

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Noresmea 1 mg/0,5 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje:

1 mg estradiolu (jako hemihydrát estradiolu) a 0,5 mg norethisteron-acetátu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 56,7 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 6 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Hormonální substituční terapie (HST) symptomů z nedostatku estrogenů u žen po menopauze, více než 1 rok od poslední menstruace.
- Prevence osteoporózy u žen po menopauze s vysokým rizikem budoucích fraktur, které netolerují nebo mají kontraindikovanou léčbu jinými léčivými přípravky určenými pro prevenci osteoporózy.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Noresmea je kontinuální kombinovaný substituční hormonální přípravek určený pro ženy s intaktní dělohou.

Perorálně se užívá jedna tableta denně bez přerušení, nejlépe ve stejnou denní dobu.

Pro zahájení a v průběhu léčby postmenopauzálních symptomů by měla být použita nejnižší možná účinná dávka po co možná nejkratší dobu (viz bod 4.4).

Jestliže po 3 měsících léčby nedochází k uspokojivému zlepšení symptomů, je možné přejít na kombinovaný přípravek obsahující vyšší dávku.

U žen bez menstruace, které hormonální substituční terapii neužívají, nebo u žen při převodu z jiného kontinuálního kombinovaného přípravku HST lze začít s léčbou přípravkem Noresmea kterýkoli den.

U žen, které přecházejí ze sekvenční hormonální substituční terapie, by léčba měla začít, jakmile skončí krvácení způsobené vysazením léčby.

Zapomene-li pacientka užít tabletu, měla by ji užít co nejdříve, jakmile je to možné v průběhu následujících 12 hodin. Pokud uplynulo více než 12 hodin, nepoužitá tableta by měla být znehodnocena. Zapomenutí dávky může zvýšit pravděpodobnost výskytu krvácení a špinění.

#### Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

- Známý, v anamnéze uváděný nebo suspektní karcinom prsu
- Známá, v anamnéze uváděná nebo suspektní, estrogeně podmíněná maligní neoplazie (např. karcinom endometria)
- Nediagnostikované genitální krvácení
- Neléčená hyperplazie endometria
- Nedávné nebo aktivní venózní tromboembolické onemocnění (trombóza hlubokých žil, plicní embolie)
- Známé trombofilní poruchy (např. nedostatek proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu viz bod 4.4)
- Aktivní nebo dříve prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu)
- Akutní onemocnění jater nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se jaterní testy nevrátily k normálu
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Porfyrie

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Léčba hormonální substituční terapií by měla být zahájena pouze pokud postmenopauzální symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. V každém případě by mělo být minimálně jednou ročně provedeno pečlivé posouzení rizik a přínosů a podávání přípravků HST by mělo pokračovat jen pokud přínos převažuje nad riziky.

Důkazy týkající se rizika spojeného s léčbou předčasné menopauzy pomocí hormonální substituční terapie jsou omezené. Avšak vzhledem k nízké míře absolutního rizika u mladších žen může být poměr přínosů a rizika u těchto žen příznivější než u starších žen.

#### Lékařské vyšetření/kontrolní vyšetření

Před zahájením nebo obnovením hormonální substituční terapie je třeba zjistit kompletní osobní a rodinnou anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) by mělo vzít v úvahu zjištěné údaje, kontraindikace použití tohoto přípravku a upozornění. V průběhu léčby se doporučují pravidelné prohlídky, jejichž četnost a charakter je pro jednotlivé pacientky individuální. Ženy je nutno seznámit s tím, jaké změny prsů by měly oznámit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz níže „Karcinom prsu“). Vyšetření, včetně příslušných zobrazovacích metod jako například mamografie, by měla být prováděna v souladu se současnou běžnou screeningovou praxí a modifikována na základě individuálních klinických potřeb pacientky.

#### Stavy vyžadující dohled

Je-li pacientka postižena dále uvedenými stavy, nebo jestliže se u ní takové stavy vyskytly již dříve a/nebo se zhoršily během těhotenství nebo při předchozí hormonální léčbě, měla by být pod přísným

dohledem. Je nutné vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou během léčby přípravkem Noresmea projevit znovu nebo se mohou zhoršit.

