

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kliogest 2 mg/1 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje:

Estradiolum 2 mg (jako estradiolum hemihydricum) a norethisteroni acetat 1 mg

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy

Jedna bílá potahovaná tableta obsahuje 36,3 mg monohydrátu laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Bílé, potahované bikonvexní tablety, o průměru 6 mm, na tabletách je vyraženo NOVO 281,

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční terapie (HST) příznaků nedostatku estrogenů u žen po menopauze více než 1 rok od poslední menstruace.

Pro prevenci osteoporózy u žen po menopauze s vysokým rizikem budoucích fraktur, které netolerují nebo mají kontraindikovanou léčbu jinými léčivými přípravky určenými pro prevenci osteoporózy (viz též bod 4.4).

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Kliogest je přípravek pro kontinuální kombinovanou HST určený k použití u žen s intaktní dělohou. Podává se jedna tableta denně per os bez přerušení, pokud možno každý den ve stejnou dobu.

Pro zahájení léčby postmenopauzálních symptomů a během ní má být použita nejnižší možná účinná dávka po co možná nejkratší dobu (viz také bod 4.4)

U žen s amenoreou, které neužívají HST, nebo u žen převáděných z jiného přípravku pro kontinuální kombinovanou HST, je možné zahájit léčbu přípravkem Kliogest v kterýkoli vhodný den. Avšak u žen převáděných ze sekvenčního režimu hormonální substituční terapie má být léčba zahájena okamžitě po skončení krvácení, způsobeného vysazením léčby.

Pokud pacientka zapoměla užít jednu tabletu, má ji užít co nejdříve, jak je to možné v průběhu následujících 12 hodin. Pokud uplynulo více než 12 hodin, nepoužitá tableta má být znehodnocena. Vynechání dávky může zvýšit pravděpodobnost krvácení z vysazení a špinění.

### 4.3 Kontraindikace

- Zjištěná, prodělaná nebo suspektní rakovina prsu
- Zjištěné, prodělané nebo suspektní estrogeně podmíněné maligní tumory (např. karcinom endometria)
- Nediagnostikované krvácení z genitálií
- Neléčená hyperplazie endometria
- Předchozí nebo stávající žilní tromboembolismus (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
- Známá hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku
- Porfyrie

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Důkazy týkající se rizik spojených s léčbou předčasné menopauzy pomocí HST jsou omezené. Avšak vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladších žen může být poměr přínosů a rizika u těchto žen příznivější než u starších žen.

#### Lékařská prohlídka/kontrolní vyšetření

Před zahájením nebo obnovením HST je třeba lékaři poskytnout kompletní osobní a rodinnou anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) má vzít v úvahu zjištěné údaje, kontraindikace použití tohoto přípravku a upozornění. V průběhu léčby se doporučuje provádění pravidelných kontrol, jejichž frekvence a charakter jsou přizpůsobeny jednotlivým ženám. Ženy mají být informovány, které změny prsů mají hlásit lékaři nebo sestře (viz níže „Rakovina prsu“). Vyšetření, včetně příslušných zobrazovacích vyšetření jako například mamografie, mají být prováděna v souladu s běžně uznávanými screeningovými postupy a modifikována na základě individuálních klinických potřeb pacientky.

#### Stavy vyžadující dohled

Pokud se vyskytne některý z následujících stavů, vyskytl se dříve a/nebo se zhoršil během těhotenství nebo předchozí hormonální léčby, má být pacientka pečlivě sledována. Je třeba mít na zřeteli, že tyto stavy mohou během léčby přípravkem Kliogest recidivovat nebo se zhoršovat a to zejména:

- Leiomyom (děložní fibroidy) nebo endometrióza
- Rizikové faktory pro tromboembolické onemocnění (viz níže)
- Rizikové faktory estrogeně podmíněných nádorů, např. dědičnost rakoviny prsu 1. stupně
- Hypertenze
- Onemocnění jater (např. jaterní adenom)
- Diabetes mellitus s cévními komplikacemi i bez nich
- Cholelitiáza
- Migréna nebo (těžké) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- Hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže)

- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza

#### Důvody k okamžitému přerušení léčby

Léčba má být přerušena v případě zjištění kontraindikace a v následujících případech:

- Žloutenka nebo porucha funkce jater
- Výrazné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt bolestí hlavy typu migrén
- Těhotenství

#### Hyperplazie endometria a rakovina

U žen, jimž nebyla odstraněna děloha, se riziko hyperplazie a rakoviny endometria zvyšuje, jsou-li po delší dobu podávány samotné estrogény. Hlášené zvýšení rizika rakoviny endometria u pacientek užívajících samotné estrogény je 2 až 12násobné 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 nejméně 10 let.

