandlingsåret snarare än senare (se avsnitt 4.8).

Allmänt kända riskfaktorer för VTE är östrogenanvändning, högre ålder, större kirurgiskt ingrepp, personanamnes eller familjeanamnes på VTE, fetma (BMI >30 kg/m²), graviditet/postpartumperiod, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om betydelsen av åderbräck vid VTE.

Patienter med kända trombofila tillstånd har ökad risk för VTE och HRT kan öka risken ytterligare. HRT är därför kontraindicerad till dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Som hos alla postoperativa patienter måste profylaktiska åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering förväntas efter elektiv kirurgi rekommenderas ett tillfälligt uppehåll i HRT-behandlingen 4 till 6 veckor före ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan personlig anamnes på VTE men med en förstagsgradsläkting med anamnes på trombos i unga år kan erbjudas screening, med information om undersökningens begränsningar (endast en del trombofila defekter upptäcks vid screening). Om en trombofil defekt upptäcks som inte är av samma typ som trombos hos släktingar, eller om defekten är allvarlig (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter), är HRT kontraindicerad.

Om kvinnan redan står på långtidsbehandling med antikoagulantia måste en noggrann nytta/riskbedömning av HRT-behandlingen göras.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats ska läkemedlet sättas ut. Patienterna ska informeras om att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan bero på tromboemboli (t.ex. smärtsam svullnad i ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslssjukdom

Randomiserade kontrollerade prövningar har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslssjukdom som behandlats med HRT med en kombination av östrogen-gestagen eller med enbart östrogen.

Den relativa risken för kranskärslssjukdom vid användning av kombinations-HRT med östrogen-gestagen är något förhöjd. Vid baslinjen är den absoluta risken för kranskärslssjukdom starkt kopplad till ålder. Antalet extra fall av kranskärslssjukdom till följd av behandling med östrogen-gestagen är mycket låg hos friska kvinnor nära menopaus men stiger med åldern.

Ischemisk stroke

Behandling med östrogen och gestagen i kombination, eller med enbart östrogen, är förbundet med en upp till 1,5 gånger högre risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med åldern eller tiden sedan menopaus. Eftersom risken för stroke vid baslinjen är starkt åldersberoende ökar den totala risken för stroke med åldern hos kvinnor som använder HRT (se avsnitt 4.8).

Andra sjukdomstillstånd

Östrogener kan orsaka vätskeretention varför patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion ska observeras noga.

Kvinnor med redan befintlig hypertriglyceridemi ska följas upp noga vid substitutionsbehandling med östrogen eller hormoner, eftersom kraftiga ökning av plasmatriglycerider som lett till pankreatit har rapporterats vid östrogenbehandling av kvinnor med detta tillstånd.

Östrogener ökar mängden tyroxinbindande globulin (TBG), vilket leder till ökad total mängd cirkulerande sköldkörtelhormon mätt som proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller radioimmunanalys) eller T3-nivåer (med radioimmunanalys). T3-resinupptaget sjunker beroende på det förhöjda TBG. Koncentrationen av fritt T4 och T3 förändras inte. Andra bindande proteiner kan vara förhöjda i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (SHBG), vilket leder till ökade mängder cirkulerande kortikosteroider respektive könshormoner. Koncentrationen av fritt eller biologiskt aktivt hormon är oförändrad. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensin/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

HRT-behandling förbättrar inte de kognitiva funktionerna. Det finns vissa belegg för en ökad risk för sannolik demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinations-HRT eller enbart östrogen efter 65 års ålder.

Gestagenkomponenten i Klimedix är en aldosteronantagonist med svaga kaliumsparande egenskaper. I de flesta fall förväntas ingen ökad kaliumkoncentration i serum. I en klinisk studie sågs dock en liten men inte signifikant ökning av kaliumnivån i serum under behandling med drospirenon hos en del patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion som samtidigt använde kaliumsparande läkemedel (t.ex. ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister eller NSAID). Rekommendationen är därför att serumkalium kontrolleras under den första behandlingsmånaden hos patienter med nedsatt njurfunktion och kaliumvärden som före behandlingen ligger i övre delen av referensområdet, särskilt vid samtidig användning av kaliumsparande läkemedel (se även avsnitt 4.5).