Jedná se především o následující stavy:

- Leiomyomy (děložní fibroidy) nebo endometrióza
- Rizikové faktory pro tromboembolické poruchy (viz dále)
- Rizikové faktory nádorů podmíněných estrogeny, např. dědičnost karcinomu prsu z první linie
- Hypertenze
- Jaterní poruchy (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s nebo bez poškození cév
- Cholelithiáza
- Migréna nebo (těžké) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- V anamnéze uváděná hyperplazie endometria (viz dále)
- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza

#### Důvody okamžitého vysazení léčby

Léčbu je třeba přerušit, jsou-li zjištěny kontraindikace a v případě dále uvedených stavů:

- žloutenka nebo zhoršení funkce jater
- signifikantní zvýšení krevního tlaku
- nový výskyt bolestí hlavy typu migrén
- těhotenství.

#### Hyperplazie a karcinom endometria

U žen s intaktní dělohou, se riziko hyperplazie a karcinomu endometria zvyšuje, jsou-li po delší dobu podávány samotné estrogeny. Hlášené zvýšení rizika karcinomu endometria u pacientek užívajících samotné estrogeny je 2 až 12ti násobně vyšší ve srovnání s ženami, které HST neužívají, a to v závislosti na délce léčby a dávce estrogenu (viz bod 4.8). Po ukončení léčby může zvýšené riziko přetrvávat po dobu více než deseti let.

Cyklické přidání progestagenu po dobu nejméně 12 dní v měsíci / 28 denní cyklus, nebo kontinuální kombinovaná estrogen-progestagenová léčba u žen, jimž nebyla odstraněna děloha, zabraňuje tomuto nadměrnému riziku spojenému s hormonální substituční léčbou samotným estrogenem.

V prvních měsících léčby může docházet ke krvácení a špinění. Pokud krvácení nebo špinění trvá déle než jen několik prvních měsíců léčby, projeví se po určité době léčby nebo pokračuje i po vysazení léčby, je třeba zjistit jeho důvod. Vyšetření může zahrnovat i endometriální biopsii, aby byla vyloučena endometriální maligní neoplazie.

#### Karcinom prsu

Celkové údaje prokazují zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen nebo hormonální substituční léčbu samotným estrogenem. Toto riziko je závislé na délce léčby HST.

#### Kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem

Randomizovaná placebem kontrolovaná studie (Women's Health Initiative study (WHI)) a metaanalýza prospektivních epidemiologických studií shodně uvádějí zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HST. Zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu se projeví po přibližně 3 (1 - 4) letech léčby (viz bod 4.8).

#### Monoterapie estrogenem

Studie WHI neuvádí zvýšené riziko karcinomu prsu u žen po hysterektomii užívajících HST samotným estrogenem. Observační studie zaznamenaly ve většině případů mírně zvýšené riziko

diagnostikovaného karcinomu prsu, které je nižší než riziko u pacientek podstupujících kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem (viz bod 4.8).

Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HST. Pokud byla HST užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

Přípravky HST, zvláště přípravky kombinované estrogen-progestagenové léčby, zvyšovaly denzitu mamografických nálezů, což může nepříznivě ovlivnit radiologické stanovení karcinomu prsu.

#### Karcinom ovarii

Rakovina vaječníků je mnohem vzácnější než rakovina prsu. Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko rakoviny vaječníků u žen, které užívají HST obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HST může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

#### Venózní tromboembolické onemocnění

Hormonální substituční terapie je spojena s 1,3 až 3krát vyšším rizikem vzniku venózního tromboembolického onemocnění jako je například hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie. Pravděpodobnost výskytu takových případů je vyšší v prvním roce podávání HST než později (viz bod 4.8).

Pacientky, u nichž jsou známy trombofilní stavy, jsou vystaveny zvýšenému riziku venózního tromboembolického onemocnění a hormonální substituční terapie může uvedené riziko zvyšovat. U těchto pacientek je proto HST kontraindikována (viz bod 4.3).

