

**Sp. zn. sukls29828/2022**

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Gynovel 1 mg/0,5 mg tablety

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

Jedna tableta obsahuje estradiolum 1 mg (jako estradioli valeras) a norethisteroni acetatas 0,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: laktóza 65,78 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Tableta

Bílé, kulaté, bikonvexní tablety o průměru 6 mm.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Hormonální substituční terapie (HST) symptomů nedostatku estrogenů u žen, které jsou více než 1 rok po menopauze.

Prevence osteoporózy u žen po menopauze, u nichž je vysoké riziko vzniku budoucích fraktur a které netolerují nebo mají kontraindikovánu léčbu jinými přípravky schválenými pro prevenci osteoporózy (viz též bod 4.4).

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

##### Dávkování

Gynovel 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 pokračování léčby postmenopauzálních symptomů je třeba použít nejnižší účinnou dávku po co nejkratší dobu (viz též bod 4.4).

Jestliže po třech měsících léčby nedochází k uspokojivému snížení příznaků, je možné přejít na kombinovaný přípravek obsahující vyšší dávku.

##### Způsob podávání

Perorální podání.

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

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

#### Zapomenutá dávka

Zapomene-li pacientka užít jednu tabletu, může ji užít během 12 hodin od obvyklé doby užití, nepoužitou tabletu musí jinak znehodnotit. Opomenutí dávky může zvýšit pravděpodobnost výskytu krvácení a špinění.

### **4.3 Kontraindikace**

- Známý, v anamnéze uváděný nebo suspektní karcinom prsu;
- Známé nebo suspektní, estrogenně podmíněné maligní tumory (např. karcinom endometria);
- Nediagnostikované krvácení z pochvy;
- Neléčená hyperplazie endometria;
- Dřívější či současný žilní tromboembolismus (trombóza hlubokých žil, plicní embolie);
- Známá trombofilní porucha (např. deficiencie proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4);
- Aktivní nebo nedávno prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angína pectoris, infarkt myokardu);
- Akutní onemocnění jater nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se jaterní testy nevrátily do 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 postmenopauzálních symptomů hormonální substitucí by měla být zahájena pouze tehdy, pokud symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je třeba podrobně zvážit rizika a přínosy léčby, a to alespoň jednou ročně, a pokračovat v HST pouze tehdy, pokud přínosy převažují nad riziky.

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

#### Lékařské vyšetření/kontroly

Před zahájením nebo obnovením HST je nutno zjistit kompletní osobní a rodinnou zdravotní anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsou) by se mělo řídit informacemi vycházejícími z anamnézy, kontraindikacemi a upozorněními pro použití HST. V průběhu léčby se doporučuje provádět pravidelná kontrolní vyšetření, jejichž frekvence a charakter jsou individuální s ohledem na stav každé pacientky. Ženy je třeba upozornit na to, jaké změny v prsou by měly hlásit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz níže „Karcinom prsu“). Vyšetření, včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie, je třeba provádět v souladu s aktuálně přijímanou screeningovou praxí, upravenou s ohledem na klinické potřeby individuálních pacientek.

#### Stavy vyžadující dohled

Pokud je přítomen jakýkoli z následujících stavů, nebo se vyskytl v minulosti a/nebo se zhoršil v průběhu těhotenství či předchozí hormonální léčby, je třeba pacientku bedlivě sledovat. Je nutno vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou vyskytnout opakovaně anebo se mohou během léčby přípravkem Gynovel zhoršit. Jedná se především o následující:

- Leiomyom (děložní fibroidy) nebo endometrióza,
- Rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže),

- Rizikové faktory estrogenně podmíněných tumorů, např. dědičná zátěž pro karcinom prsu z první linie,
- Hypertenze,
- Porucha činnosti jater (např. adenom jater);
- Diabetes mellitus s vaskulárním postižením nebo bez něj,
- Cholelitiáza,
- Migréna nebo (těžké) bolesti hlavy,
- Systémový lupus erythematosus (SLE),
- Hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže),
- Epilepsie,
- Astma,
- Otokleróza.

