

## **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

### **KLIANE**

Potahované tablety

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna růžová potahovaná tableta obsahuje:

Estradiolum hemihydricum 2,0 mg

Norethisteroni acetat 1,0 mg

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahované tablety

Kulaté bikonvexní růžové potahované tablety, na jedné straně vyraženo CL uprostřed šestiúhelníku.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Hormonální substituční terapie (HRT) známek a příznaků nedostatku estrogenů u žen, od jejichž menopauzy uplynul nejméně jeden rok.

Prevence osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem vzniku zlomenin, které netolerují nebo mají kontraindikovanou léčbu jinými přípravky schválenými pro prevenci osteoporózy (viz také bod 4.4).

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

#### **Dávkování**

- Jak začít přípravek Kliane užívat

Žena, která neužívá estrogény nebo žena, která přechází z kontinuálního kombinovaného přípravku, může začít užívat přípravek Kliane kdykoliv.

Žena přecházející z kontinuální sekvenční nebo cyklické HRT by měla před zahájením léčby přípravkem Kliane dokončit dané balení (léčebný cyklus).

- **Dávkování**

Denně se užívá 1 růžová potahovaná tableta přípravku Kliane.

- **Podání**

Každé balení obsahuje potahované tablety pro 28 dnů léčby. Léčba je kontinuální, což znamená, že užívání z dalšího balení pokračuje ihned následující den bez přestávky.

Tablety se polykají celé a zapíjejí trochou tekutiny.

Tablety by se měly pokud možno užívat každý den ve stejnou dobu.

- **Zapomenutá tableta**

Pokud zapomenete užít tabletu, měla byste ji užít co nejdříve. Pokud uplynulo více než 24 hodin, neužívejte další extra tabletu. Pokud zapomenete více tablet, může se objevit krvácení.

- **Krvácení**

Přípravek Kliane je vhodný pouze pro ženy, které jsou nejméně jeden rok po menopauze, to znamená, od jejichž posledního přirozeného menstruačního krvácení uplynul nejméně jeden rok. Při užívání v perimenopauzálním období je velmi vysoké riziko nepravidelného krvácení z průniku, jehož důvodem je možná cyklická hormonální aktivita ovarií. Léčba přípravkem Kliane je vytvořena tak, aby zajistila hormonální substituční léčbu bez cyklického krvácení. Krvácení se však může objevit v několika prvních cyklech užívání. Může být nepředvídatelné, ale málokdy je silné. Pacientka musí být o možnosti tohoto krvácení informována, ale zároveň ujištěna, že krvácení se postupně zmírňuje a obvykle vymizí.

## **Způsob podání**

Perorální podání

Při zahájení léčby postmenopauzálních symptomů a při jejím pokračování je třeba užívat nejnižší účinnou dávku po co nejkratší dobu (viz rovněž bod 4.4).

## **Další informace o použití u speciální populace**

### Pediatrická populace

Přípravek Kliane není určen pro použití u dětí a dospívajících.

### Starší osoby

Nejsou žádné údaje, které by naznačovaly potřebu upravit dávkování u starších patientek. U žen ve věku 65 let nebo starších viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

### Pacientky s poškozením jater

Použití přípravku Kliane nebylo u patientek s poškozením jater zvláště studováno. Přípravek Kliane je u žen s vážným jaterním onemocněním kontraindikován (viz bod 4.3 Kontraindikace).

### Pacientky s poškozením ledvin

Použití přípravku Kliane nebylo u pacientek s poškozením ledvin zvláště studováno. Dostupné údaje nenaznačují potřebu upravit dávkování u této skupiny populace.

### **4.3 Kontraindikace**

Hormonální substituční léčbu (HRT) nelze zahájit, týká-li se pacientky některý z dále uvedených stavů či onemocnění. Pokud se tyto stavy nebo onemocnění objeví v průběhu užívání HRT, užívání přípravku musí být okamžitě zastaveno.