Kvinnor med högt blodtryck kan få sänkt blodtryck under behandlingen med Klimedix tack vare drospirenonens effekt som aldosteronantagonist (se avsnitt 5.1). Klimedix ska inte användas för behandling av hypertoni. Kvinnor med hypertoni ska behandlas enligt gällande riktlinjer för hypertoni.

Kloasma kan ibland uppträda, särskilt hos kvinnor med kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med tendens till kloasma ska undvika solexponering och ultraviolet strålning under HRT-behandlingen.

Detta läkemedel innehåller 48,52 mg laktos per tablett. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Obs! Förskrivningsinformation för samtidiga läkemedel ska konsulteras för information om eventuella interaktioner.

Effekter av andra läkemedel på Klimedix

Substanser som ökar clearance av könshormoner (minskad effekt på grund av enzyminduktion)

Nedbrytningen av östrogener (och gestagener) kan öka genom samtidig användning av substanser kända för att inducera enzymer som bryter ner läkemedel, särskilt cytokrom P450-enzymen som antikonvulsiva (t.ex. barbiturater, fenytoin, primidon och karbamazepin) och antiinfektiva medel (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin och efavirenz) och möjligen även felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramid och produkter som innehåller naturläkemedlet johannesört (*Hypericum perforatum*).

Kliniskt kan en ökad nedbrytning av östrogener och gestagener leda till minskad effekt och förändrat uterint blödningsmönster.

Enzyminduktion kan ses redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligen inom några veckor. Enzyminduktion kan kvarstå i cirka 4 veckor efter avslutad behandling.

Substanser med varierande effekter på clearance av könshormoner

Vid administrering samtidigt med könshormoner kan kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare, även kombinationer med HCV-hämmare, öka eller minska plasmakoncentrationen av östrogen eller gestagen. Nettoeffekten av dessa förändringar kan i vissa fall vara av klinisk betydelse.

Förskrivningsinformationen för samtidigt HIV/HCV-läkemedel ska därför konsulteras för information om eventuella interaktioner och rekommendationer.

Substanser som minskar clearance av könshormoner (enzymhämmare)

Starka och måttliga CYP3A4-hämmare som azolantimykotika (t.ex. flukonazol, itraconazol, ketokonazol och vorikonazol), verapamil, makrolider (t.ex. klaritromycin och erytromycin), diltiazem och grapefruktjuice kan öka plasmakoncentrationen av gestagen eller östrogen eller båda.

I en studie med multipla doser av en kombination av drospirenon (3 mg/dag)/estradiol (1,5 mg/dag), ökade samtidig administrering av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol i 10 dagar AUC_(0-24 h) för drospirenon 2,30 gånger (90 % CI: 2,08; 2,54). Ingen förändring av estradiol observerades, dock ökade AUC_(0-24 h) för dess mindre potenta metabolit östron 1,39 gånger (90 % CI: 1,27; 1,52).

Effekter av Klimedix på andra läkemedel

In vitro kan drospirenon ge en svag till måttlig hämning av P450-enzymerna CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4.

Baserat på interaktionsstudier *in vitro* på frivilliga kvinnor som använde omeprazol, simvastatin eller midazolam som markörs substrat är någon kliniskt relevant interaktion mellan drospirenon i dosen 3 mg och cytokrom P450-enzymmedierad metabolism av andra läkemedel osannolik.

Samtidig användning av Klimedix och antingen NSAID eller ACE-hämmare/angiotensin II-receptorantagonister ökar sannolikt inte serumkalium. Dock skulle samtidig användning av alla tre typerna av läkemedel kunna orsaka en liten ökning av serumkalium, mer uttalad hos kvinnor med diabetes.