#### Důvody okamžitého vysazení léčby

Léčbu je třeba vysadit v případě zjištění kontraindikací (viz. bod 4.3) a v následujících případech:

- Žloutenka (ikterus) nebo zhoršení funkce jater,
- Významné zvýšení krevního tlaku,
- Nový výskyt migrenózních bolesti hlavy,
- Těhotenství.

#### Hyperplazie a karcinom endometria

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

Cyklický přírůstek progestagenu na dobu minimálně 12 dnů v každém měsíčním/28denním cyklu nebo kontinuální kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem u žen, které neprodělaly hysterektomii, předchází zvýšenému riziku, které souvisí s HST obsahující samotný estrogen.

V prvních měsících léčby může dojít ke krvácení z průniku a špinění. Pokud ke krvácení z průniku nebo špinění dojde po určité době, kdy pacientka užívá léčbu, nebo pokud krvácení pokračuje po přerušení léčby, je třeba vyšetřit jeho příčinu, což může zahrnovat i biopsii endometria k vyloučení endometriální malignity.

#### Karcinom prsu

Celkové údaje prokazují zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen a nebo HST obsahující pouze samotný estrogen, a to v závislosti na délce užívání HST.

#### *Kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem*

Randomizovaná, placebem-kontrolovaná studie Women's Health Initiative (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).

#### *Léčba samotným estrogenem*

V hodnocení WHI nebylo zjištěno žádné zvýšení rizika karcinomu prsu u žen po hysterektomii, které užívaly HST obsahující samotný estrogen. Během observačních studií bylo převážně zjištěno malé zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu, které je nižší než riziko zjištěné u pacientek užívajících kombinaci estrogen-progestagen (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.

HST, především kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem, zvyšuje denzitu mamografických nálezů, což může negativně 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 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).

#### Žilní tromboembolismus

HST je spojována s 1,3-3násobným rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je mnohem pravděpodobnější v prvním roce užívání HST než později (viz bod 4.8).

U pacientek se známými trombofilními stavy je zvýšené riziko vzniku VTE. HST může toto riziko dále zvyšovat. U těchto pacientek je proto HST kontraindikována (viz bod 4.3).

Obecně uznávané rizikové faktory vzniku VTE zahrnují užívání estrogenů, vyšší věk, velké operace, delší nehybnost, obezitu ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a onkologická onemocnění. V otázce, jako roli mohou mít ve VTE křečové žíly, shoda neexistuje.

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 HST dočasně 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, nebo proteinu C, nebo kombinace defektů), je HST kontraindikována (viz bod 4.3).

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

Pokud po zahájení léčby dojde ke vzniku VTE, je třeba přípravek vysadit. Pacientky je třeba upozornit, aby se na svého lékaře okamžitě obrátily, jakmile si budou vědomy nástupu některého potenciálního symptomu tromboembolismu (např. bolestivé otoky dolních končetin, náhlá bolest na hrudi, dyspnoe).

#### Choroba věnčitých tepen (CAD)

Randomizovaná, kontrolovaná hodnocení neposkytla žádný důkaz ochrany proti infarktu u žen se stávající CAD nebo bez ní, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem nebo HST obsahující samotný estrogen.

#### *Kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem*

Relativní riziko vzniku CAD je po dobu užívání kombinované estrogen-progestagenní HST 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.

#### *Léčba samotným estrogenem*

Z randomizovaných, kontrolovaných hodnocení nebylo zjištěno žádné zvýšené riziko CAD u žen, které byly po hysterektomii a které se léčí samotným estrogenem.

### Ischemický iktus

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

### Další stavy

Estrogeny mohou vyvolávat retenci tekutin, a proto je třeba bedlivě sledovat pacientky trpící kardiální či renální dysfunkcí.

