

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Climara 50 mikrogrammi/24 tunnis transdermaalne plaaster

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga 12,5 cm² plaaster sisaldab 3,8 mg östradiooli (moodustunud 3,9 mg östradioolhemihüdraadist), vabastades 50 mikrogrammi östradiooli 24 tunni jooksul.

INN. *Estradiolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Transdermaalne plaaster.

Ovaalne transdermaalne plaaster poolläbipaistva homogeenise maatriksiga läbipaistval kandjakilel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Östrogeenide puudusest tingitud sümptomite hormoonasendusravi (HAR) postmenopausis naistel, kellel on menopausist möödunud rohkem kui üks aasta.

Osteoporoosi profülaktika postmenopausaalsetel naistel, kellel on kõrge risk luumurdude tekkeks ja kes ei talu või kellele on vastunäidustatud ravi teiste ravimitega, mille näidustuseks on osteoporoosi profülaktika. (Vt ka lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Climara on ainult östrogeenil põhinev plaaster, mis asetatakse nahale kord nädalas.

Postmenopausaalsete sümptomite ravi alustamisel ja jätkamisel tuleb kasutada kõige madalamat efektiivset annust lühima aja jooksul (vt ka lõik 4.4). Menopausaalsete sümptomite ravi tuleb alustada kõige madalama hormoonisisaldusega Climara plaastriga. Kui peetakse vajalikuks, võib kasutada ka kõrgema hormoonisisaldusega plaastrit. Kui ravivastus on saavutatud, tuleb sümptomite leevendamiseks kasutada madalaima efektiivse annusega plaastrit.

Naised, kellel emakas on alles, peavad lisaks Climara'le manustama iga kuu vähemalt 12...14 päeva jooksul progestageeni. Hüsterektomeeritud naistel ei ole progestageeni lisamine raviskeemi soovitatav, välja arvatud juhul, kui neil on eelnevalt diagnoositud endometrioos.

Pidev raviskeem:

Plaaster tuleb paigaldada kord nädalas ning eemaldada kasutatud plaaster 7 päeva pärast. Uue plaastri asetamiseks tuleb valida erinev koht.

Tsükliline raviskeem:

Plaastreid võib kasutada ka tsüklilise skeemi alusel. Kui eelistatakse tsüklilist ravi, tuleb plaaster paigaldada kord nädalas, 3 järjestikusel nädalal, millele järgneb 7-päevane plaastrivaba intervall enne järgmist tsüklit.

- Kuidas Climara kasutamist alustada

Naised, kes ei kasuta östrogeene või kes lähevad üle pidevalt kombineeritud hormoonasendusravilt, võivad Climara kasutamist alustada ükskõik millisel ajal.

Naised, kes lähevad üle pidevalt järjestikuselt hormoonasendusravilt, peavad alustama päeval pärast eelmise raviskeemi lõpetamist.

Patsiendid, kes lähevad üle tsükliliselt hormoonasendusravilt, peavad alustama päeval pärast ravimivaba intervalli.

- Vahelejäanud või kaotatud plaaster

Juhul kui plaaster tuleb enne 7-päevase kasutusperioodi lõppu lahti, võib selle uuesti nahale asetada. Vajadusel võib 7-päevase annustamisintervalli lõpuni jäänud päevadeks asetada nahale uue plaastri.

Juhul kui patsient unustab uue plaastri nahale asetada, peab ta seda tegema niipea, kui see talle meenub. Järgmine plaaster tuleb nahale asetada pärast tavapärasest 7-päevast intervalli.

Kui uut plaastrit mitme päeva jooksul nahale ei asetata, tõuseb läbimurdeveritsuse ja määrimise tõenäosus.

Manustamisviis

Pärast kaitsekile eemaldamist Climara plaastri adhesiivselt pinnalt tuleb see asetada kuivale ja puhtale nahale kehatalvel või tuharatel. Climara plaastrit ei tohi asetada rindadele. Manustamiskohta tuleb vahetada nii, et kahel järjestikusel nädalal ei asetataks plaastrit samale kohale. Piirkond, kuhu plaaster asetatakse, ei tohi olla rasune, katki ega ärritatud. Taljeapiirkonda tuleks vältida, kuna kitsas riietus võib plaastri lahti hõõruda.

Plaaster tuleb nahale asetada kohe pärast pakendi avamist ja kaitsekile eemaldamist. Plaaster surutakse peopesaga nahale umbes 10 sekundi jooksul, veendudes, et on saavutatud hea kontakt, seda eriti plaastri servadel.

Plaastrit tuleb vahetada kord nädalas. Kui plaaster on asetatud korralikult, võib patsient käia vannis või duši all nagu tavaliselt. Väga kuumade vannide kasutamisel ja saunas käimisel võib plaaster nahalt siiski eemalduda.