- Prokázaný karcinom prsu nebo podezření na něj;
- Známé nebo suspektní estrogény podmíněné maligní tumory (např. endometriální karcinom);
- Krvácení z genitálií, jehož příčina není objasněna;
- Neléčená endometriální hyperplazie;
- Předchozí či současná venózní tromboembolie (hluboká žilní trombóza, plicní embolie);
- Známá trombofilní porucha (např. deficiencie proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4);
- Aktivní či nedávno prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu);
- Akutní onemocnění jater nebo anamnéza onemocnění jater po dobu, dokud testy jaterních funkcí nevykazují normální hodnoty;
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Porfýrie;
- Těhotenství a kojení

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

Pro léčbu postmenopauzálních symptomů by se HRT měla zahajovat pouze u symptomů, které nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je nutno provést pečlivé zhodnocení rizik a výhod, a to nejméně jednou ročně a v HRT by se mělo pokračovat, pouze pokud přínos převáží nad rizikem.

Údaje týkající se rizik souvisejících s HRT v léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladých žen však může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

Přípravek Kliane nelze užívat jako kontraceptivum (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Před zahájením léčby by se při posuzování rizika a prospěchu léčby pro pacientku měly zvážit všechny stavy/rizikové faktory uvedené níže.

### Lékařské vyšetření/konzultace

Před zahájením nebo opakovaným zahájením užívání HRT je nezbytné odebrat úplnou anamnézu a provést pečlivé celkové lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánevní oblasti a prsů) s ohledem na kontraindikace (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Během léčby

musí být toto vyšetření pravidelně opakováno. Frekvence a povaha vyšetření musí být založena na obvyklých zavedených postupech a uzpůsobena pro pacientky individuálně. Ženy je třeba upozornit na to, jaké změny na prsech mají hlásit svému lékaři či zdravotní sestře (viz bod „Karcinom prsu“). Obecně však musí zahrnovat vyšetření pánevních orgánů včetně běžné cervikální cytologie, vyšetření břicha, prsů a krevního tlaku. Vyšetření včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie se musí provádět ve shodě se současně platnými screeningovými postupy, přizpůsobenými klinickým potřebám jednotlivých pacientek.

### **Důvody pro okamžité ukončení léčby:**

Léčbu je nutno přerušit v případech zjištěných kontraindikací a v následujících případech:

- Žloutenka či zhoršení funkce jater
- Významné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt migrenózních bolestí hlavy
- Těhotenství

V případě nového nástupu nebo zhoršení následujících stavů nebo rizikových faktorů se musí opětovně individuálně zhodnotit prospěch versus riziko a musí se vzít v úvahu možné ukončení léčby.

U žen, které mají kombinaci rizikových faktorů nebo projevují vyšší závažnost individuálních rizikových faktorů, je třeba zvážit možnost zvýšeného synergistického rizika trombozy. Toto zvýšené riziko může být vyšší než prosté kumulativní riziko faktorů. HRT nesmí být v případě negativního zhodnocení prospěchu/rizika předepsána.

### **Žilní tromboembolismus**

HRT je doprovázena vyšším 1,3-3 násobným rizikem rozvoje žilní tromboembolie (VTE), tj. hluboké žilní trombozy či plicní embolie. Výskyt tromboembolických příhod je pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než později (viz bod 4.8).

Pacientky se známou trombofilií mají zvýšené riziko VTE. HRT může k tomuto riziku přispívat. U těchto pacientek je HRT kontraindikována (viz bod 4.3).

Mezi všeobecně uznávané rizikové faktory VTE patří užívání estrogenů, vyšší věk, velké operace, osobní či rodinná anamnéza, těžká obezita ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a onkologické onemocnění. Ohledně možné úlohy varixů při vzniku VTE neexistuje jednotný názor.

Jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit preventivní opatření, aby se zabránilo vzniku pooperační VTE. Pokud má po plánované operaci vzniknout delší nehybnost, doporučuje se dočasně HRT vysadit 4 až 6 týdnů před touto operací. Léčba by se neměla obnovit dříve, než bude žena opět plně pohyblivá.

U žen, které nemají VTE v osobní anamnéze, ale mají příbuzného první linie, který trpěl trombózou v mladém věku, lze nabídnout screening po pečlivém vysvětlení jeho omezení (screening zachytí pouze část trombofilních poruch). Pokud je zjištěn trombofilní defekt, který je spojován s trombózou členů rodiny, nebo pokud se jedná o „závažný“ defekt (např. deficiencie antitrombinu, proteinu S, proteinu C nebo kombinace defektů), je HRT kontraindikována.

U žen, které jsou již chronicky léčeny antikoagulačními přípravky, je nutno pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby HRT.

Pokud dojde ke vzniku VTE po zahájení léčby, lék by měl být vysazen. Pacientky je třeba poučit, aby se okamžitě spojily se svým lékařem, jestliže si všimnou příznaku potenciální tromboembolie (např. bolestivý otok dolní končetiny, náhlá bolest na hrudi či dušnost).

### **Onemocnění věnčitých tepen (coronary artery disease - CAD)**

Randomizovaná kontrolovaná hodnocení neposkytla žádný důkaz ochrany proti infarktu myokardu u žen se stávajícím onemocněním věnčitých tepen nebo bez něj, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem nebo HRT obsahující samotný estrogen.

#### *Kombinovaná estrogen-progestagenová léčba*

Relativní riziko vzniku CAD je po dobu užívání kombinované estrogen-progestagenní HRT mírně zvýšené. Vzhledem k tomu, že základní absolutní riziko CAD do značné míry závisí na věku, je počet mimořádných případů CAD vyvolaných užíváním kombinace estrogen-progestagen u zdravých žen před menopauzou velmi nízký, ale s pokročilým věkem se zvyšuje.

### **Ischemická mozková příhoda**

Léčba kombinací estrogen-progestagen a samotným estrogenem je spojována až s 1,5násobným zvýšením rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s dobou uplynulou od menopauzy. Ale vzhledem k tomu, že základní riziko mozkové příhody je značně závislé na věku, celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.8).

#### Nádory

### **Endometriální hyperplazie a karcinom**

U žen s intaktní dělohou je riziko endometriální hyperplazie a karcinomu zvýšeno v případě, že se estrogeny podávají samostatně delší dobu. Hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelů samotných estrogenů se pohybuje od dvojnásobku do dvanáctinásobku oproti ženám, které samotné estrogeny neužívají, a to v závislosti na délce doby podávání a dávce estrogenu (viz bod 4.8). Po ukončení léčby může riziko zůstat zvýšeno po dobu minimálně 10 let.

Cyklický přídavek progestagenu nejméně po dobu 12 dnů v každém měsíčním/28 denním cyklu nebo kontinuální kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem u žen, které neprodělaly hysterektomií, předchází zvýšenému riziku, které souvisí s HRT obsahující samotný estrogen.

Během prvních měsíců léčby může docházet k intermenstruačnímu krvácení a špinění. Jestliže se intermenstruační krvácení či špinění objevují po určité době léčby nebo přetrvávají

i po přerušení léčby, je třeba zjistit důvod. Takové vyšetření může zahrnovat i biopsii endometria, aby se vyloučila endometriální malignita.

- **Karcinom prsu**

Celkové údaje ukazují na zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen a možná i HRT obsahující pouze samotný estrogen, a to v závislosti na délce užívání HRT.

#### *Kombinovaná estrogen-progestagenová léčba*

Randomizované, placebem kontrolované klinické hodnocení (studie Women's Health Initiative, WHI) a epidemiologické studie shodně uvádějí zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenní HRT, které se projeví po přibližně 3 letech léčby (viz 4.8).