Obecně uznávanými rizikovými faktory venózního tromboembolického onemocnění jsou užívání estrogenů, vyšší věk, velký chirurgický zákrok, dlouhodobá imobilizace, obezita ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a onkologická onemocnění. O možné úloze výskytu křečových žil při venózním tromboembolickém onemocnění nepanuje jednotný názor.

Stejně jako u všech pacientek po operaci je třeba zvážit profylaktická opatření zabráňující vzniku pooperačního venózního tromboembolického onemocnění. Jestliže po plánovaném chirurgickém zákroku následuje dlouhodobá imobilizace, je doporučeno dočasné vysazení hormonální substituční terapie, a to 4 až 6 týdnů před operací. Léčbu HST není vhodné znovu nasadit, dokud není pacientka zcela pohyblivá.

Ženám, které v osobní anamnéze venózní tromboembolické onemocnění nemají, avšak trombóza se vyskytla v mladším věku u jejich příbuzných prvního stupně, je možno nabídnout screening. Je však nutno pečlivě zvážit omezení screeningu, protože jím mohou být identifikovány pouze některé trombofilní defekty.

Je-li identifikován trombofilní defekt, kdy je vyloučena trombóza u členů rodiny, nebo pokud je tento defekt závažný (např. nedostatek antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C či se jedná o kombinaci defektů), je HST kontraindikována.

Ženy, jimž je již podávána chronická antikoagulační léčba, vyžadují pečlivé zvážení poměru přínosu a rizika při používání HST.

Vznikne-li venózní tromboembolické onemocnění po zahájení léčby, je třeba léčbu přerušit. Pacientky je nutné informovat, aby se okamžitě obrátily na svého lékaře v případě, že si povšimnou možného příznaku tromboembolického onemocnění (např. bolestivý otok nohy, náhlá bolest na prsou, dušnost).

#### Onemocnění koronárních artérií (CAD)

Z randomizovaných kontrolovaných studií nevyplyvá důkaz o ochraně proti infarktu myokardu u žen s existující CAD či bez ní, jež užívaly kombinovanou estrogen-progestagenovou léčbu či léčbu samotnými estrogenovými přípravky.

Relativní riziko CAD během užívání kombinované estrogen-progestagenové HST je lehce zvýšeno. Vzhledem k tomu, že absolutní výchozí riziko CAD je silně závislé na věku, je počet dodatečných případů CAD, které jsou důsledkem estrogen-progestagenové léčby, u zdravých žen blížících se menopauze velmi nízký, avšak bude se zvyšovat s přibývajícím věkem.

#### Ischemická cévní mozková příhoda

Kombinovaná estrogen-progestagenová léčba i léčba samotnými estrogeny je spojena s 1,5násobným zvýšením rizika ischemické cévní mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem či s dobou, která uplynula od menopauzy. Avšak vzhledem k tomu, že výchozí riziko cévní mozkové příhody je silně závislé na věku, bude se celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HST zvyšovat s věkem (viz bod 4.8).

#### Hepatitida C

V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuvirem, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Kromě toho bylo také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem pozorováno zvýšení ALT, a to zejména u žen užívajících přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC. Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem. Viz bod 4.5.

#### Další stavy

Estrogeny mohou způsobit retenci tekutin, a proto by pacientky se srdeční nebo ledvinovou dysfunkcí měly být pečlivě sledovány.

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Ženy, u nichž byla zaznamenána předchozí hypertriglyceridémie, by měly být během estrogenové nebo hormonální substituční terapie pečlivě sledovány, protože při aplikaci estrogenové terapie byly u takových pacientek zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení triglyceridů v plazmě, které vedly k pankreatitidě.

Estrogeny zvyšují hladinu globulinu vázajícího hormony štítné žlázy (TBG), což má za následek zvýšení celkového objemu tyroidních hormonů v krevním oběhu, který je měřen jako jód vázaný na bílkoviny v séru (PBI), hladin T4 (stanovenými sloupcovou metodou či radioimunoanalýzou) nebo hladin T3 (stanovenými radioimunoanalýzou). Vazebný poměr T3 je nižší, neboť odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a T3 zůstávají nezměněné. Může být zvýšena hladina dalších vazebných bílkovin v séru, tj. globulinu vázícího kortikoidní hormony (CBG), globulinu vázícího pohlavní hormony, což vede ke zvýšení hladiny kortikosteroidů, resp. pohlavních hormonů v krevním oběhu. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů zůstávají beze změny. Hladina dalších plazmatických bílkovin může být zvýšena (substrát angiotensinogen/renin, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

Užívání HST nezlepšuje kognitivní funkce. Existuje však určitý důkaz o zvyšujícím se riziku pravděpodobné demence u žen, které začaly s léčbou kontinuálními kombinovanými přípravky či pouze estrogenovými přípravky po 65. roku života.