Lapsed ja noorukid

Climara ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja noorukitel.

Eakad

Puuduvad andmed annuse kohandamise vajalikkuse kohta eakatel patsientidel. 65-aastased või vanemad naised, vt lõik 4.4.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Climara't ei ole uuritud maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta vt lõik 4.4.

4.3 Vastunäidustused

- Rinnanäärmevähk või selle kahtlus; rinnanäärmevähi esinemine anamneesis.
- Östrogeensõltuvad pahaloomulised kasvaja (nt endomeetriumi vähk) või nende kahtlus.

- Ebaselge põhjusega vereeritus tupest.
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia.
- Varem esinenud või hetkel esinev venoosne trombemboolia (süvaveenitromboos, kopsuarteri trombemboolia).
- Teadaolev trombofiilne häire (nt C-valgu, S-valgu või antitrombiini puudulikkus, vt lõik 4.4).
- Aktiivne või hiljuti esinenud arteriaalne trombemboolia (nt stenokardia, müokardiinfarkt).
- Äge maksahaigus või põetud maksahaigus, kui maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Porfüüria.
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Postmenopausaalsete sümptomite ravimiseks tuleb hormoonasendusravi alustada vaid siis, kui sümptomid halvendavad elukvaliteeti. Kõigil juhtudel tuleb vähemalt kord aastas hoolikalt hinnata kasu ja riski suhet ning jätkata hormoonasendusravi ainult senikaua, kuni sellest saadav kasu ületab riski.

Enneaegse menopausi HAR korral on tõendusmaterjal seonduvate riskide kohta piiratud. Tulenevalt madalast absoluutsest riskist noorematel naistel, võib nendel kasu/riski suhe olla soodsam, kui vanematel naistel.

Arstlik läbivaatus/jälgimine

Enne hormoonasendusravi alustamist või taasalusamist tuleb naiselt võtta täielik isiklik ja perekondlik meditsiiniline anamnees. Arstlik läbivaatus (kaasa arvatud vaagna ja rindade uuring) peab juhinduma meditsiinilisest anamneesist ning vastunäidustustest ja hoiatustest ravimi kasutamisel. Ravi käigus on soovitatav patsiendi perioodiline kontroll, mille sagedus ja uuringute olemus määratakse iga naise puhul individuaalselt. Naisi tuleb nõustada, millistest muutustest oma rindades (vt lõik „Rinnanäärmevähk“) tuleb arsti või õde informeerida. Uuringud, kaasa arvatud mammograafia, tuleb läbi viia kooskõlas kehtivate nõuetega, arvestades konkreetset kliinilist vajadust.

Jälgimist vajavad seisundid

Patsienti tuleb hoolikalt jälgida, kui tal esineb, on varem esinenud ja/või on raseduse ajal või varasema hormoonravi ajal ägestunud ükskõik milline alljärgnevatest seisunditest. Tuleb arvestada, et need seisundid võivad Climara-ravi ajal korduda või ägeneda, eriti:

- leiomüoom (emaka fibroidid) või endometrioos;
- trombemboolsete haiguste riskifaktorite esinemine (vt allpool);
- östrogeensõltuvate kasvujate riskifaktorid, nt rinnanäärmevähk lähisugulastel;
- hüpertensioon;
- maksahaigused (nt maksaadenoom);
- suhkurtõbi vaskulaarse haaratusega või ilma;
- sapikivitõbi;
- migreen või (tugev) peavalu;
- dissemineerunud erütematoosluupus;
- endomeetriumi hüperplaasia anamneesis (vt allpool);
- epilepsia;
- astma;
- otoskleroos;
- pärilik angioödeem.

Põhjused ravi koheseks lõpetamiseks

Ravi tuleb lõpetada vastunäidustuse ilmnemisel ning järgnevate seisundite korral:

- ikterus või maksafunktsiooni näitajate halvenemine;
- märkimisväärne vererõhu tõus;
- migreenitaolise peavalu esmakordne esinemine;
- rasedus.

Endomeetriumi hüperplaasia ja vähk

Pikaajaline monoterapia östrogeenidega tõstab endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi tekkeriski kahjustamata emakaga naistel. Endomeetriumi vähki tekkerisk on ainult östrogeeni kasutavate naiste seas võrreldes mittekasutajatega 2...12 korda suurem, sõltudes ravi kestusest ja östrogeeni annusest (vt lõik 4.8). Ravi lõpetamise järgselt võib kõrgeenenud risk püsida vähemalt 10 aastat.