#### *Léčba samotnými estrogeny*

WHI studie neprokázala zvýšené riziko karcinomu prsu u žen po hysterektomii, které užívají HRT samotnými estrogeny. Observační studie většinou uváděly mírně zvýšené riziko diagnózy karcinomu prsu, které je podstatně nižší než riziko nalezené u uživatelék estrogen-progestagenových kombinací (viz bod 4.8).

Zvýšení rizika se projeví po několika málo letech užívání, ale vrátí se zpět na původní úroveň do několika mála (maximálně pěti) let po ukončení léčby.

HRT, zvláště estrogen - progestagen kombinovaná léčba, zvyšuje denzitu mamografických nálezů, což může nepříznivě ovlivnit radiologickou detekci karcinomu prsu.

#### Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT 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 klinického hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

- Nádory jater

Ve vzácných případech byly po užívání hormonálních látek, které jsou obsaženy i v přípravcích pro HRT, pozorovány benigní a ještě vzácněji maligní tumory jater, které vedly ojediněle k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Jestliže se objeví silné bolesti v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky intraabdominální hemoragie, je třeba při diferenciální diagnóze vzít v úvahu tumor jater.

## Stavy vyžadující dohled

Jestliže se již dříve vyskytl kterýkoliv z následujících stavů a/nebo se zhoršil během těhotenství či předchozí hormonální léčby, pacientku je třeba pečlivě sledovat. Je nutno vzít v úvahu, že se tyto stavy mohou během léčby přípravkem Kliane znovu vyskytnout nebo se zhoršit, což zvláště platí u:

- Leiomyomů (děložních fibroidů) nebo endometriózy
- Rizikových faktorů pro tromboembolická onemocnění (viz dále)
- Rizikových faktorů pro výskyt estrogen-dependentních tumorů (např. dědičnost prvního stupně u karcinomu prsu)
- Hypertenze
- Onemocnění jater (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s postižením cév či bez něj
- Cholelithiázy
- Migrény nebo (silné) bolesti hlavy
- Systémového lupus erythematodes
- Anamnézy endometriální hyperplazie (viz dále)
- Epilepsie
- Astmatu
- Otoklerózy
- Benigního onemocnění prsou
- Chorey minor
- Dědičného angioedému

## Jiná onemocnění

Estrogeny mohou způsobit retenci tekutin, a proto pacientky se srdečním onemocněním nebo onemocněním ledvin by měly být pečlivě sledovány.

Obecné spojení mezi užíváním HRT a rozvojem klinické hypertenze nebylo prokázáno. U žen užívajících HRT bylo zaznamenáno slabé zvýšení krevního tlaku, ale klinicky relevantní vzestup je vzácný. V některých případech se však během užívání HRT klinicky významná hypertenze rozvine a pak je třeba zvážit ukončení léčby HRT.

Během hormonální substituční terapie nebo během substituce estrogeny je nutné pečlivě sledovat ženy s preexistující hypertriglyceridemií, protože při léčbě estrogeny byly u těchto žen pozorovány vzácné případy výrazného vzestupu plasmatických triglyceridů vedoucího k pankreatitidě.

O estrogenech je známo, že zvyšují lithogenicitu žluči. Některé ženy jsou při estrogenní léčbě predisponovány k onemocnění žlučnku.



Estrogeny zvyšují hladiny tyroxin vázícího globulinu (TBG), což vede ke zvýšení hladin celkových hormonů štítné žlázy v cirkulaci na základě stanovení jódu vázaného na bílkoviny (PBI), hladin T4 (sloupcovou analýzou či radioimunoanalýzou) nebo hladin T3 (stanovené radioimunoanalýzou). Vychytávání T3 pryskyřicí je snižené, což svědčí pro zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a T3 nejsou alterovány. Může dojít k elevaci i dalších vázících proteinů v séru, tj. kortikoidy vázící globulin (CBG), pohlavní hormony vázící globulin (SHBG), což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů a pohlavních steroidních hormonů v cirkulaci. Koncentrace volných a biologicky aktivních hormonů nejsou změněny. Jiné plasmatické bílkoviny mohou být zvýšeny (substrát angiotensinogen/renin, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

Užíváním HRT nedochází ke zlepšení kognitivních funkcí. Existují určité údaje o zvýšeném riziku pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinovanou HRT nebo HRT obsahující samotný estrogen ve věku vyšším než 65 let.