Přípravek Noresmea obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Při souběžném užívání látek, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů metabolizujících léky, zejména cytochromu P450, jako jsou antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a antiinfektiva (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz), může dojít ke zvýšení metabolismu estrogenů a progestagenů.

Ritonavir, telaprevir a nelfinavir, ačkoli je o nich známo že působí jako silné inhibitory, pokud jsou užívány spolu se steroidními hormony, vykazují naopak indukující vlastnosti. Bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a progestagenů.

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést ke sníženému účinku a změnám profilu děložního krvácení.

Léčivé přípravky, jež inhibují aktivitu jaterních mikrosomálních enzymů metabolizujících léky, např. ketokonazol, mohou zvyšovat hladinu léčivých látek přípravku Noresmea v krevní plasmě.

Současné podávání cyklosporinu a estradiol/norethisteron acetátu může způsobit zvýšení hladin cyklosporinu, kreatininu a transamináz v krevní plasmě v důsledku sníženého metabolismu cyklosporinu v játrech.

##### Další interakce

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuvirem, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinasobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem (viz bod 4.4).

##### Vliv HST s estrogény na jiné léčivé přípravky

Bylo prokázáno, že hormonální kontraceptiva obsahující estrogeny významně snižují plazmatické koncentrace lamotriginu při současném podávání v důsledku indukce glukuronidace lamotriginu. To může snížit kontrolu epileptických záchvatů. Ačkoli potenciální interakce mezi hormonální substituční léčbou a lamotriginem nebyla studována, předpokládá se, že existuje podobná interakce, která může vést ke snížení kontroly epileptických záchvatů u žen užívajících oba léčivé přípravky současně.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Přípravek Noresmea není během těhotenství indikován.

Dojde-li během užívání přípravku Noresmea k otěhotnění, měla by být léčba okamžitě ukončena.

Z klinického hlediska údaje o omezeném počtu exponovaných těhotných žen neukazují žádné nežádoucí účinky norethisteronu na plod. Při podávání vyšších dávek přípravků perorální antikoncepce a hormonální substituční terapie, než je běžné, byla zjištěna maskulinizace plodů ženského pohlaví. Výsledky většiny epidemiologických studií, které souvisejí s neúmyslnou expozicí plodů kombinací estrogenů a progestagenů, nenaznačují teratogenní ani fetotoxický účinek.

#### Kojení

Přípravek Noresmea není během kojení indikován.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Noresmea nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### 4.8 Nežádoucí účinky

#### Klinické zkušenosti:

Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky zaznamenanými při klinických studiích s estradiol/norethisteron acetátem bylo vaginální krvácení a bolest/citlivost prsů, jež byly zjištěny přibližně u 10 % až 20 % pacientek. Vaginální krvácení se obvykle projevilo v počátečních měsících léčby. Bolest prsů obvykle po několika měsících léčby zmizela. Všechny nežádoucí účinky zjištěné v randomizovaných klinických studiích, kdy byl ve skupině pacientek, jimž byl podáván estradiol/norethisteron acetátem, ve srovnání se skupinou užívající placebo zjištěn jejich vyšší výskyt a kde může celkový závěr pravděpodobně souviset s léčbou, jsou uvedeny v následující tabulce.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté ≥ 1/10</b>	<b>Časté ≥ 1/100 až &lt;1/10</b>	<b>Méně časté ≥ 1/1 000 až &lt;1/100</b>	<b>Vzácné ≥ 1/10 000 až &lt;1/1 000</b>
<b>Infekce a infestace</b>		genitální kandidóza nebo vaginitida, rovněž viz „Poruchy reprodukčního systému a prsu“		
<b>Poruchy imunitního systému</b>			přecitlivělost, rovněž viz „Poruchy kůže a podkožní tkáně“	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		retence tekutin, rovněž viz „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“		
<b>Psychiatrické poruchy</b>		deprese, nebo zhoršení deprese	nervozita	
<b>Poruchy nervového systému</b>		bolest hlavy, migréna nebo zhoršená migréna		
<b>Cévní poruchy</b>			povrchová tromboflebitida	hluboké žilní tromboembolické onemocnění, plicní embolie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		nauzea	bolest břicha, břišní distenze	