Kvinnor med hypertoni som behandlas med Klimedix och blodtryckssänkande medel kan få en ytterligare sänkning av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

Andra typer av interaktioner

Laboratorietester

Användning av könshormoner kan påverka resultatet av vissa laboratorietester, t.ex. biokemiska parametrar för leverns, sköldkörtelns, binjurarnas och njurarnas funktion, plasmakoncentrationen av (bärrar)proteiner t.ex. könshormonbindande globulin och lipid/lipoproteinfraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligen inom normalintervallet. Drospirenon orsakar en ökning av plasmareninaktiviteten och plasmaaldosteron, inducerat av dess lätta antimineralokortikoida aktivitet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klimedix är inte indicerat för användning under graviditet. Om en kvinna blir gravid under behandling med Klimedix ska behandlingen avbrytas omedelbart. Det saknas kliniska data om exponering för drospirenon under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Resultat från de flesta epidemiologiska studier som

hittills genomförts och som gäller oavsiktlig fetal exponering för kombinationer av östrogener och andra gestagener har inte visat på någon teratogen eller fetotoxisk effekt.

Amning

Klimedix är inte indicerat för användning under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Klimedix har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I tabellen nedan redovisas biverkningar indelade efter organklass enligt MedDRA-systemet. Frekvenserna baseras på data från kliniska prövningar. Biverkningarna noterades i sju kliniska fas III-studier (n=2 424 kvinnor) och bedömdes ha åtminstone ett möjligt orsakssamband med estradiol/drospirenon-tabletter (E2 1 mg/DRSP-dos 0,5 mg, 1 mg, 2 mg eller 3 mg). De vanligaste biverkningarna var bröstsmärtor (>10 %) och under de första behandlingsmånaderna blödning och stänklödning (>10 %). Det oregelbundna blödningsmönstret försvinner vanligen vid fortsatt behandling (se avsnitt 5.1). Blödningsfrekvensen minskar med behandlingstiden.

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (< 1/1 000)
Blodet och lymfsystemet			Anemi
Metabolism och nutrition		Viktökning eller viktnedgång, anorexi, ökad aptit, hyperlipidemi	
Psykiska störningar	Depression, emotionell labilitet, nervositet	Sömnstörningar, ångest, nedsatt libido	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Parestesi, nedsatt koncentrationsförmåga, yrsel	Vertigo
Ögon		Ögonbesvär, synstörningar	
Öron och balansorgan			Tinnitus
Hjärtat		Hjärtklappning	
Blodkärl		Emboli, venös trombos, hypertoni, migrän, tromboflebit, åderbräck	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné	
Magtarmkanalen	Buksamärtor, illamående, utspänd buk	Gastrointestinala störningar, diarré, förstoppning, kräkningar, muntorrhet,	

		flatulens, förändrat smaksinne	
Lever och gallvägar		Onormala leverfunktionsvärden	Kolelitis
Hud och subkutan vävnad		Hudbesvär, akne, alopeci, klåda, utslag, hirsutism, hårproblem	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Värk i armar och ben, ryggvärk, artragi, muskelkramper	Myalgi
Njurar och urinvägar		Urinvägsbesvär, urinvägsinfektion	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Benign bröstneoplasi, bröstförstoring, tillväxt av uterusmyom, benign neoplasi i cervix, menstruationsrubbnings, vaginal flytning	Bröstcancer, endometriehyperplasi, benign uterusneoplasi, fibrocystisk förändring i brösten, uterusbesvär, ovariebesvär, cervixbesvär, underlivssmärter, vulvovaginala besvär, vaginal kandidos, vaginit, vaginal torrhet	Salpingit, galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni, lokalt ödem	Generellt ödem, bröstsmärter, sjukdomskänsla, ökad svettning	Frossa

Den mest lämpade MedDRA-termen används för att beskriva en viss reaktion och dess synonymer samt relaterade sjukdomstillstånd.

Ytterligare information om särskilda patientgrupper

Följande biverkningar klassificerade av prövaren som med åtminstone ett möjligt samband med behandling med estradiol/drospirenon-tabletter noterades hos kvinnor med hypertoni i två kliniska studier.

Metabolism och nutrition

Hyperkalemi

Hjärtat

Hjärtsvikt, förmaksfladder, förlängt QT-intervall, kardiomegali

Undersökningar

Ökad aldosteronkoncentration i blodet

Följande biverkningar har rapporterats i samband med HRT-produkter: Erythema nodosum, erythema multiforme, kloasma och hemorragisk dermatit.