Přestože hormonální substituční léčba může ovlivnit periferní rezistenci na inzulin a glukózovou toleranci, není obvykle třeba měnit léčebný režim diabetiček užívajících hormonální substituční léčbu. Diabetičky však musí být během hormonální substituční léčby pod pečlivým lékařským dohledem.

U některých pacientek může pod vlivem HRT dojít k nežádoucí manifestaci estrogenní stimulace jako například abnormální uterinní krvácení. Časté, přetrvávající nebo rekurentní abnormální uterinní krvácení během léčby je indikací pro vyšetření endometria.

Pod vlivem estrogenů se mohou zvětšovat uterinní myomy. Léčba musí být v těchto případech přerušena.

Přerušeni léčby se rovněž doporučuje, je-li příčinou reaktivace endometriózy.

V případě, že má pacientka prolaktinom, je zapotřebí pečlivého lékařského dohledu (včetně pravidelného měření hladiny prolaktinu).

Především u žen s anamnézou chloasma gravidarum se někdy může objevit chloasma. Ženy, které mají sklon k jeho vzniku, by se během léčby HRT měly vyhnout expozici slunečnímu a ultrafialovému záření.

U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogeny vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému.

Přípravek Klíane obsahuje monohydrát laktosy. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměly užívat.

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

Poznámka: měly by být konzultovány odborné informace k doprovodné léčbě, aby byly zjištěny možné interakce.



## Působení jiných léčivých přípravků na Kliane

### *Látky zvyšující clearance pohlavních hormonů (snižují účinnost enzymovou indukcí)*

Metabolismus estrogenů (a progestagenů) může být zvýšen současným podáváním léčiv, o nichž je známo, že indukují enzymy podílející se na metabolizování léčiv, a to zvláště enzymy cytochromu P450, jako jsou antikonvulziva (např. barbituráty, fenytoin, primidon, karbamazepin) a antiinfektiva (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) a možná také felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

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

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

### *Látky s různým účinkem na clearance pohlavních hormonů:*

Při současném podávání společně s pohlavními hormony, může mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory, snižovat nebo zvyšovat plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestagenu nebo obou hormonů. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto by měly být prostudovány informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány možné interakce, a příslušná doporučení.

### *Látky snižující clearance pohlavních hormonů (inhibitory enzymů)*

Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4 jako azolová antimykotika (např. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidy (např. klarithromycin, erythromycin), diltiazem a grapefruitová šťáva mohou zvýšit plazmatickou koncentraci estrogenu, progestagenu nebo obou hormonů.

Látky, které významně podléhají konjugaci (např. paracetamol), mohou během absorpce zvyšovat biologickou dostupnost estradiolu kompetitivní inhibicí konjugačních systémů.

V důsledku vlivu na glukózovou toleranci může dojít v některých případech ke změně požadavků na orální antidiabetika nebo na inzulín.

## Jiné formy interakce

### *Laboratorní vyšetření*

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných) např. transkortinu (CBG) a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů sacharidového metabolismu, koagulace a fibrinolýzy. Změny obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních referenčních hodnot. Další informace viz bod 4.4 “Jiná onemocnění”.

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

### Těhotenství

Přípravek Kliane není určen k léčbě během těhotenství. Pokud žena během léčby přípravkem Kliane otěhotní, léčba musí být okamžitě přerušena.