Ženy s preexistující hypertriglyceridemií je třeba v průběhu estrogenové či hormonální substituční léčby bedlivě sledovat, neboť při estrogenové léčbě pacientek s tímto stavem byly zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení triglyceridů v plazmě, což vedlo k pankreatitidě.

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

Estrogeny zvyšují hladinu globulinu vázajícího hormony štítné žlázy (TBG), což vede ke zvýšení celkové hladiny hormonů štítné žlázy v krevním oběhu, měřené jódem vázaným na bílkoviny v séru (PBI), hladiny T4 (stanovené sloupcovou metodou či radioimunoanalýzou) a hladiny T3 (stanovené radioimunoanalýzou). Vazebný poměr T3 se snižuje, což odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a volného T3 zůstávají nezměněny. Může dojít také ke zvýšení hladin dalších vazebných proteinů v séru, např. globulinu vázícího kortikosteroidy (CBG) a globulinu vázícího pohlavní hormony (SHBG), což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů, resp. pohlavních steroidů v krevním oběhu. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů se nemění. Může dojít i ke zvýšení hladin dalších bílkovin v plazmě (angiotensinogen/reninový substrát, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

U pacientek, které vyžadují substituční léčbu hormony štítné žlázy je třeba v průběhu užívání HST pravidelně kontrolovat funkce štítné žlázy, aby bylo zajištěno, že dosahované hladiny hormonů štítné žlázy zůstávají v přijatelných mezích.

Užíváním HST nedochází ke zlepšení kognitivních funkcí. Existují určité údaje týkající se zvýšeného rizika pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinovanou HST nebo HST obsahující samotný estrogen ve věku vyšším než 65 let.

### Hepatitida C

V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru, 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.

Přípravek Gynovel obsahuje monohydrát laktózy.

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**

Metabolismus estrogenů a progestagenů se může zvýšit, pokud jsou souběžně podávány látky, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů metabolizujících léky, konkrétně enzymů patřících do skupiny

cytochromu P450, jako jsou antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a přípravky proti infekcím (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Ačkoli je známo, že ritonavir, telaprevir a nelfinavir působí jako silné inhibitory, pokud jsou užívány současně se steroidními hormony, vykazují naopak silné indukující vlastnosti. Bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a progestagenů.

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést k sníženému účinku a změně profilu děložního krvácení.

Léky, inhibující aktivitu jaterních mikrozomálních enzymů metabolizujících léky, např. ketokonazol, mohou zvyšovat hladiny léčivých látek přípravku Gynovel.

Podávání cyklosporinu současně s léčivým přípravkem Gynovel může zvýšit hladiny cyklosporinu, kreatininu a transamináz v důsledku sníženého metabolismu cyklosporinu v játrech.

Při současném užívání orálních kontraceptiv, která obsahují ethinylestradiol, a lamotriginu byl prokázán významný pokles plasmatických hladin lamotriginu. Podobné interakce se mohou objevit mezi HST obsahující estradiol a lamotriginem. Zajištění dostatečné kontroly záchvatů může proto nezbytně vyžadovat úpravu dávkování lamotriginu.

#### Další interakce

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinásobek 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).

#### Laboratorní vyšetření

Některé výsledky laboratorních vyšetření, jako jsou glukózový toleranční test nebo testy funkcí štítné žlázy, mohou být léčbou estrogenu ovlivněny.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Gynovel není indikován během těhotenství. Pokud během léčby přípravkem Gynovel žena otěhotní, je třeba léčbu neprodleně přerušit.

Údaje o omezeném počtu exponovaných těhotných žen neukazují žádné nežádoucí účinky norethisteron-acetátu na plod. Výsledky většiny doposud provedených epidemiologických studií relevantních pro neúmyslné vystavení plodu účinkům kombinace estrogenu-progestagenu neprokázaly žádné teratogenní ani fetotoxické účinky.

### Kojení

Přípravek Gynovel není indikován během kojení.

### Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

## 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji popisovaným nežádoucím účinkem zaznamenaným při klinických studiích s estradiol-valerátem a norethisteron-acetátem bylo vaginální krvácení a bolest/citlivost prsů, které byly zjištěny přibližně u 10–20 % pacientek. Vaginální krvácení obvykle nastalo v počátečních měsících léčby. Bolest prsou obvykle vymizela po několika měsících. Všechny nežádoucí účinky pozorované v randomizovaných klinických studiích s vyšší četností pro estradiol-valerát a norethisteron-acetát než pro placebo a vyhodnoceny jako možná související s léčbou, jsou uvedeny v následující tabulce.

Pozorované nežádoucí účinky jsou v rámci tříd orgánových systémů řazeny dle klesající četnosti.

V rámci každé skupiny četnosti jsou nežádoucí účinky uváděny dle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1 000 až <1/100	Vzácné ≥1/10 000 až <1/1 000	Velmi vzácné <1/10 000
Infekce a infestace		genitální kandidóza nebo vaginitida, viz též „Poruchy reprodukčního systému a prsu“			
Poruchy imunitního systému			přecitlivělost, viz též „Poruchy kůže a podkožní tkáně“		anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy		retence tekutin, viz „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“			
Psychiatrické poruchy		deprese nebo zhoršení deprese	nervozita		
Poruchy nervového systému		migréna nebo zhoršení migrény, bolesti hlavy			
Cévní poruchy			povrchová tromboflebitida	plicní embolie, žilní tromboembolismus	
Gastrointestinální poruchy		nauzea	bolesti břicha, břišní distenze nebo břišní diskomfort, plynatost nebo nadýmání		
Poruchy kůže a podkožní tkáně			hirsutismus nebo akné, alopecie, kopřivka nebo pruritus		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest zad	křeče nohou		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	vaginální krvácení, bolest nebo citlivost prsou	otok nebo zvětšení prsou, děložní fibroidy nebo zvětšené nebo recidivující děložní fibroidy			

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		periferní otok			
Vyšetření		zvýšení tělesné hmotnosti			

### Riziko karcinomu prsu

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

Zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem je nižší, než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen.

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

Dále jsou uvedeny odhady absolutního rizika založené na výsledcích největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (studie WHI) a největší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií.

### **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 1 000 žen, které HST nikdy neužívaly, v pětiletém období (50–54 let) *	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST po pětiletém období
<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.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

#### **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 1 000 žen, které HST nikdy neužívaly, v desetiletém období (50–59 let) *	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST po desetiletém období
<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.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

### **Americká studie WHI – dodatečné riziko karcinomu prsu po pětiletém užívání**

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik & 95% CI	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST v pětiletém období (95% CI)
<b>Samotné estrogény (CEE)</b>			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)**
<b>estrogen &amp; progestagen CEE + MPA ‡</b>			

50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
---------	----	-----------------	------------

\*\* WHI studie u žen po hysterektomii u kterých se neprojevovalo zvýšení rizika karcinomu prsu

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

### Karcinom endometria

#### *Postmenopauzální ženy s intaktní dělohou*

Riziko karcinomu endometria je přibližně 5 na každých 1 000 žen s intaktní dělohou, které neužívaly HST.

U žen s intaktní dělohou se užívání HST 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 karcinomu endometria v epidemiologických studiích pohybovalo od 5 do 55 dalších případů diagnostikovaných na každých 1 000 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 HST ve studii Million Women Study nevyšlo 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 žilního tromboembolismu

HST 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 následující tabulce:

#### **Studie WHI – dodatečné riziko VTE při pětiletém užívání**

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik & 95% CI	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST
<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 po hysterektomii

### Riziko choroby věnčitých tepen (CAD)

Riziko vzniku choroby věnčitých tepen u žen ve věku nad 60 let, které užívají HST obsahující kombinaci estrogen-progestagen se mírně zvyšuje (viz bod 4.4).