Risk för bröstcancer

En upp till dubbelt så hög risk för bröstcancer har rapporterats hos kvinnor som tar en kombination av östrogen och gestagen i mer än 5 år.

Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen. Risken är avhängig behandlingstiden (se avsnitt 4.4).

Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan.

Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier – beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens under 5 år per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT (50-54 år) ^a	Risikkvot	Antal extra fall per 1 000 HRT-användare efter 5 år
HRT med enbart östrogen			
50	9-13,3	1,2	2,7
Kombination östrogen-gestagen			
50	9-13,3	1,6	8,0

^a Hämtat från incidenstal i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²).

Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder varierar även antalet extra bröstcancerfall proportionellt.

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens under 10 år per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT (50-59 år) [*]	Risikkvot	Antal extra fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år
HRT med enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombination östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

^{*}Hämtat från incidenstal i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder varierar även antalet extra bröstcancerfall proportionellt.

WHI-studierna (USA) - adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placeboarmen under 5 år	Risikkvot och 95 % CI	Antal extra fall under 5 år per 1 000 HRT-användare (95 % CI)
Enbart CEE-östrogen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) ^a
CEE + MPA östrogen och gestagen^b			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

^a WHI-studien på kvinnor utan livmoder, vilken inte visade på någon ökad risk för bröstcancer.

^b När analysen begränsades till kvinnor som inte hade använt HRT före studien sågs ingen ökad risk under de första 5 behandlingsåren. Efter 5 år var risken högre än hos icke-användare.

Risk för endometrie cancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometrie-cancer är cirka 5 per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder, som inte använder HRT. HRT med enbart östrogen rekommenderas inte till kvinnor med kvarvarande livmoder eftersom det ökar risken för endometrie-cancer (se avsnitt 4.4). Beroende på östrogenbehandlingens varaktighet och dos varierar den ökade risken för endometrie-cancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1 000 kvinnor i åldern 50 till 65 år.

Genom tillägg av gestagen till östrogenbehandling i minst 12 dagar per cykel kan den ökade risken förhindras. I studien Million Women Study ökade inte risken för endometrie-cancer under 5 års HRT-kombinationsbehandling (sekventiell eller kontinuerlig) (relativ risk 1,0 (0,8-1,2)).

Ovarialcancer

Användning av HRT med enbart östrogen eller en kombination av östrogen-gestagen har satts i samband med en något ökad risk för ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

I en metaanalys av 52 epidemiologiska studier rapporterades en ökad risk för ovarialcancer hos kvinnor som använde HRT jämfört med hos kvinnor som aldrig använt HRT (relativ risk 1,43; 95 % CI 1,31-1,56). Detta innebär cirka 1 extra fall per 2 000 kvinnor i åldern 50 till 54 år som använder HRT i 5 år. Hos kvinnor i åldern 50 till 54 år som inte använder HRT kommer cirka 2 kvinnor av 2 000 att diagnostiseras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboemboli

HRT har samband med en 1,3-3 gånger högre relativ risk för venös tromboemboli (VTE), dvs. djup ventrombos och lungemboli. En sådan biverkning uppträder med större sannolikhet under det första året med HRT (se avsnitt 4.4). Resultatet av WHI-studierna presenteras nedan:

WHI-studierna - adderad risk för VTE under 5 års användning			
Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placeboarmen, under 5 år	Risikkvot och 95 % CI	Extra fall per 1 000 HRT-användare
		Enbart östrogen, oralt^a	
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
		Kombinerat östrogen-gestagen, oralt	
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

^aStudie av kvinnor utan livmoder.

Risk för kranskärslsjukdom

Risken för kranskärslsjukdom är något högre hos kvinnor över 60 år som använder HRT med en kombination av östrogen och gestagen (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

Behandling med östrogen och gestagen i kombination, eller med enbart östrogen, är förbundet med en upp till 1,5 gånger högre relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte förhöjd under HRT.