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

V průběhu několika prvních měsíců léčby se může objevit mimořádné krvácení nebo špinění. Pokud však toto krvácení nebo špinění trvá déle než jen několik prvních měsíců léčby, objeví se později během léčby nebo pokračuje po jejím ukončení, je třeba provést vyšetření, které může zahrnovat endometriální biopsii, za účelem vyloučení možnosti zhoubného bujení endometria.

#### Rakovina prsu

Všeobecné důkazy prokazují zvýšené riziko rakoviny prsu u žen, které užívají kombinovanou estrogen-progestagenovou HST a nebo hormonální substituční léčbu samotným estrogenem. Toto riziko je závislé na délce léčby HST.

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie Women's Health Initiative (WHI) a metaanalýza prospektivních epidemiologických studií shodně uvádějí zvýšené riziko rakoviny prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HST. Toto riziko se projevuje po přibližně 3 (1-4) letech léčby (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 rakoviny prsu.

#### Rakovina vaječníků

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 tromboembolie

HST je spojena s 1,3 až 3krát vyšším rizikem rozvoje venózní tromboembolie (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt těchto případů je pravděpodobněji spíše v prvním roce HST, než později (viz bod 4.8).

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

Všeobecně uznávané rizikové faktory VTE jsou užívání estrogenů, vyšší věk, velký chirurgický zákrok, dlouhodobá imobilizace, obezita (Body mass index > 30 kg/m<sup>2</sup>), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematoses (SLE) a rakovina. V názoru na možnou úlohu varikózních žil při VTE nebylo dosaženo shody.

Jako u všech pacientů v pooperačním stavu je třeba zvážit preventivní opatření pro zabránění pooperační venózní tromboembolii. Jestliže po plánovaném chirurgickém zákroku následuje dlouhodobá imobilizace, je doporučeno dočasné přerušení HST a to 4 až 6 týdnů před operací. Léčba nemá být obnovena, dokud žena není opět zcela pohyblivá.

Ženám, které v osobní anamnéze venózní tromboembolii nemají, avšak venózní tromboembolie 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 venózní tromboembolie 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.

Pokud se VTE vyvine po zahájení léčby, je třeba podávání přípravku přerušit. Pacientky mají lékaře ihned informovat, pokud si uvědomují nějaké potenciální tromboembolické příznaky (např. bolestivé otoky nohou, náhlé bolesti na prsou, dušnost).

### Choroba věnčitých tepen (CAD)

Z randomizovaných kontrolovaných studií nevyplývá 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 mozková příhoda

Kombinovaná estrogen-progestagenová léčba i léčba samotnými estrogeny je spojena s až 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).

### Hypotyreóza

U pacientek vyžadujících substituční léčbu hormonem štítné žlázy musí být během užívání HST pravidelně monitorována funkce štítné žlázy, aby bylo zajištěno, že hladiny hormonu štítné žlázy budou udrženy v přijatelném rozmezí.

### Angioedém

Estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému, zvláště u žen s dědičným angioedémem.

### Další stavy

Estrogeny mohou způsobit zadržování tekutin, a proto pacientky s poruchami srdce nebo ledvin mají být pečlivě sledovány.

Ženy, u nichž byla již dříve zjištěna hypertriglyceridemie, mají být během substituční léčby estrogeny nebo hormonální substituční terapie pečlivě sledovány, protože byly v případě tohoto stavu při léčbě estrogeny hlášeny vzácné případy velkého zvýšení triglyceridů v plazmě vedoucí 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 (PBI), hladin T4 (podle imunologického testu pomocí radioaktivní látky nebo v koloně) nebo hladin T3 (podle imunologického testu pomocí radioaktivní látky). Vazebný poměr tyroidních hormonů T3 je snížený a tak odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a volného T3 jsou nezměněné. V séru může být zvýšený obsah i jiných vazebných bílkovin, tj. globulinu, který váže kortikoidy (CBG) a globulinu, který váže pohlavní hormony (SHBG), což má za následek zvýšení hladiny kortikosteroidů a pohlavních steroidních hormonů v krevním oběhu. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů zůstává nezměněna. Je možné rovněž zvýšení hladiny dalších proteinů v plazmě (angiotensinogen/renin substrát, alfa-I-antitrypsin a ceruloplazmin).

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

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

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

Metabolismus estrogenů a progestagenů může být zvýšený při současném užití látek známých tím, že indukují aktivitu enzymů metabolizujících léky, a sice cytochromu P450, jako jsou antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a antiinfektiva (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir a nelfinavir, ačkoli jsou známy jako silné inhibitory, naopak vykazují indukční schopnosti, jsou-li užity současně se steroidními hormony. Bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou ovlivnit metabolismus estrogenů a progestagenů.