### Riziko ischemického iktu

Léčba samotným estrogenem a kombinací estrogen + progestagen je spojována až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika vzniku ischemického iktu. Riziko hemoragického iktu se během HST 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 vzniku iktu u žen užívajících HST s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.

### Studie WHI – dodatečné riziko vzniku ischemického iktu \* při pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let		Poměr rizik & 95% CI	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST po dobu 5 let
50 – 59	8		1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\* Bez rozlišení mezi ischemickým a hemoragickým iktem

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

- Onemocnění žlučníku;
- Onemocnění kůže a podkoží: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum a vaskulární purpura;
- Pravděpodobnost demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4);
- Suché oči;
- Změna složení slz.

#### 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 prsou, nauzea, zvracení a/nebo metroragie. Předávkování progestageny může vést k depresivním náladám, únavě, akné a hirsutismu. Léčba je symptomatická.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Estrogen a progestagen pro kontinuální kombinovanou substituční léčbu (HST).

Estradiol: Léčivá látka, syntetický 17 $\beta$ -estradiol je chemicky a biologicky totožná s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje vymizelou produkci estrogenu u žen v menopauze a zmírňuje klimakterické příznaky. Estrogeny zabraňují ztrátě kostní hmoty po menopauze nebo ovariektomii.

Norethisteron-acetát: Jelikož estrogeny podporují růst endometria, samotné estrogeny zvyšují riziko hyperplazie a karcinomu endometria. Přidáním progestagenu se u žen, které nepodstoupily hysterektomii, značně snižuje riziko vzniku hyperplazie endometria vyvolané estrogenem.

#### Informace z klinických studií

Gynovel je bioekvivalentní k referenčním tabletám s obsahem 1 mg estrogenu a 0,5 mg norethisteron-acetátu ke kterým jsou k dispozici data z klinických studií.

- Zmírnění příznaků nedostatku estrogenů a charakteru krvácení

Zmírnění příznaků menopauzy bylo dosaženo v průběhu několika prvních týdnů léčby.

Gynovel je přípravek pro kontinuální kombinovanou HST podávanou za účelem zabránění pravidelnému krvácení spojenému s cyklickou nebo sekvenční HST.

Amenorea byla v průběhu 9-12 měsíců léčby pozorována u 90 % žen. Nepravidelné krvácení a špinění se v průběhu prvních tří měsíců léčby objevovalo u 27 % žen a v průběhu 10-12 měsíců léčby u 10 % žen.

- Prevence osteoporózy

Deficience estrogenu v menopauze souvisí se zvyšující se kostní přestavbou a úbytkem kostní hmoty. Účinek estrogenů na hustotu kostního minerálu závisí na dávce. Zdá se, že ochrana je účinná do té doby, dokud trvá léčba. Po vysazení HST dochází ke ztrátě kostní hmoty v podobné míře jako u neléčených žen.

Výsledky studie WHI a meta-analyzovaných studií ukazují, že aktuální užívání HST samostatně či v kombinaci s progestagenem – podávané převážně zdravým ženám – snižuje riziko zlomeniny kyčle, obratlů a jiných osteoporotických fraktur. HST může také předcházet vzniku zlomenin u žen s nízkou kostní denzitou a/nebo s diagnózou osteoporózy, ale průkazy tohoto jsou omezené.

Po dvouleté léčbě 1 mg estradiolu / 0,5 mg norethisteron-acetátu průměrné zvýšení hustoty kostního minerálu (BMD) bederní páteře dosáhlo v jedné publikované studii 3,8% (95% CI, 2,8% - 4,9%) od výchozích hodnot a v další publikované studii 6,4% (95% CI, 3,8% - 6,9%). Procento žen, které si v průběhu léčby udržely anebo zvýšily BMD v oblasti bederní páteře dosáhlo v jedné studii 87 %.