Údaje získané z omezeného počtu exponovaných těhotenství naznačují nežádoucí účinky norethisteronu na plod. Při dávkách vyšších, než jaké jsou běžně používané v perorálních kontraceptivech a HRT přípravcích, byla pozorována maskulinizace plodů ženského pohlaví. Dosavadní výsledky většiny epidemiologických studií, neprokázaly žádný teratogenní ani fetotoxický účinek při neúmyslné expozici plodu kombinacím estrogenů + progestagenů.

### Kojení

Přípravek Kliane není určen k léčbě během kojení. Malé množství pohlavních hormonů může být vylučováno do mateřského mléka.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Žádné studie o účincích na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyl u uživatelů přípravku Kliane pozorován.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s užíváním HRT jsou uvedeny v bodu 4.4: Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny uživatelkami HRT (postmarketingové údaje), ale u kterých nelze souvislost s přípravkem Kliane vyloučit ani potvrdit jsou:

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA v. 8.0	Časté ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Vzácné ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivní reakce	
Poruchy metabolismu a	Zvýšení hmotnosti nebo snížení		

výživy	hmotnosti		
Psychiatrické poruchy		Depresivní nálada	Anxieta, snížené libido nebo zvýšené libido
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať	Migréna
Poruchy oka		Zrakové poruchy	Intolerance kontaktních čoček
Srdeční poruchy		Palpitace	
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, nauzea	Dyspepsie	Plynatost, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Raš, pruritus	Erytema nodosum, kopřivka	Hirsutismus, akné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Svalové křeče
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Děložní/vaginální krvácení včetně špinění (nepravidelnosti v krvácení s pokračující léčbou obvykle ustupují)	Bolest prsou, napětí prsou	Dysmenorea, vaginální výtoky, syndrom podobný premenstruačnímu syndromu, zvětšení prsou
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Edém	Únava

Pro výčet nežádoucích účinků jsou použity nejvhodnější termíny podle databáze MedDRA (Verze 8.0). Synonyma nebo přidružené stavy nejsou vyjmenovány, ale je třeba je vzít také v úvahu.

### **Riziko karcinomu prsu**

U žen užívajících kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem po dobu přesahující 5 let bylo hlášeno až dvojnásobné riziko diagnózy karcinomu prsu.

Jakékoli zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem je výrazně nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen.

Míra rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4).

Dále jsou uvedeny výsledky největší epidemiologické studie (MWS) a největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (WHI).

Studie MWS (Million Women Study) – odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání.

Věkové rozmezí (roky)	Další případy na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly v 5ti letém období*	Poměr rizik a 95%CI**	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v 5ti letém období (95% CI)
<b>HRT obsahující samotný estrogen</b>			
50 - 65	9 – 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
<b>Kombinace estrogen-progestagen</b>			
50 - 65	9 – 12	1,7	6 (5 - 7)

\*vzato ze základní incidence v rozvinutých zemích

\*\*celkový poměr rizik. Poměr rizik není konstantní, ale bude se zvyšovat s prodlužující se dobou užívání. Pozn: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

<b>Americká studie WHI – dodatečné riziko rakoviny prsu po pětiletém užívání</b>			
Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen, ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v 5ti letém období (95% CI)
<b>Samotné estrogény (CEE)</b>			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0) *
<b>Estrogen+progestagen (CEE + MPA)**</b>			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 - 9)

\*WHI studie u žen bez dělohy, u nichž se neprojevovalo zvýšení rizika karcinomu prsu.

\*\*Když se analýza omezila na ženy, které před vstupem do studie neužívaly HRT, nebylo patrné žádné zvýšení rizika v průběhu prvních 5 let léčby, po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen, které HRT neužívaly.

### **Riziko karcinomu endometria**

#### *Postmenopauzální ženy s dělohou*

Riziko karcinomu endometria je přibližně 5 na každých 1000 žen s dělohou, které nepoužívají HRT. U žen s dělohou se používání HRT obsahující samotný estrogen nedoporučuje, protože zvyšuje riziko karcinomu endometria (viz bod 4.4).