Naistel, kellel emakas ei ole eemaldatud, vähendab ainult östrogeen HAR-ga seotud liigset riski gestageeni lisamine raviskeemi vähemalt 12 päevaks/28 päevase tsükli kohta, või pidev kombineeritud östrogeen-gestageen ravi.

Suukaudse östradioli annuse >2 mg, konjugeeritud hobuseöstrogeeni >0,625 mg ja plaastrite puhul (>50 mikrogrammi/päevas) ei ole progestageeni lisamisest tingitud endomeetriaalne ohutus tõestatud.

Ravi esimestel kuudel võib esineda läbimurdeveritsust ja määrimist. Kui läbimurdeveritsus või määrimine tekib pärast mõnda aega kestnud ravi või jätkub pärast ravi lõpetamist, tuleb selle põhjuseid uurida. Uuringud võivad sisaldada endomeetriumi biopsiat, et välistada endomeetriumi pahaloomuliste kasvajate olemasolu.

Ainult östrogeeni kasutamine võib põhjustada endometrioosikollete pahaloomulisi muutusi või nende eelset seisundit. Seetõttu tuleb kaaluda progestageenide lisamist östrogeenasendusravile naistel, kellel emakas on eemaldatud endometrioosi tõttu, kui on teada endometrioosikollete jäämine organismi.

Rinnanäärmevähk

Üldise tõendusmaterjali alusel võib eeldada, et östrogeen-gestageen kombineeritud ravi saavatel naistel ja võimalik, et ka ainult östrogeeni sisaldava HAR korral on rinnanäärmevähi tekkerisk suurenenud, see sõltub HAR kasutamise kestusest.

Kombineeritud östrogeen-progestageen ravi

Randomiseeritud, platseeboga kontrollitud *Women's Health Initiative* (WHI) uuring ning epidemioloogilised uuringud on näidanud, et ligikaudu 3 aasta pärast suureneb rinnanäärmevähi risk naistel, kes kasutavad hormoonasendusraviks östrogeeni-progestageeni kombinatsioone (vt lõik 4.8).

Ainult östrogeen ravi

Women's Health Initiative (WHI) uuring ei näidanud rinnanäärmevähi riski suurenemist hüsterektomeeritud naistel, kes saavad hormoonasendusraviks ainult östrogeene. Jälgimisuuringsid on enamasti näidanud väikest rinnanäärmevähi riski suurenemist, mis on oluliselt väiksem östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni saanutel leitud (vt lõik 4.8).

Ülemäärane risk ilmneb pärast mõnda raviaastat, kuid väheneb mõne (kõige rohkem viie) aasta jooksul pärast HARi lõppu ravi alustamise tasemele.

HAR, eriti kombineeritud ravi östrogeeni-progestageeniga, suurendab mammograafiliste kujutiste tihedust, mis võib halvendada rinnanäärmevähi radioloogilist avastamist.

Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb märksa harvem kui rinnanäärmevähki. Ainult östrogeeni sisaldavate hormoonasendusravimite pikaajalist kasutamist (vähemalt 5...10 aastat) on seostatud munasarjavähi tekkeriski väheses tõusuga (vt lõik 4.8). Mõnede uuringute (sh WHI-uuring) põhjal võib eeldada, et kombineeritud HAR pikaajalisel kasutamisel võib risk olla sarnane või veidi väiksem (vt lõik 4.8).

Venoosne trombemboolia

HAR-i seostatakse venoosse trombemboolia (VTE), sh süvaveenide tromboosi või kopsuarteri trombemboolia tekkeriski 1,3...3 kordse suurenemisega. VTE esinemine on tõenäolisem hormoonasendusravi esimesel aastal, kui hiljem (vt lõik 4.8).

Teadaoleva trombofiilse häirega patsientidel on suurenenud risk VTE tekkeks ning HAR võib tõsta seda riski veelgi. Setõttu on neil patsientidel HAR vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

VTE üldteada riskifaktorite hulka kuuluvad: östrogeenide kasutamine, kõrgem iga, ulatuslik lõikus, pikaajaline immobilisatsioon, rasvumine ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$), rasedus/sünnitusjärgne periood, dissemineerunud erütematoosluupus (SLE) ja vähk. Puudub ühtne seisukoht varikoossete veenide võimaliku rolli kohta VTE tekkes.

Nagu kõigi operatsioonijärgsete patsientide puhul, tuleb kaaluda profülaktilistele meetmetele kasutamist vältimaks VTE tekkimist operatsioonijärgselt. Kui pikaajaline liikumatus on tingitud plaanilisest operatsioonist, tuleb 4...6 nädalat enne operatsiooni hormoonasendusravi ajutiselt katkestada. Ravi ei tohi jätkata enne, kui naine on jälle täielikult liikumisvõimeline.