Den relativa risken påverkas inte av kvinnans ålder eller behandlingens längd, men eftersom risken vid baslinjen är starkt åldersrelaterad ökar den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT med åldern, se avsnitt 4.4.

WHI-studierna i kombination - adderad risk för ischemisk stroke^a under 5 års användning			
Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placeboarmen, under	Risikkvot och 95 % CI	Antal extra fall per 1 000 HRT-användare, under 5 år

	5 år		
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
^a Ingen åtskillnad gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke.			

Andra biverkningar som rapporterats i samband med östrogen/gestagen-behandling

- Gallblåsesjukdom.
- Hud och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura.
- Sannolik demens över 65 år ålder (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I kliniska studier på manliga frivilliga försökspersoner tolererades doser på upp till 100 mg drospirenon väl. Baserat på allmänna erfarenheter av kombinations-p-piller kan möjliga symtom vara illamående och kräkningar samt, hos unga flickor och en del kvinnor, vaginal blödning. Det finns ingen specifik antidot och behandlingen är därför symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av könsorgan, gestagener i kombination med estrogener, fasta kombinationer. ATC-kod: G03FA17

Estradiol

Klimedix innehåller syntetiskt 17-beta-estradiol, som kemiskt och biologiskt är identiskt med endogent humant östradiol. Det kompenserar för den lägre östrogenproduktionen hos menopausala kvinnor och lindrar därmed symtomen under menopaus. Östrogener förhindrar benförlust efter menopaus eller ovariectomi.

Drospirenon

Drospirenon är ett syntetiskt gestagen.

Eftersom östrogener stimulerar endometriets tillväxt kan behandling med enbart östrogen öka risken för endometriehyperplasi och -cancer. Tillägget av gestagen minskar den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos kvinnor med kvarvarande uterus, men eliminerar den inte helt.

Drospirenon har en antagonistisk effekt på aldosteron, vilket kan leda till ökad utsöndring av natrium och vatten och minskad utsöndring av kalium.

I djurstudier har drospirenon inte uppvisat någon östrogen, glukokortikoid eller antiglukokortikoid aktivitet.

Information från kliniska prövningar

Lindring av symtom på östrogenbrist och blödningsmönster

Lindring av menopausala symtom erhöles under de första behandlingsveckorna.

Amenorrhé sågs hos 73 % av kvinnorna under behandlingsmånad 10-12. Genombrottsblödning och/eller stänklödning förekom hos 59 % av kvinnorna under de tre första behandlingsmånaderna och hos 27 % under behandlingsmånad 10-12.

Osteoporosprevention

Östrogenbrist efter menopaus är kopplat till ökad benomsättning och minskad benmassa. Östrogenets effekt på bentätheten är dosberoende. Skyddet tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. När HRT avslutats minskar benmassan i samma takt som hos obehandlade kvinnor.

Belägg från WHI-prövningen och metaanalys av prövningar visar att hormonersättningsbehandling, med enbart östrogen eller i kombination med gestagen – när det ges till i övrigt friska kvinnor – minskar risken för höft-, kot- och andra osteoporosfrakturer. HRT kan eventuellt också förebygga frakturer hos kvinnor med låg bentäthet och/eller befintlig osteoporos, men belägg för detta är begränsade.

Efter 2 års behandling med estradiol/drospirenon-tabletter hade bentätheten (BMD) i höften ökat med 3,96 +/- 3,15 % (medelvärde +/- SD) hos patienter med osteopeni och 2,78 +/- 1,89 % (medelvärde +/- SD) hos patienter utan osteopeni. Procentandelen kvinnor som bibehöll eller förbättrade BMD i höften under behandlingen var 94,4 % hos patienter med osteopeni och 96,4 % hos patienter utan osteopeni. Estradiol/drospirenon-behandling hade även effekt på BMD i ländryggraden. Efter 2 år var ökningen 5,61 +/- 3,34 % (medelvärde +/- SD) hos kvinnor med osteopeni och 4,92 +/- 3,02 % (medelvärde +/- SD) hos kvinnor utan osteopeni. Procentandelen kvinnor som bibehöll eller förbättrade BMD i ländryggraden under behandlingen var 100 % hos patienter med osteopeni och 96,4 % hos patienter utan osteopeni.