Z klinického hlediska může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést ke snížení účinku a změnám profilu děložního krvácení.

Léčba estrogenem může ovlivnit některá laboratorní vyšetření, například glukózový test tolerance nebo funkce štítné žlázy.

Léky, jež inhibují aktivitu jaterních mikrosomálních enzymů metabolizujících léky, např. ketokonazol, mohou zvýšit hladiny léčivých látek v přípravku Kliogest v krevním oběhu.

Současné podávání cyklosporinu může způsobit zvýšení hladin cyklosporinu, kreatininu a transamináz v krvi v důsledku sníženého metabolismu cyklosporinu v játrech.

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

##### Těhotenství

Kliogest není v průběhu těhotenství indikován.

Pokud těhotenství nastane v průběhu léčby přípravkem Kliogest, má být jeho podávání ihned přerušeno.

S ohledem na klinická data, údaje o omezeném počtu těhotných žen, které byly vystaveny působení přípravku, indikují nepříznivé účinky norethisteronu na plod. Při dávkách vyšších než jsou formy běžně užívané při OC a HST byla pozorována maskulinizace ženského plodu.

Dosavadní výsledky většiny epidemiologických studií týkajících se nechtěného vystavení plodu kombinacím estrogenů a progestagenů nenaznačují žádné teratogenní nebo fetotoxické účinky.

##### Kojení:

V průběhu období kojení není Kliogest indikován.

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

Kliogest nemá žádný známý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Klinické zkušenosti

K nežádoucím účinkům nejčastěji hlášeným v klinických hodnoceních přípravku Kliogest patří vaginální krvácení a bolest/napětí prsů, které hlásilo přibližně 10% až 30% pacientek. Vaginální krvácení se obvykle vyskytovalo v prvních měsících léčby. Bolesti prsů obvykle po několika měsících léčby ustoupí. Veškeré nežádoucí účinky pozorované v randomizovaných klinických hodnoceních, která se častěji vyskytují u pacientek léčených přípravkem Kliogest nebo podobným přípravkem pro hormonální substituční terapii než u těch, kterým bylo podáváno placebo, a které lze po celkovém posouzení dát do souvislosti s léčbou, jsou uvedeny v následující tabulce.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté ≥1/10</b>	<b>Časté ≥1/100; &lt;1/10</b>	<b>Méně časté ≥1/1 000; &lt;1/100</b>	<b>Vzácné ≥1/10 000; &lt;1/1000</b>
---------------------------------	------------------------------	-----------------------------------	---	---

<b>Infekce a infestace</b>		Genitální kandidóza nebo vaginitida, viz také „Poruchy reprodukčního systému prsu“		
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Hypersenzitivita, viz také „Poruchy kůže a podkožní tkáně“	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Zadržování tekutin, viz také „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“		
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Deprese nebo prohloubení deprese	Nervozita	
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolesti hlavy, migréna nebo zhoršení migrény		
<b>Cévní poruchy</b>			Tromboflebitida povrchových žil	Plicní embolie, tromboflebitida hlubokých žil
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Nauzea, bolesti břicha, napětí nebo nepříjemné pocity v břiše	Plynatost nebo nadýmání	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			Alopecie, růst ochlupení nebo akné, svědění nebo kopřivka	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		Bolesti v zádech, křeče v nohou		
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Bolesti nebo citlivost prsů, vaginální hemoragie	Otoky nebo zvětšení prsů Vznik, zhoršení, nebo opakování výskytu fibroidů dělohy		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Periferní edémy	Lék je neúčinný	
		Zvýšení tělesné hmotnosti		

Postmarketingové sledování

Vedle zmíněných nežádoucích účinků přípravku byly spontánně hlášeny také níže uvedené, u kterých byla na základě všeobecného posouzení uznána možnost souvislosti s léčbou přípravkem Kliogest. Hlášený výskyt těchto spontánních nežádoucích účinků přípravku je velmi vzácný (< 1/10 000, není známo (z dostupných údajů nelze určit)). Zkušenosti z postmarketingového sledování jsou ovlivněny nedostatečným hlášením nežádoucích účinků léčivého přípravku, a to především nežádoucích účinků běžných a dobře známých. Uváděná četnost proto musí být posuzována v tomto světle.