Naistele, kelle anamneesis ei ole VTE-d esinenud, kuid kelle esimese astme sugulasel on esinenud noores eas tromboosi, võib pärast hoolikat nõustamist pakkuda sõeluuringut, selgitades uuringu piiratust (ainult osa trombofiilsetest defektidest avastatakse uuringu käigus). Kui trombofiilne häire avastatakse kas perekondliku tromboosi näol või kui defekt on raskekujuline (nt antitrombiini, S-valgu või C-valgu puudulikkus või kombineeritud defektid), on HAR vastunäidustatud.

Pidevat antikoagulantravi saavatel naistel tuleb enne ravi alustamist hoolikalt kaaluda HAR kasu/riski suhet.

Kui VTE tekib pärast ravi alustamist, tuleb ravimi võtmine lõpetada. Patsientidele tuleb öelda, et nad peavad pöörduma arsti poole kohe, kui ilmnevad potentsiaalse trombemboolia sümptomid (nt jala valulik paistetuse, äkiline valu rinnakorvis, düspnoe).

Südamepõrgarteritõbi (Coronary Artery Disease - CAD)

Randomiseeritud kontrollitud uuringud ei ole näidanud östrogeen-gestageen kombinatsiooni või ainult östrogeeni sisaldava HAR kaitsvat mõju müokardiinfarkti suhtes CAD-iga või ilma CAD-ita naistel.

Kombineeritud östrogeen-progestageen ravi

Östrogeen-gestageen HAR kasutamisel on CAD-i suhteline tekkerisk veidi suurenenud. Kuna CAD-i absoluutne tekkerisk on eest sõltuv, on östrogeeni ja gestageeni kombinatsiooni kasutamisel lisandunud CAD-i juhtude arv tervetel menopausi eas naistel väga väike, kuid see suureneb vanuse tõustes.

Monoteraapia östrogeeniga

Randomiseeritud kontrollitud andmed ei näita CAD-i riski suurenemist eemaldatud emakaga naistel, kes kasutasid raviks ainult östrogeeni.

Isheemiline insult

Östrogeen-gestageeni kombineeritud ravi ja ainult östrogeeni sisaldavat ravi seostatakse isheemilise insuldi tekkeriski kuni 1,5-kordse suurenemisega. Suhteline risk ei muutu sõltuvalt eest ega

menopausi kestusest. Kuna insuldi tekkerisk on eest sõltuv, suureneb HAR kasutavate naiste üldine risk insuldi tekkeks vanuse tõustes (vt lõik 4.8).

Muud seisundid

Östrogeenid võivad põhjustada vedeliku retentsiooni ja seetõttu tuleb südame- või neerufunktsiooni häiretega patsiente hoolikalt jälgida.

Olemasoleva hüpertriglütserideemiaga naisi tuleb östrogeenasendus- või hormoonasendusravi ajal hoolikalt jälgida, sest harvadel juhtudel võib östrogeenraviga kaasneda triglütseriidide plasmakontsentratsiooni suur tõus, mis võib põhjustada pankreatiiti.

Östrogeenid suurendavad türoksiini siduva globuliini (TBG) kontsentratsiooni, mis viib kilpnäärmehormoonide (mõõdetud valguga seotud joodi (PBI) järgi), T4 (mõõdetud kolonn- või radioimmuunanalüüsil) või T3 (mõõdetud radioimmuunanalüüsil) sisalduse tõusule vereringes. T3 resiiniga seondumine väheneb, mis näitab TBG kontsentratsiooni suurenemist. Vaba T4 ja T3 kontsentratsioonid ei muutu. Seerumis võivad suureneda ka teiste siduvate valkude, st kortikoide siduva globuliini (CBG), suguhormoone siduva globuliini (SHBG) kontsentratsioonid, mis põhjustab vastavalt veres ringlevate kortikosteroidide ja suguhormoonide kontsentratsiooni suurenemist. Vaba või bioloogiliselt aktiivse hormooni kontsentratsioon ei muutu. Suureneda võivad teiste plasmavalkude (angiotensinogeeni/reniini substraat, alfa-I-antitrüpsiin, tseruloplasmiin) kontsentratsioonid.

Aeg-ajalt võivad esineda kloasmid, seda eriti naistel, kellel on varem esinenud raseduspigmentlaike. Naised, kellel on kalduvus kloasmi tekkele, peaksid hormoonasendusravi ajal minimeerima päikese- ning ultraviolettkiirguse käes olemist.