Aldosteronantagonism

Drospirenon har en antagonistisk effekt på aldosteron vilket kan leda till sänkt blodtryck hos kvinnor med hypertoni. I en dubbelblind placebokontrollerad prövning fick postmenopausala kvinnor med hypertoni som behandlades med estradiol/drospirenon-tabletter (n=123) under 8 veckor en signifikant minskning av systoliskt/diastoliskt blodtryck (mätt på läkarmottagningen jämfört med baslinjevärdet -12/-9 mmHg, korrigerat för placeboeffekt -3/-4 mmHg; 24 timmars ambulatorisk blodtrycksmätning jämfört med baslinjevärdet -5/-3 mmHg, korrigerat för placeboeffekt -3/-2 mmHg).

Klimedix ska inte användas som hypertoni-behandling. Kvinnor med hypertoni ska behandlas enligt gällande riktlinjer för hypertoni.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Drospirenon

Absorption

Efter oral administrering absorberas drospirenon snabbt och fullständigt. Efter en engångsadministrering uppnås serumnivåer på cirka 21,9 ng/ml ungefär 1 timme efter intaget. Efter upprepad administrering uppnås maximal steady state-koncentration på 35,9 ng/ml efter ungefär 10 dagar. Absolut biotillgänglighet ligger mellan 76 % och 85 %. Samtidigt födointag påverkade inte biotillgängligheten.

Distribution

Efter oral administrering minskar serumkoncentrationen av drospirenon i två faser med en genomsnittlig terminal halveringstid på cirka 35-39 timmar. Drospirenon är bundet till serumalbumin och binder inte till könshormonbindande globulin (SHBG) eller kortikoidbindande globulin (CBG). Endast 3-5 % av den totala läkemedelskoncentrationen i serum är fri steroid. Skenbar distributionsvolym för drospirenon är 3,7-4,2 l/kg.

Metabolism

Drospirenon genomgår en omfattande metabolisering efter oral administrering. Huvudmetaboliterna i plasma är syraformen av drospirenon som bildas genom öppning av laktoringen, samt 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, som bildas genom reduktion och efterföljande sulfatisering. Båda huvudmetaboliterna är farmakologiskt inaktiva. Drospirenon kan också genomgå oxidativ metabolisering katalyserad av CYP3A4.

Eliminering

Metabol clearance för drospirenon i serum är 1,2-1,5 ml/min/kg med en variabilitet mellan individer på cirka 25 %. Endast spår mängder av drospirenon utsöndras i oförändrad form. Drospirenonens metaboliter utsöndras i feces och urin med ett utsöndringsförhållande på cirka 1,2 till 1,4. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter via urin och feces är cirka 40 timmar.

Steady-state och linjäritet

Efter daglig administrering av Klimedix uppnåddes steady-state-koncentrationer av drospirenon efter cirka 10 dagar. Drospirenonkoncentrationen i serum ackumulerades med en faktor på cirka 2 till 3 beroende på kvoten mellan terminal halveringstid och doseringsintervall. Vid steady state fluktuerar de genomsnittliga drospirenonvärdena i serum mellan 14-36 ng/ml efter administrering av Klimedix. Drospirenonens farmakokinetik är dosproportionell i dosintervallet 1 till 4 mg.

Estradiol

Absorption

Efter oral administrering absorberas estradiol snabbt och fullständigt. Under absorption och förstapassage genom levern genomgår estradiol omfattande metabolisering vilket minskar den absoluta biotillgängligheten för östrogen efter oral administrering till cirka 5 % av dosen. Maximal koncentration på cirka 22 pg/ml uppnåddes 6-8 timmar efter en engångsdos av Klimedix. Födointag hade ingen inverkan på biotillgängligheten för estradiol i jämförelse med fasta.

Distribution

Efter oral administrering av Klimedix ses endast gradvis förändrade serumnivåer av estradiol vid ett administreringsintervall på 24 timmar. På grund av å den ena sidan den stora mängden cirkulerande östrogensulfater och glukuronider och å andra sidan det enterohepatiska kretsloppet, är terminal halveringstid för estradiol en sammansatt parameter som är beroende av alla dessa processer och ligger i intervallet 13-20 timmar efter oral administrering.