- Novotvary benigní i maligní (včetně cyst a polypů): rakovina endometria
- Poruchy imunitního systému: generalizované reakce přecitlivělosti (např. anafylaktická reakce/šok)
- Psychiatrické poruchy: nespavost, pocit úzkosti, snížené libido, zvýšené libido
- Poruchy nervového systému: závratě, cévní mozková příhoda
- Oční poruchy: 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 svědění
- Vyšetření: snížení tělesné hmotností, zvýšení krevního tlaku

Další nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti s léčbou estrogeny/progestageny:

- Poruchy kůže a podkožní tkáně: chloazma, multifonní erytém, nodózní erytém, vaskulární purpura
- Předpokládaná demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4)
- Suchost očí
- Změna ve složení slzného filmu

#### Riziko rakoviny prsu

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

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

Míra rizika je závislá na době 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>)**

<b>Věk při zahájení HST (roky)</b>	<b>Incidence na 1 000 žen, které HST nikdy neužívaly, v pětiletém období (50-54 let)*</b>	<b>Poměr rizik</b>	<b>Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST po pětiletém období</b>



<b>HST obsahující samotný estrogen</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinace estrogen-progestagen</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 rakoviny prsu liší v jednotlivých zemích EU, bude se také počet případů rakoviny prsu navíc proporcionálně měnit.

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

<b>Věk při zahájení HST (roky)</b>	<b>Incidence na 1 000 žen, které HST nikdy neužívaly, v desetiletém období (50–59 let)*</b>	<b>Poměr rizik</b>	<b>Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST po desetiletém období</b>
<b>HST obsahující samotný estrogen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinace estrogen-progestagen</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 rakoviny prsu liší v jednotlivých zemích EU, bude se také počet případů rakoviny prsu navíc proporcionálně měnit.

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

<b>Věkové rozmezí (roky)</b>	<b>Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větvi 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>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, jimž byla odňata děloha a které nevykazovaly zvýšené riziko rakoviny 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 rakoviny endometria

U žen s intaktní dělohou neužívajících HST je riziko rakoviny endometria cca 5 případů na každých 1 000 žen.

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

V závislosti na délce užívání samotných estrogenů a na dávce estrogenů roste riziko rakoviny endometria v epidemiologických studiích v rozsahu 5 až 55 diagnostikovaných případů navíc na každých 1 000 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 MWS nezvýšilo užívání kombinované (sekvenční nebo kontinuální) HST po dobu 5 let riziko rakoviny endometria (RR = 1,0 (0,8 – 1,2)).

### Riziko rakoviny vaječníků

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

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HST, zvýšené riziko rakoviny vaječníků 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 diagnostikována rakovina vaječníků 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**

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větvi užívající placebo	Poměr rizika a 95% CI	Případy navíc za 5 let užívání na 1 000 žen užívajících HST (95% CI)
<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, jimž byla odňata děloha

#### 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 1,5 násobným zvýšením relativního rizika ischemické cévní mozkové příhody. Riziko hemoragické cévní mozkové příhody se 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 studies kombinované – dodatečné riziko ischemické cévní mozkové příhody\* po 5 letech užívání**

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větvi užívající placebo	Poměr rizika a 95% CI	Případy navíc na 1 000 žen užívajících HST za 5 let užívání
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\* Nebyl činěn 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**

Příznaky předávkování perorálními estrogeny jsou citlivost prsů, nauzea, zvracení a/nebo metroragie. Předávkování progestageny může vést k depresivním náladám, únava, akné a hirsutismu. Léčba má být symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Estradiolum: Léčivá látka, syntetický  $17\beta$ -estradiol, je chemicky a biologicky identický s endogenním humánním estradiolem. Nahrazuje ztrátu produkce estrogenů u žen po menopauze a zmírňuje menopauzální příznaky.

Estrogeny chrání před úbytkem kostní hmoty po menopauze nebo ovariektomií.

Norethisteron-acetát: Syntetický progestagen s podobným účinkem jako progesteron, přirozený ženský pohlavní hormon. Protože estrogeny podporují růst endometria, zvyšují samostatné estrogeny riziko hyperplazie a rakoviny endometria. Přidání progestagenu snižuje riziko hyperplazie endometria vyvolané estrogeny u žen, jimž nebyla odňata děloha.

Ke zmírnění menopauzálních příznaků dochází během prvních několika týdnů léčby.

Kliogest je přípravek kontinuální kombinované substituční hormonální terapie podávaný za účelem zabránit pravidelnému krvácení spojenému s cyklickou a sekvenční HST. Během 10 – 12 měsíců léčby byla zjištěna amenorea (nepřítomnost krvácení nebo špinění) u 94 % pacientek. U 30 % žen bylo během prvních 3 měsíců pozorováno krvácení a/nebo špinění a u 6 % bylo krvácení a špinění zjištěno během 10 – 12 měsíců podávání.