HAR ei paranda kognitiivset funktsiooni. On mõningaid tõendeid võimaliku dementsuse suurenenud tekkeriski kohta naistel, kes alustasid pideva kombineeritud või ainult östrogeeni sisaldava HAR-ga pärast 65-ndat eluaastat.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Östrogeenide metabolism võib suureneda ravimeid metaboliseerivaid ensüüme (eriti tsütokroom P450 ensüüme) indutseerivate ainete samaaegsel kasutamisel, nagu seda on antikonvulsandid (nt fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin) ja infektsioonivastased ained (nt rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirens).

Ritonaviir ja nelfinaviir, kuigi tuntud tugevate inhibiitoritena, on kasutamisel koos steroidhormoonidega hoopis indutseerivate omadustega. Naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid võivad indutseerida östrogeenide metabolismi.

Transdermaalne manustamine väldib esmast maksapassaaži, mistõttu ensüümide inhibiitorid mõjutavad transdermaalselt manustatud östrogeene vähem kui suukaudselt manustatavaid hormone.

Kliiniliselt võib östrogeenide ja progestageenide metabolismi suurenemine põhjustada toime nõrgenemist ja muutusi emaka verejooksu profiilis.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Climara ei ole näidustatud kasutamiseks raseduse ajal. Kui patsient rasestub Climara ravikuuri ajal, tuleb ravi kohe katkestada.

Enamik seni tehtud epidemioloogilistest uuringutest östrogeenide mõjust lootele ei näita, et neil esineks teratogeenset või fetotoksilist toimet.

Imetamine

Climara ei ole näidustatud kasutamiseks rinnaga toitmise ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole teada.

4.8 Kõrvaltoimed

Esimeste ravikuude jooksul võib esineda läbimurdeveritsust, määrimist ja rindade tundlikkust või suurenemist. Need nähud on tavaliselt ajutised ja kaovad jätkuva ravi korral. Allolevas tabelis on ära toodud nii kliiniliste uuringute käigus esinenud kui turustamisjärgselt teatatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed pärinevad kolmest III faasi kliinilisest uuringust (n = 611 riskiga naist) ning kaasati tabelisse juhul, kui arvati, et nende seos östradioliraviga (vastavalt 50 µg/päevas või 100 µg/päevas manustatuna transdermaalselt) on vähemalt tõenäoline.

Kõrvaltoimeid võib üldiselt oodata 76 %-l patsientidest. Kliinilistes uuringutes esines >10 %-l patsientidest manustamiskoha reaktsioone ning rindade valulikkust.

Organsüsteemi klass	Kliiniliste uuringute käigus esinenud kõrvaltoimed		Turuletuleku järgselt teatatud kõrvaltoimed
	Sage (≥ 1/100, < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000, < 1/100)	
Üldised häired	Valu	Väsimus, kõrvalekalded laboratoorsetes näitajates ¹ , asteenia ¹ , palavik ¹ , gripilaadne sündroom ¹ , halb enesetunne ¹	
Südame häired ja vaskulaarsed häired		Migreen, südamepekslemine, pindmine flebiit ¹ , hüpertensioon ¹	Tserebraalsed isheemilised häired
Seedetrakti häired	Kõhugaasid, iiveldus	Söögiisu tõus, kõhukinnisus, düspepsia ¹ , kõhulahtisus ¹ , rektaalne häire ¹	Kõhuvalu, kõhupuhitus (abdominaalne distensioon), kolestaatiline ikterus
Immuunsüsteemi häired			Päriliku angioödeemi sümptomite ägenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	Ödeem, kehakaalu tõus	Hüperkolesteroleemia ¹	
Vere ja lümfisüsteemi häired		Purpur ¹	
Lihaskoelet ja sidekoe kahjustused		Liigesehäired, lihaskrambid	

Respiratoorsed häired		Düspnoe ¹ , riniit ¹	
Närvisüsteemi häired	Depressioon, peapööritustunne, närvilisus, letargia, peavalu, suurenenud higistamine, kuumahood	Ärevus, unetus, apaatia, emotsionaalne labiilsus, keskendumisvõime häirumine, paresteesia, libiido muutused, eufooria ¹ , treemor ¹ , agitatsioon ¹	-
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Manustamiskoha sügelus, lööve	Akne, alopeetsia, naha kuivus, rinnanäärme healoomuline kasvaja, rindade suurenemine, rindade hellus, küünte kahjustus ¹ , naha sõlmekesed ¹ , hirsutism ¹	Kontakt-dermatiit, ekseem, rindade valu
Urogenitaalsed häired	Menstruatsiooni-häired, eritis tupest, häbeme/tupe häire	Urineerimissageduse suurenemine/ kusepakitsus, endomeetriumi healoomuline kasvaja, endomeetriumi hüperplaasia, kusepidamatus ¹ , tsüstiit ¹ , uriini värvuse muutus ¹ , hematuria ¹ , emaka häire ¹	Emaka fibroidid
Silma kahjustused		Nägemishäired ¹ , silmade kuivus ¹	

¹Need kõrvaltoimed on esinenud üksikjuhtudel. Lähtudes uuringus osalejate väikesest arvust (n=611), ei saa tulemuste põhjal kindlaks teha, kas need kõrvaltoimed esinevad aeg-ajalt või harva.