Estradiol binds icke-specifikt till serumalbumin och specifikt till SHBG. Endast omkring 1-2 % av cirkulerande estradiol föreligger som fri steroid, medan 40-45 % är bundet till SHBG. Skenbar distributionsvolym för estradiol efter en intravenös engångsdos är cirka 1 l/kg.

Metabolism

Estradiol metaboliseras snabbt. Förutom östron och östronsulfat bildas ett stort antal andra metaboliter och konjugat. Östron och östriol är kända farmakologiskt aktiva metaboliter av estradiol. Endast östron uppnår relevanta koncentrationer i plasma. Östron når serumnivåer som är cirka 6 gånger högre än östradiolnivåerna. Serumnivåerna av östronkonjugat är cirka 26 gånger högre än motsvarande koncentrationer av fritt östron.

Eliminering

Metabol clearance ligger omkring 30 ml/min/kg. Estradiols metaboliter utsöndras via urin och galla med en halveringstid på cirka 1 dygn.

Steady-state och linjäritet

Efter daglig administrering av Klimedix uppnåddes steady state-koncentrationer av estradiol efter cirka 5 dagar. Estradiolkoncentrationen i serum når en ungefär 2-faldig ackumulering. Oralt administrerat estradiol inducerar bildandet av SHBG, som påverkar distributionen av serumproteinerna och leder till en ökning av den SHBG-bundna fraktionen och en minskning av den albuminbundna och obundna fraktionen. Detta visar på en icke-linjär farmakokinetik för estradiol efter intag av Klimedix. Vid ett doseringsintervall på 24 timmar fluktuerar genomsnittliga steady state-nivåer av estradiol i serum mellan 20 och 43 pg/ml efter administrering av Klimedix. Estradiols farmakokinetik är dosproportionell vid doser på 1 mg och 2 mg.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken vid en oral engångsdos om 3 mg drospirenon i kombination med 1 mg estradiol undersöktes hos 10 kvinnliga patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B), och hos 10 friska kvinnor, matchade avseende ålder, vikt och rökamnes. Genomsnittlig drospirenonkoncentration i serum över tid var jämförbar i båda grupperna under absorptions-/distributionsfaserna med likartade värden för C_{max} och T_{max} , vilket tyder på att absorptionshastigheten inte påverkas av den nedsatta leverfunktionen. Genomsnittlig terminal halveringstid var cirka 1,8 gånger högre och skenbar oral clearance cirka 50 % lägre hos frivilliga personer med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med hos personer med normal leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på drospirenonens farmakokinetik (givet som 3 mg dagligen i 14 dagar) undersöktes hos kvinnor med normal njurfunktion och med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. När drospirenon nått steady state var drospirenonkoncentrationen i serum i gruppen med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance, CL_{cr} , 50-80 ml/min) jämförbar med koncentrationen i gruppen med normal njurfunktion (CL_{cr} >80 ml/min). Drospirenonkoncentrationen i serum var i genomsnitt 37 % högre i gruppen med måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} , 30-50 ml/min) än i gruppen med normal njurfunktion. Analys av linjär regression för $AUC_{0-24 \text{ tim}}$ för drospirenon i förhållande till kreatininclearance visade på en 3,5-procentig ökning när kreatininclearance minskade med 10 ml/min. Denna ringa ökning förväntas inte vara kliniskt relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier av estradiol och drospirenon har visat förväntade östrogena och gestagena effekter. Det finns inga prekliniska data relevanta för förskrivaren förutom de som redan beskrivs i andra delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Filmdragering:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Lecitin (soja)

Tabletkärna:

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Stärkelse, pregelatiniserad (majs)
Povidon K-25
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 x 28, 3 x 28 filmdragerade tabletter i transparent PVC/PVDC/Al-blistert i kartong med bilagd bipacksedel, samt med förvaringsetui i varje kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.
Gyömroi út 19-21.
1103 Budapest,
Ungern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36399

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05.12.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.09.2020