Tablety s obsahem 1 mg estradiolu / 0,5 mg norethisteron-acetátu působily rovněž na BMD v oblasti kyčle. Po 2 letech léčby bylo zvýšení z výchozích hodnot v oblasti krčku stehenní kosti v jedné studii  $1,8\% \pm 4,1\%$  (průměrná hodnota  $\pm$  SD), ( $p < 0,05$  z výchozích hodnot), avšak v jiné studii pouze 0,7 % (95% CI, -1,3 % - 2,8 %,  $p < 0,18$  při srovnání s placebem), průměrné zvýšení BMD po 2 letech léčby dosáhlo v celé kyčli nicméně 3,3% (1,7 % - 5,0 %,  $p < 0,001$  při srovnání s placebem).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Estradiol-valerát

Protože je estradiol valerát rychle štěpen v tenkém střevě, střevní sliznici a játrech, odpovídají farmakokinetické vlastnosti perorálně podanému estradiolu.

Estradiol je po perorálním podání z gastrointestinálního traktu rychle a zcela absorbován. Maximální plazmatické koncentrace je povšechně dosaženo během 5 – 8 hodin po podání. Plasmatický poločas je cca 12 – 14 hodin. Estradiol je v krevním oběhu vázán na SHBG (37 %) a albumin (61 %), zatímco pouze 1 – 2 % zůstávají nevázána. Metabolismus estradiolu probíhá hlavně v játrech a ve střevě, ale také v cílových orgánech. Estradiol je měněn především na estron a estriol. Jsou dále vylučovány žlučí, prodělávají enterohepatální oběh a jsou dále degradovány předtím, než jsou jako biologicky neaktivní glukuronidy a sulfáty vyloučeny močí (90 – 95 %) nebo jako nekonjugované stolicí (5 – 10 %).

### Norethisteron-acetát

Norethisteron-acetát (NETA) je absorbován z gastrointestinálního traktu a jeho účinky trvají nejméně 24 hodin. Maximální plazmatické koncentrace bývá povšechně dosaženo v průběhu 1 až 4 hodin po perorálním podání. Norethisteron-acetát prodělává first-pass effect, přičemž je transformován na norethisteron, který je dále metabolizován a vylučován převážně močí jako glukuronidový nebo sulfátový konjugát. Přibližně 97 % nemetabolizovaného norethisteronu je vázáno na bílkoviny plasmy. Z uvedeného množství je 61% vázáno na albumin a 36% na SHBG. Poločas nemetabolizovaného norethisteronu v plasmě činí v průměru 10,15 hodiny ( $SD \pm 5,46$ ).

Bioekvivalence byla doložena studií provedenou s Gynovelem a referenčními tabletami obsahujícími 1 mg estradiolu / 0,5 mg norethisteron-acetátu. Po podání jednotlivé dávky Gynovelu aritmetická průměrná hodnota  $C_{max}$  byla 5,23 (SD  $\pm$  2,26) ng/ml pro norethisteron a 21,6 (SD  $\pm$  8,9) pg/ml pro estradiol.

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

Akutní toxicita estrogenů je nízká. Z důvodu výrazných rozdílů 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 embryo-letální účinek estradiolu a estradiol-valerátu již při relativně nízkých dávkách; 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 pozorován embryo-letální účinek.

Dlouhodobé nepřetržité podávání přírodních a syntetických estrogenů zvyšuje u některých zvířecích druhů četnost rakoviny prsu, dělohy, děložního krčku, pochvy, varlat a jater. Dlouhodobé nepřetržité podávání noretisteronu zvyšuje u některých zvířecích druhů četnost nádorů hypofýzy a vaječníků u samic a jater a prsu u samců.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kopovidon  
Monohydrát laktózy  
Magnesium-stearát  
Kukuřičný škrob

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Aluminiové blistry v krabičce.

Kalendářové blistrové balení o obsahu 28 a 84 tablet.

Blistrové balení o obsahu 30 a 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Adamed Czech Republic s.r.o.  
Thámová 137/16  
186 00 Praha 8 – Karlín  
Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/036/08-C

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

Datum první registrace: 30.01.2008  
Datum posledního prodloužení registrace: 16.03.2011

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

31. 3. 2022