Rinnanäärmevähk

Enam kui 5 aastat östrogeen-gestageen kombineeritud ravi saanud naistel on täheldatud rinnanäärmevähi tekkeriski kuni 2-kordset suurenemist. Ainult östrogeen-ravi kasutajatel on igasugune risk oluliselt madalam, kui östrogeen-gestageen kombinatsiooni kasutajatel. Riski tase sõltub kasutamise kestusest (vt lõik 4.4). Suurima randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu (WHI uuring) ja suurima epidemioloogilise uuringu (MWS) tulemused on järgnevad:

Million Women uuring – eeldatav rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5-aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Lisajuhud 1000 HAR-i mittekasutaja kohta 5 aasta jooksul^a	Riskisuhe^b	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95%CI)
Ainult östrogeeni sisaldav HAR			
50...65	9...12	1,2	1...2 (0...3)
Östrogeen-gestageeni kombinatsioon			
50...65	9...12	1,7	6 (5...7)

a lähteväärtuse esinemissagedus arenenud riikides.

b üldine riskisuhe. Riskisuhe ei ole püsiväärtus, vaid suureneb kasutaja pikenedes.

Märkus: kuna rinnanäärmevähi esinemissagedus on EL riikides erinev, muutub proportsionaalselt ka

rinnanäärmevähi lisajuhtude arv.

US WHI uuringud – rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5-aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe & 95%CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95%CI)
CEE ainult östrogeen			
50...79	21	0,8 (0,7...1,0)	-4 (-6...0) ^a
CEE + MPA östrogeen ja gestageen ^b			
50...79	17	1,2 (1,0...1,5)	+4 (0...9)

a WHI uuringus emakata naised, kellel rinnanäärmevähi tekkerisk ei suurenenud.

b ravi esimese 5 aasta jooksul riski suurenemist ei esinenud, kui analüüsiti naisi, kes varem ei olnud HAR-i kasutanud. Pärast 5 aastat oli risk suurem kui mittekasutajatel.

Endomeetriumi vähk

Postmenopausis emakaga naised

Endomeetriumi vähi tekkerisk on ligikaudu 5-l emakaga HAR mittekasutaval naisel 1000-st. Emakaga naistel ainult östrogeeni sisaldava HAR kasutamine ei ole soovitatav, kuna see suurendab endomeetriumi vähi tekkeriski (vt lõik 4.4).

Sõltuvalt ainult östrogeeni sisaldava ravi kestusest ja östrogeeni annusest, varieerub epidemioloogilistes uuringutes endomeetriumi vähi tekkeriski suurenemine vahemikus 5 kuni 55 lisajuhtu iga 1000 naise kohta vanuses 50...65 aastat.

Gestageeni lisamine ainult östrogeeni sisaldavale ravile vähemalt 12 päevaks tsükli jooksul võib ära hoida selle suurenenud riski tekkimist. *Million Women* uuringus ei esinenud kombineeritud HAR (järjestikulisel või pideval) kasutamisel 5 aasta jooksul endomeetriumi vähi tekkeriski suurenemist (RR 1,0 (0,8...1,2)).

Munasarjavähk

Pikaaegset ainult östrogeeni sisaldava ja östrogeeni-gestageeni kombinatsiooni HAR kasutamist on seostatud munasarjavähi riski vähese suurenemisega. *Million Women* uuringus esines 5 aastat kestnud HAR kasutamisel üks lisajuht 2500 kasutaja kohta.

Venoosse trombemboolia tekkerisk

HAR-i seostatakse venoosse trombemboolia (VTE), st süvaveenide tromboosi või kopsuarteri trombemboolia 1,3...3-kordse suhtelise riski suurenemisega. Selliste juhtude esinemissagedus on tõenäolisem HAR kasutamise esimesel aastal (vt lõik 4.4). WHI uuringu tulemused on esitatud allpool.

WHI uuringud – VTE lisarisk pärast 5-aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe & 95%CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta
Ainult suukaudne östrogeen ^a			
50...59	7	1,2 (0,6...2,4)	1 (-3...10)
Suukaudne östrogeen-gestageeni kombinatsioon			
50...59	4	2,3 (1,2...4,3)	5 (1...13)

a Uuring emakata naistel.

Südame koronaarhaiguse tekkerisk

Südame koronaarhaiguse risk on vähesel määral suurenenud kombineeritud östrogeen-gestageen HAR kasutajatel vanuses üle 60 eluaasta (vt lõik 4.4).