V závislosti na délce užívání samotného estrogenu a na dávce estrogenu se zvýšení rizika v epidemiologických studiích pohybovalo od 5 do 55 dalších případů diagnostikovaných na každých 1000 žen ve věku od 50 do 65 let.

Doplněním léčby samotným estrogenem o progestagen po minimální dobu 12 dní v každém cyklu lze zvýšení tohoto rizika zabránit. Pětileté užívání kombinované (sekvenční či kontinuální) HRT ve studii MWS nezvýšilo toto riziko karcinomu endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

### **Karcinom ovarií**

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

### **Riziko žilního tromboembolismu**

HRT je spojována s 1,3-3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální léčby (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v tabulce:

<b>WHI Studies – dodatečné riziko VTE při pětiletém užívání</b>			
<b>Věkové rozmezí (roky)</b>	<b>Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let</b>	<b>Poměr rizik a 95%CI</b>	<b>Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT</b>
<b>Samotný perorální estrogen*</b>			
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
<b>Perorální kombinace estrogen-progestagen</b>			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

\* Studie u žen bez dělohy

### **Riziko choroby věnčitých tepen**

Riziko choroby věnčitých tepen u žen ve věku nad 60 let užívajících HRT obsahující kombinaci estrogen-progestagen se mírně zvyšuje (viz bod 4.4).

### **Riziko ischemické mozkové příhody**

Léčba samotným estrogenem a kombinací estrogen-progestagen je spojována až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Riziko hemoragické mozkové příhody se během léčby HRT nezvyšuje.

Toto relativní riziko nezávisí na věku ani na délce užívání, ale protože vstupní riziko do značné míry na věku závisí, bude se celkové riziko mozkové příhody u žen užívajících HRT s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.

<b>WHI Studies – dodatečné riziko ischemické mozkové příhody* při pětiletém užívání</b>			
<b>Věkové rozmezí</b>	<b>Incidence na 1000 žen ve skupině užívající</b>	<b>Poměr rizik a 95%CI</b>	<b>Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po dobu</b>

(roky)	placebo po dobu 5 let		5 let
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\* Bez rozlišení mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou.

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny v souvislosti s léčbou estrogenem/progestagenem:

- Onemocnění žlučníku.
- Poruchy kůže a podkoží: chloasma, multifonní erytém, nodózní erytém, vaskulární purpura.
- Pravděpodobnost demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4).
- U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogény vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

#### 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 stav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

Předávkování může způsobit nauzeu a zvracení a u některých žen se může objevit krvácení z vysazení. Specifická antidota neexistují a léčba by měla být symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Hormony

ATC kód: G03FA01

#### Estradiol

Aktivní složka estradiol, syntetický 17β-estradiol, který je chemicky a biologicky identický s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje ztrátu produkce estrogenu u menopauzálních žen a zmírňuje menopauzální symptomy.

Estrogény brání ztrátě kostní hmoty po menopauze či ovariektomii.

#### Norethisteron acetát

Aktivní složka norethisteron acetát je syntetický progestagen. Protože estrogény podporují růst endometria, estrogény podávané samotné zvyšují riziko hyperplázie a karcinomu endometria. Přidání progestagenu norethisteron acetátu významně snižuje estrogenem navozené riziko endometriální hyperplázie u žen, které nepodstoupily hysterektomii.

### Informace z klinických studií

#### *Úleva od symptomů nedostatku estrogenů a mechanismus krvácení*

- Úlevy od menopauzálních symptomů bylo dosaženo během několika prvních týdnů léčby.