			nebo břišní diskomfort, flatulence nebo nadýmání	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			alopecie, hirsutismus nebo akné, pruritus nebo kopřivka	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		bolest zad	křeče nohou	
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	bolest nebo citlivost prsou, vaginální hemoragie	edém nebo zvětšení prsů, zhoršení stavu děložních fibroidů nebo opakovaný výskyt děložních fibroidů nebo děložní fibroidy		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		periferní edém	Neúčinnost léku	
<b>Vyšetření</b>		zvýšení tělesné hmotnosti		

#### Zkušenosti z postmarketingového sledování:

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků léku byly spontánně hlášeny i dále uvedené nežádoucí účinky, o nichž panuje názor, že mohou souviset s léčbou estradiol/norethisteron acetátem. Uváděný výskyt těchto spontánních nežádoucích účinků léku je velmi vzácný (< 1/10 000, není známo (z dostupných údajů nelze určit)). Zkušenosti z postmarketingového sledování jsou ovlivněny nedostatečným hlášením nežádoucích účinků léku, a to především nežádoucích účinků běžných a dobře známých. Uváděná četnost proto musí být z tohoto hlediska posuzována:

- Benigní a maligní neoplazie (včetně cyst a polypů): rakovina endometria
- Poruchy imunitního systému: generalizované reakce přecitlivělosti (např. anafylaktická reakce/šok)
- Psychiatrické poruchy: nespavost, úzkosti, snížení nebo zvýšení libida
- Poruchy nervového systému: závratě, cévní mozková příhoda
- Poruchy oka: poruchy vidění
- Srdeční poruchy: infarkt myokardu
- Cévní poruchy: zhoršení hypertenze
- Gastrointestinální poruchy: dyspepsie, zvracení
- Poruchy jater a žlučových cest: onemocnění žlučníku, cholelitiáza, zhoršená cholelitiáza, opakovaná cholelitiáza
- Poruchy kůže a podkožní tkáně: seborea, vyrážka, angioneurotický edém
- Poruchy reprodukčního systému a prsu: hyperplazie endometria, vulvovaginální pruritus
- Vyšetření: snížení tělesné hmotnosti, zvýšení krevního tlaku

Další nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti s podáváním estrogenů/progestagenů:

- poruchy kůže a podkožní tkáně: alopecie, chloasma, multifonní erytém, nodózní erytém, vaskulární purpura.
- pravděpodobná demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4).

#### Riziko karcinomu prsu



U žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HST po dobu delší než 5 let je hlášeno až dvojnásobně zvýšené riziko diagnostikování karcinomu prsu.

U pacientek užívajících samotné estrogeny je zvýšení rizika nižší, než riziko pozorované u kombinované estrogen-progestagenové léčby.

Míra rizika je závislá na délce užívání (viz bod 4.4).

Odhady absolutního rizika založené na výsledcích nejrozsáhlejší randomizované, placebem kontrolované studie (WHI) a nejrozsáhlejší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií jsou prezentovány dále.

### Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií

#### Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Věk při zahájení HST (roky)	Incidence na 1000 žen, které nikdy neužívaly HST, v pětiletém období (50-54 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1000 žen užívajících HST po pětiletém období
<b>HST samotným estrogenem</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinovaná estrogen-progestagenová terapie</b>			
50	13,3	1,6	8,0
* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m <sup>2</sup> ). Pozn: Protože se výchozí incidence karcinomu prsu liší v jednotlivých zemích EU, bude se také počet případů karcinomu prsu navíc proporcionálně měnit.			

#### Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po desetiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Věk při zahájení HST (roky)	Incidence na 1000 žen, které nikdy neužívaly HST, v desetiletém období (50-59 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1000 žen užívajících HST po desetiletém období
<b>HST samotným estrogenem</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinovaná estrogen-progestagenová terapie</b>			
50	26,6	1,8	20,8
* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m <sup>2</sup> ). Pozn: Protože se výchozí incidence karcinomu prsu liší v jednotlivých zemích EU, bude se také počet případů karcinomu prsu navíc proporcionálně měnit.			

#### US WHI studie – dodatečné riziko karcinomu prsu po pěti letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt za 5 let na 1000 žen ve větví užívající placebo	Poměr rizika a 95% CI	Další případy za dobu 5 let na 1000 žen užívajících HST (95%CI)
<b>CEE samotný estrogen</b>			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
<b>CEE+MPA estrogen-progestagen**</b>			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
* WHI studie u žen po hysterektomii a které nevykazovaly zvýšené riziko karcinomu prsu. ** Pokud byla analýza omezena na ženy, které před započítáním studie neužívaly HST, nebylo během			

prvních 5 let léčby zjevné zvýšené riziko. Po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen neužívajících HST.

#### Riziko karcinomu endometria

U žen s intaktní dělohou neužívajících HST je riziko karcinomu endometria cca 5 případů na každých 1000 žen.

U žen s intaktní dělohou není užívání HST na bázi samotných estrogenů doporučeno, neboť to zvyšuje riziko karcinomu endometria (viz bod 4.4).

V závislosti na délce užívání samotných estrogenů a na dávce estrogenů se zvyšuje riziko karcinomu endometria v epidemiologických studiích v rozsahu o 5 až 55 diagnostikovaných případů navíc na každých 1000 žen ve věku 50 až 65 let.

Přidání progestagenu k terapii samotnými estrogeny po dobu minimálně 12 dní v cyklu může zabránit tomuto zvýšenému riziku. V MW (Million Women Study) studii nezvýšilo užívání kombinované (sekvenční nebo kontinuální) HST po dobu 5 let riziko karcinomu endometria (RR =1,0 (0,8-1,2)).

#### Karcinom ovarií

Užívání HST obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogen-progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HST, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které HST nikdy neužívaly (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HST po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HST neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2 000.

#### Riziko venózní tromboembolie

HST je spojena s 1,3 až 3násobným zvýšením relativního rizika vzniku venózní tromboembolie, tj. trombóza hlubokých žil nebo plicní embolie. Vznik těchto případů je více pravděpodobný během prvního roku užívání HST (viz bod 4.4). Výsledky studie WHI jsou prezentovány níže.

#### **WHI Studie - dodatečné riziko venózního tromboembolického onemocnění po pěti letech užívání**

<b>Věkové rozmezí (roky)</b>	<b>Výskyt za 5 let na 1 000 žen ve větví užívající placebo</b>	<b>Poměr rizika a 95% CI</b>	<b>Případy navíc za 5 let užívání na 1 000 žen užívajících HST (95% CI)</b>
<b>Samotný estrogen podávaný perorálně*</b>			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Kombinace estrogen-progestagen podávaná perorálně</b>			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
* studie u žen po hysterektomii.			

#### Riziko ischemické choroby srdeční

Riziko ischemické choroby srdeční je u žen nad 60 let užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HST lehce zvýšeno (viz bod 4.4).

#### Riziko ischemické cévní mozkové příhody

Léčba samotným estrogenem či estrogen/progestagenem je spojena s až 1,5násobným zvýšením relativního rizika vzniku ischemické cévní mozkové příhody. Riziko hemoragické cévní mozkové příhody se s užíváním HST nezvyšuje.

Relativní riziko není závislé na věku nebo době trvání léčby, ale výchozí riziko je silně závislé na věku. Celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HST se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.4).

**WHI Studie kombinované - dodatečné riziko ischemické cévní mozkové příhody \* po 5 letech užívání**

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větví užívající placebo	Poměr rizika a 95% CI	Případy navíc za 5 let užívání na 1000 žen užívajících HST (95% CI)
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
*Nebyl prováděn žádný rozdíl mezi ischemickou a hemoragickou cévní mozkovou příhodou.			