Nedostatek estrogenu v menopauze souvisí se zvýšeným kostním metabolismem 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.

Důkazy ze studie WHI a meta-analýza studií dokládají, že HST podávaná převážně zdravým ženám, ať již samotného estrogenu nebo kombinovaného s progestagenem, redukuje riziko zlomenin kyčle, páteře 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 přípravku Kliogest na denzitu kostního minerálu byl zkoumán v dvouletém randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení u postmenopausálních žen (n=327, zahrnující 48 s přípravkem Kliogest). Všechny ženy obdržely doplňkovou léčbu 1000 mg kalcia denně. Kliogest výrazně zabraňoval úbytku kostní hmoty bederní páteře, celých kyčlí, distálního radiu a celého těla v porovnání s ženami léčenými placebem s doplňkem kalcia. U žen těsně po menopauze (1 až 5 let od poslední menstruace) bylo procento změn hustoty minerálů v kostech oproti výchozímu stavu v bederní páteři, stehenním krčku, a stehenním trochanteru po 2 letech léčby přípravkem Kliogest  $5,4 \pm 0,7\%$ ,  $2,9 \pm 0,8\%$  a  $5,0 \pm 0,9\%$ . Procentuální podíl žen, u nichž zůstala hustota minerálních látek v kostech zachována nebo se po léčbě přípravkem Kliogest zvýšila, činil po 2 letech léčby 91%.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání  $17\beta$ -estradiolu v mikronizované formě, dochází k rychlé absorpci z gastrointestinálního traktu. Při prvotním průchodu játry a jinými vnitřními orgány dochází k rozsáhlé metabolizaci (first-pass efekt) a k vrcholu koncentrace v plazmě přibližně 44 pg/ml (161 pmol/l) (rozmezí 30 – 53 pg/ml (rozmezí 110 – 194 pmol/l)) dochází během 6 hodin po podání 1 tablety přípravku Kliogest. Poločas  $17\beta$ -estradiolu je asi 18 hodin. V krevním oběhu je vázán na SHBG (37%) a na albumin (61%) a pouze asi 1 – 2% nejsou vázána. Metabolismus  $17\beta$ -estradiolu probíhá především v játrech a střevech, ale také v cílových orgánech a zahrnuje vytváření méně aktivních nebo neaktivních metabolitů včetně estronu, katecholesterolů a několika sulfátů estrogenu a glukuronidů. Estrogeny jsou vylučovány žlučí, hydrolyzovány a reabsorbovány (enterohepatická cirkulace) a jsou eliminovány především močí v biologicky neaktivní formě.

Po orálním podání je norethisteron-acetát rychle absorbován a přeměněn na norethisteron (NET). Při prvotním průchodu játry a jinými vnitřními orgány dochází k jeho rozsáhlé metabolizaci (first-pass efekt) a vrcholné koncentrace v plazmě přibližně 9 ng/ml (30 nmol/l) (rozmezí 6 – 11 ng/ml (rozmezí 20 – 37 nmol/l)) dosahuje během 1 hodiny po podání 1 mg. Konečný poločas NET je asi 10 hodin. NET se váže na SHBG (36%) a na albumin (61%). Nejdůležitější metabolity jsou izomery 5a-dihydro-NET a tetrahydro-NET, které jsou vylučovány hlavně v moči jako sulfátové nebo glukuronidové konjugáty.

Farmakokinetika estradiolu není ovlivněna norethisteron-acetátem.

Farmakokinetické vlastnosti u starších žen nebyly zkoumány.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Profil toxicity estradiolu a norethisteron-acetátu je dobře znám. Neexistují žádné předklinické údaje, které by byly významné pro předepisujícího lékaře, kromě těch, které jsou již uvedeny v jiných částech Souhrnu údajů o přípravku.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

### Jádro tablety

Monohydrát laktosy  
Kukuřičný škrob  
Hyprolosa  
Mastek  
Magnesium-stearát

### Potahová vrstva

Bílé tablety:  
Hypromelosa  
Triacetin  
Mastek

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Chraňte před chladem. Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

1 x 28 tablet nebo 3 x 28 tablet v kalendářovém otočném balení.

Kalendářové otočné balení s 28 tabletami sestává z následujících tří částí:

- Spodní disk z barevného neprůhledného polypropylenu
- Kruhové víčko z průhledného polystyrenu
- Středový otočný disk z barevného neprůhledného polystyrenu

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**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsvaerd  
Dánsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/302/91-C

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

Datum první registrace: 11.9. 1991

Datum posledního prodloužení registrace: 28.4.2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 9. 2020