Isheemilise insuldi tekkerisk

Ainult östrogeeni sisaldava ja östrogeen-gestageenravi kasutamist on seostatud isheemilise insuldi suhtelise riski 1,5-kordse suurenemisega. Hemorraagilise insuldi risk HAR kasutamise ajal ei suurene.

Suhteline risk ei sõltu vanusest ega kasutamise kestusest, kuid kuna riski lähteväärtus on vanusest sõltuv, suureneb HAR kasutavatel naistel üldine insuldi risk vanuse tõustes (vt lõik 4.4).

WHI kombineeritud uuringud – isheemilise insuldi lisarisk^a pärast 5-aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe & 95%CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta
50...59	8	1,3 (1,1...1,6)	3 (1...5)

^a isheemilist ja hemorraagilist insulti ei eristatud.

Teised kõrvaltoimed, mida seostatakse östrogeen/progestageen-raviga:

- sapipõie haigused;
- naha ja nahaaluskoe kahjustused: kloasid, mitmekujuline erüteem, nodoosne erüteem, vaskulaarne purpur;
- võimalik dementsus üle 65-aastastel naistel (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Transdermaalse manustamisviisi puhul on üleannustamine ebatõenäoline. Mõnel naisel võib esineda iiveldust, oksendamist ning vereeritust. Spetsiifiline antidoot puudub ning ravi peaks olema sümptomaatiline. Plaaster (plaastrid) tuleb eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: looduslikud ja poolsünteetilised östrogeenid
ATC-kood. G03CA03

Climara sisaldab sünteetilist 17β-östradiooli, mis on keemiliselt ja bioloogiliselt identne inimese endogeense östradiooliga. See kompenseerib östrogeenide sekretsiooni vähenemist menopausi ajal ning leevendab menopausi sümptomeid. Östrogeenid takistavad luumassi vähenemist postmenopausis või ovariektoomia korral.

- Östrogeenpuudulikkusest tingitud sümptomite leevendamine

Menopausi sümptomite taandumine saavutatakse esimestel ravinädalatel.

- Osteoporoosi ennetamine

Östrogeenivaegust menopausis seostatakse luuresorptsiooni suurenemise ja luumassi vähenemisega. Östrogeeni toime luu mineraalsele tihedusele sõltub annusest. Kaitsev toime püsib kogu ravi vältel. Pärast hormoonasendusravi lõpetamist väheneb luumass samasuguse kiirusega kui hormoonasendusravi mittesaanud naistel.

WHI uuringu ja uuringute metaanalüüside tulemused näitavad, et hormoonasendusravi kasutamine üksi või kombinatsioonis progestageeniga, manustatuna peamiselt tervetele naistele, vähendab

puusaluu, lülisamba ja teiste osteoporoosist tingitud luumurdude riski. HAR võib vältida luumurde ka väikese luutihedusega ja/või diagnoositud osteoporoosiga naistel, kuid tõendid selle kohta on piiratud.

Climara'ga on läbi viidud osteoporoosi ennetamise uurimiseks kaks kliinilist uuringut (üks USA-s ja teine Euroopas).

Pärast kaheaastast ravi suurenes patsientide selgroo nimmepiirkonna mineraalne tihedus (*bone mineral density*, BMD) Euroopas läbi viidud uuringus 6,91% (95% CI 4,90...8,91) ja USA-s läbi viidud uuringus 4,09% (95% CI 2,01...6,17). USA-s läbi viidud uuringus hinnati ka ravivastust. Naiste protsent, kellel selgroo nimmepiirkonna BMD jäi ravi ajal samaks või suurenes, oli 94%. Climara avaldas toimet ka reieluu kaela BMD-le. Pärast kaheaastast ravi suurenes patsientide reieluu kaela BMD Euroopas läbi viidud uuringus 5,73% (95% CI 4,25...7,21) ja USA-s läbi viidud uuringus 1,61% (95% CI 0,09...3,13). USA-s läbi viidud uuringus hinnati ka ravivastust. Naiste protsent, kellel reieluu kaela BMD jäi ravi ajal samaks või suurenes, oli 78%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast Climara plaastri asetamist nahale vabaneb östradiooli pidevalt ning see transporditakse läbi naha saavutades 7-päevase ravi jooksul püsiva ringleva östradiooli taseme (vt joonis 1).