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

#### **4.9 Předávkování**

Předávkování se může projevit nevolností a zvracením. Léčba je symptomatická.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: progestageny a estrogeny, fixní kombinace, ATC kód: G03FA01

Mechanismus účinku

*Estradiol:*

Léčivá látka, syntetický 17 beta-estradiol je chemicky a biologicky identický s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje úbytek produkce estrogenu u žen v menopauze a zmírňuje symptomy menopauzy.

Estrogen brání úbytku kostní tkáně v důsledku menopauzy nebo ovariectomie.

*Norethisteron-acetát:*

Syntetický progestagen s podobným účinkem jako progesteron, přirozený ženský pohlavní hormon. Protože estrogeny podporují růst endometria, zvyšují samostatné estrogeny riziko hyperplazie a karcinomu endometria. Přidání progestagenu výrazně snižuje riziko hyperplazie endometria vyvolané estrogeny u žen, jimž nebyla odebrána děloha.

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích s estradiol/norethisteron acetátem zvýšilo přidání norethisteron-acetátu zmírňující účinek 17 beta-estradiolu na vasomotorické symptomy.

Ke zmírnění menopauzálních symptomů dochází během několika počátečních týdnů léčby.

Estradiol/norethisteron acetát je přípravek kontinuální kombinované substituční hormonální terapie (HST) podávaný za účelem zabránit pravidelnému krvácení spojenému s cyklickou nebo sekvenční HST. Během 9 - 12 měsíců léčby byla zjištěna amenorea (nepřítomnost krvácení nebo špinění) u 90 % pacientek. U 27 % žen bylo během prvních 3 měsíců pozorováno krvácení a/nebo špinění a u 10 % bylo krvácení a špinění zjištěno během 10 - 12 měsíců podávání.

Nedostatek estrogenu v menopauze souvisí se zvýšením kostního metabolismu a úbytkem kostní hmoty. Účinek estrogenů na denzitu kostního minerálu je závislý na výši dávky. Ochrana je účinná, dokud léčba pokračuje. Po ukončení HST je rychlost úbytku kostní hmoty podobná jako u žen, které HST neužívaly.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Důkazy ze studie WHI a meta-analytických studií dokládají, že HST podávaná převážně zdravým ženám, ať již samotného estrogenu nebo kombinovaného s progestagenem, redukuje riziko zlomenin kyčle, obratlů a jiných osteoporotických zlomenin. HST také může zabránit zlomeninám u žen s nízkou hustotou kostní hmoty a/nebo zjištěnou osteoporózou, avšak údaje o tom jsou omezené.

Účinek estradiol/norethisteron acetátu (NETA) na denzitu kostního minerálu byl sledován ve 2 dvouletých, randomizovaných, dvojitě slepých, placebem kontrolovaných klinických studiích na ženách po menopauze (n=327 v první studii, včetně 47 žen užívajících NETA (1 mg/0,5 mg) a 48 žen užívajících NETA (2 mg/1 mg); a n=135 v druhé studii, včetně 46 žen užívajících NETA (1 mg/0,5 mg)). Všechny ženy dostávaly přídavek kalcia v rozmezí 500 - 1000 mg denně. Preventivní působení NETA (1 mg/0,5 mg) proti úbytku kostní hmoty v bederní páteři, kyčli, distální části kosti vřetenní a celém těle, bylo ve srovnání s ženami užívajícími kalcium a placebo statisticky významné. U žen krátce po menopauze (1 až 5 let po poslední periodě) byla procentuální změna bazální hodnoty denzity kostního minerálu v bederní páteři, krčku a trochanteru kosti stehenní u pacientek po dvouleté léčbě NETA (1 mg/0,5 mg) 4,8 ± 0,6 %, 1,6 ± 0,7 % a 4,3 ± 0,7 % (průměr + směrodatná odchylka průměru), zatímco při kombinaci vyšších dávek obsahujících 2 mg E2 a 1 mg NETA byla změna 5,4 % ± 0,7 %, 2,9 % ± 0,8 % a 5,0 ± 0,9 %. Procento žen, u nichž denzita kostního minerálu zůstala po dvou letech léčby NETA (1 mg/0,5 mg) a NETA (2 mg/1 mg) stejná nebo se zvýšila, bylo 87 % resp. 91 %. Ve studii prováděné na ženách po menopauze, jejichž průměrný věk činil 58 let, zvýšila léčba NETA (1 mg/0,5 mg), jež trvala po dobu 2 let, denzitu kostního minerálu bederní páteře o 5,9 ± 0,9 %, kyčle o 4,2 ± 1,0 %, distální části kosti vřetenní o 2,1 ± 0,6 % a celého těla o 3,7 ± 0,6 %.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *17 beta-estradiol*