#### *Prevence osteoporózy*

- Deficience estrogenu v menopauze je spojena se zvýšením kostního obrátu a poklesem kostní hmoty.
- Preventivní účinek estrogenů na kostní minerální denzitu je závislý na dávce a byl pro Klíane prokázán v řadě klinických studií. V navazujících pozorováních trvajících více než 10 let byl prokázán nárůst kostní denzity bederní páteře během prvních tří let a poté zachování kostní hmoty. Zdá se, že ochrana je efektivní po dobu pokračování léčby. Po přerušení HRT je míra ztráty kostní hmoty podobná jako u neléčených žen.
- Důkaz ze studie WHI a meta analyzovaných studií ukazuje, že současné používání HRT, samotná HRT či v kombinaci s progestagenem - podávaná převážně zdravým ženám - snižuje riziko zlomeniny kyčle, obratlů a dalších osteoporotických zlomenin. HRT může rovněž zabránit vzniku fraktur u žen s nízkou kostní hustotou a/nebo existující osteoporózou, ale důkazy o tom jsou omezené.

Přípravek Klíane obsahuje estradiol, přirozeně se vyskytující estrogen a syntetický progestagen norethisteron acetát. Estradiol zajišťuje hormonální substituci během klimakteria a po klimakteriu, přidání norethisteron acetátu brání rozvoji hyperplázie endometria.

Většina studií ukázala, že orální podání 17beta-estradiolu v kombinaci s norethisteron acetátem v dávce, která je obsažena v tomto přípravku, způsobí pokles celkového cholesterolu, triglyceridů a low density lipoproteinů (LDL-C).

Observační studie a klinické studie WHI s konjugovanými koňskými estrogény (CEE) a medroxyprogesteron acetátem (MPA) naznačují redukcí morbidity rakoviny tlustého střeva u postmenopauzálních žen užívajících HRT. Ve studiích WHI s CEE v monoterapii nebylo snížení tohoto rizika pozorováno. Není jisté, zda se tato zjištění týkají také ostatních HRT přípravků.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

- Estradiol

### *Absorpce*



Přirozené estrogény, mezi které patří 17beta-estradiol, jsou snadno a úplně absorbovány z gastrointestinálního traktu.

#### *Biotransformace*

V játrech a v dalších tkáních je estradiol přeměňován na estron, estriol a další metabolity.

#### *Eliminace*

Estradiol je vylučován do žluče a poté reabsorbován ze střeva. Během této enterohepatální cirkulace dochází k degradaci estradiolu. 90 – 95 % estradiolu je vyloučeno močí ve formě biologicky inaktivních konjugátů – glukuronidů a sulfátů.

- Norethisteron acetát

#### *Absorpce*

Norethisteron acetát je rychle absorbován z gastrointestinálního traktu.

#### *Biotransformace*

Norethisteron acetát je transformován na norethisteron.

Norethisteron je u člověka po perorálním podání norethisteronu nebo norethisteron acetátu částečně metabolizován na ethinylestradiol. Na jeden miligram perorálně podaného norethisteronu/norethisteron acetátu vznikne touto přeměnou ethinylestradiol v dávce přibližně 4-6 µg.

#### *Eliminace*

Norethisteron je metabolizován a vyloučen ve formě glukuronidů a sulfátů močí a stolicí. Přibližně polovina dávky se objeví v moči během prvních 24 hodin.

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

Neexistují žádné další údaje o bezpečnosti přípravku, které by mohly být významné pro předepisujícího lékaře a nejsou uvedeny v jiných částech tohoto textu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

monohydrát laktosy

kukuřičný škrob

předbobtnalý kukuřičný škrob

povidon 25

mastek

magnesium-stearát

hypromelosa

makrogol 6000

oxid titaničitý

červený oxid železitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/PVC blistr, krabička.

Velikost balení:

Kalendářní balení obsahující 1 x 28 potahovaných tablet nebo  
3 x 28 potahovaných tablet

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee 1

51373 Leverkusen

Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56 /177/00-C

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

29. 3. 2000 / 8.6. 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

21. 6. 2017