Transdermaalse manustamise järgselt on östradiooli süsteemne biosaadavus ligikaudu 20 korda kõrgem kui pärast suukaudset manustamist. Erinevus tuleneb esmase maksapassaaži puudumisest transdermaalse manustamisviisi puhul. Östradiooli peamised farmakokineetilised parameetrid on esitatud järgnevas tabelis:

Transdermaalne süsteem	Päevane vabanemise tase, mg/päevas	Manustamis-koht	$AUC(0-t_{last})$ ngxh/ml / nmolxh/l	C_{max} pg/ml / pmol/l	C_{avg} pg/ml / pmol/l	t_{max} h	C_{min} pg/ml / pmol/l
Climara 50	0,050	Kõht	5,44 / 20	55 / 202	35 / 129	26	30 / 110

Jaotumine

Eksogeensete östrogenide jaotumine sarnaneb endogeensete östrogenide jaotumisega. Östradiooli näiline jaotusruumala pärast ühekordset intravenoosset manustamist on ligikaudu 1 l/kg. Veres ringlevad östrogenid on suuresti seotud seerumi proteiinidega. Ligikaudu 61% östradioolist on mittespetsiifiliselt seotud seerumi albumiiniga ja ligikaudu 37% on spetsiifiliselt seotud suguhormoone siduva globuliiniga (SHBG).

Biotransformatsioon

Pärast transdermaalset manustamist jääb östradiooli metabolism östrooniks ja konjugaatideks füsioloogilistesse piiridesse, nagu see esineb varases follikulaarfaasis reproduktiivses elueas; östradiool/östroon suhe on ligikaudu 1. Välditakse ebafüsioloogiliselt kõrget östrooni kontsentratsiooni (östradiool/östroon suhe 0,1), nagu see esineb peroraalse östrogen-asendusravi korral intensiivse esmase maksapassaaži tõttu.

Transdermaalselt manustatud östradiooli ja endogeensete hormoonide biotransformatsioon on identne: östradiool metaboliseerub peamiselt maksas, aga ka ekstrahepaatiliselt (näiteks soolestikus, neerudes, skeletilihastes ja märklaud-organites). Nende protsesside tulemusena tekivad östroon, östriool, katehhoolöstrogenid ning nende ühendite sulfaat- ja glükuroniidkonjugaadid, mis kõik on toimealt vähem östrogeneensed või isegi mitteöstrogeneensed.

Eritumine

Östradioli seerumi kogukliirens pärast ühekordset intravenoosset manustamist on kõrge varieeruvusega, vahemikus umbes 10...30 ml/min/kg. Östradiol ja selle metaboliidid erituvad sapiga ja läbivad enterohepaatilise tsirkulatsiooni. Lõpuks erituvad östradiol ja selle metaboliidid põhiliselt sulfaatide ja glükuroniididena uriiniga.

Püsiv plasmakontsentratsioon

Pikaajalisel manustamisel kord nädalas ei ole täheldatud östradioli ega östrooni kumuleerumist. Mõlema ühendi seerumi püsiväärtused jäävad samale tasemele võrreldes ühekordsel manustamisel saavutatuga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Östradioli toksilisuse profiil on hästi tuntud. Puuduvad prekliinilised lisaandmed, mida tuleks ravimi väljakirjutamisel arvestada ning mida ei ole juba käsitletud ravimi omaduste kokkuvõtte eelnevates lõikudes.

Nahaärrituse uuringutel põhjustas Climara plaaster kerget nahaärritust, mida seostatakse mehhaanilise traumaga plaastri eemaldamisel. Nahka sensibiliseerivat toimet ei ole Climara'l täheldatud.

Climara plaastri komponentide (adhesiivne maatriks, tagus ja kaitsekile) uuringud ei näidanud mingit riski seoses Climara plaastri kasutamisega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Isooktüülakrülaad/akrüülamiid/vinüülatsetaat-kopolümeer, etüüloleaat, isopropüülmüristaat, glütseroolmonolauraat polüestrist kaitsekilel, kaitstud polüetüleenist pealiskilega.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iga plaaster on pakendatud multilamineeritud pakendisse, mis sisaldab niiskust imavat ainet. Pakend koosneb polüester/alumiinium/akrülonitriil metüülakrülaad kopolümeerist (BAREX210). Niiskust imavaks aineks on naatriumaluminosilikaat.

Pakend sisaldab 4 või 12 plaastrit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pärast kasutamist sisaldab plaaster arvestatavas koguses östradioli, mis võib vesikeskkonda sattudes omada kahjulikku mõju. Seetõttu tuleb kasutatud plaaster hoolikalt hävitada. Iga kasutatud või mittekasutatud plaaster tuleb pooleks murda, adhesiivsed pinnad omavahel kokku suruda ning visata

ära koos tahkete jäätmetega. Kasutatud plaastreid ei tohi tualetist veega all lasta ega asetada vedeljäätmete hulka.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

160197

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.06.2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.06.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2013