#### Absorpce

Po perorálním podávání 17 beta-estradiolu v mikronizované formě dochází k rychlému vstřebávání z gastrointestinálního traktu.

#### Distribuce

Při prvotním průchodu játry a dalšími vnitřními orgány dochází k rozsáhlé metabolizaci (first-pass efekt). Maximální plazmatické koncentrace 35 pg/ml (rozpětí 21 - 52 pg/ml) je dosaženo během 5-8 hodin. Poločas 17 beta-estradiolu je 12 - 14 hodin. V krevním oběhu je vázaný na SHBG (37 %) a albumin (61 %), zatímco pouze 1 - 2 % zůstávají nevázána.

#### Biotransformace

Metabolismus 17 beta-estradiolu probíhá hlavně v játrech a ve střevě, ale také v cílových orgánech a zahrnuje tvorbu méně aktivních či neaktivních metabolitů, včetně estronu, katecholesterolů a řady estrogen-sulfátů a glukuronidů.

#### Eliminace

Estrogeny jsou vylučovány se žlučí, hydrolyzovány a reabsorbovány (enterohepatální oběh), a jsou eliminovány hlavně močí v biologicky neaktivní formě.

### *Norethisteron*

#### Absorpce

Po perorálním podání se norethisteron-acetát rychle vstřebává a je transformován na norethisteron (NET).

### Distribuce

Prvotní metabolizace (first-pass efekt) probíhá v játrech a dalších vnitřních orgánech.

Maximální plazmatické koncentrace 3,9 ng/ml (rozpětí 1,4 - 6,8 ng/ml) je dosaženo během 0,5 - 1,5 hodiny. Konečný poločas NET je asi 8 - 11 hodin. NET se váže na SBHG (36 %) a na albumin (61 %).

### Biotransformace a eliminace

Nejdůležitějšími metabolity jsou izomery 5 alfa-dihydro-NET a tetrahydro-NET, které jsou vylučovány hlavně močí jako sulfátové a glukuronidové konjugáty.

Farmakokinetické vlastnosti u starších osob nebyly studovány.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Akutní toxicita estrogenů je nízká. Důvodem jsou výrazné rozdíly mezi různými živočišnými druhy a mezi zvířaty a člověkem mají předklinické výsledky z hlediska aplikace estrogenů u člověka jen omezenou predikční hodnotu.

U pokusných zvířat byl zjištěn embryoletální účinek estradiolu a estradiol-valerátu již při relativně nízkých dávkách a byly zjištěny malformace urogenitálního traktu a feminizace plodů mužského pohlaví.

Norethisteron stejně jako další progestageny vyvolával virilizaci plodů ženského pohlaví u potkanů a opic. Po podání vysokých dávek norethisteronu byl sledován jeho embryoletální účinek.

Předklinické údaje vycházející z klasických studií toxicity opakovaných dávek, genotoxicity a kancerogenity nedokládají zvláštní riziko pro člověka kromě rizik uvedených v dalších částech souhrnu údajů o přípravku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Kopovidon

Mastek

Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva:

Hypromelosa

Hyprolóza

Mastek

Hydrogenovaný bavlníkový olej

Oxid titaničitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Potahované tablety jsou baleny v průhledných PVC/Al blistrech.

##### Velikosti balení:

28 a 84 (3 x 28) potahovaných tablet (v kalendářních blistrech po 28 potahovaných tabletách)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/882/15-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 1. 3. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 5. 2023

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 9. 2024