

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NEOFOLLIN 5 mg/ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml olejového roztoku obsahuje estradioli valeras 5 mg.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).  
Čirý světle žlutý nebo žlutozelený olejový roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Substituční hormonální terapie při nedostatku estrogenů (hypoestrogenismu). Např. u primární nebo sekundární amenorey v důsledku hormonálních poruch s cílem dosáhnout proliferaci endometria. Nedostatek ovariálních estrogenů má být prokázán jejich nízkými plazmatickými hladinami, negativním progesteronovým testem, atrofí endometria a hypoestrogenním obrazem ve vaginální cytologii. Terapii možno začít po vyloučení gravidity, resp. u sekundární amenorey nejdříve 8 týdnů po poslední menstruaci. Substituční terapie při předčasném selhání ovariálních funkcí (předčasná menopauza) před 40. rokem i po 40. roku, např. po ovariectomii nebo radiokastraci z důvodu nenádorových onemocnění. Substituční terapie při celkových i lokálních poruchách vývoje způsobených hypoestrogenismem (eunuchoidní růst, genitální infantilismus, hypoplazie uteru). Zastavení dysfunkčního děložního krvácení. Estrogenový test.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Nepřavidelnosti menstruačního cyklu v prvních letech po menarche: 4., 11. a 18. den cyklu 2 ml přípravku NEOFOLLIN (10 mg estradiol-valerátu) i.m., 18. den spolu s progesteronem.

Substituční terapie primární amenorey: 2 ml přípravku NEOFOLLIN (10 mg estradiol-valerátu) i.m., po 14 dnech přidat progesteron.

Substituční terapie u Turnerova syndromu: 2 ml přípravku NEOFOLLIN (10 mg estradiol-valerátu) i.m. 1., 8. a 15. den cyklu, kombinovat s progesteronem 15. a 22. den. Po zahájení krvácení 2 ml přípravku NEOFOLLIN (10 mg estradiol-valerátu) i.m. 4., 11. a 18. den cyklu, přidat progesteron 18. a 25. den cyklu.

Substituční terapie dlouhotrvající sekundární amenorey ve fertilním věku, prokázaném nedostatku endogenních estrogenů a pozitivním estrogenovém testu: 2 ml přípravku NEOFOLLIN (10 mg estradiol-valerátu) i.m. 1., 8. a 15. den cyklu, přidat progesteron 15. a 22. den. Po dosažení účinku (děložní krvácení) se dávka v dalších cyklech snižuje. Většinou stačí podat 8. den cyklu 2 ml přípravku NEOFOLLIN a 15. den znovu spolu s progesteronem. Po navození menstruačního cyklu stačí 18. den kombinované podání 1 - 2 ml přípravku NEOFOLLIN spolu s progesteronem. Po 3 - 6 cyklech se aplikuje 18. den jen samotný progesteron. Nedojde-li ke krvácení, provede

se progesteronový test k ověření endogenní produkce estrogenů.

Substituční terapie u sekundární amenorey a negativním estrogenovém testu: 7-10 týdnů 2-4 ml přípravku NEOFOLLIN (10-20 mg estradiol-valerátu) i.m. jednou týdně. Poslední týden přidat progesteron.

Zastavení dysfunkčního krvácení: 2 ml přípravku NEOFOLLIN (10 mg estradiol-valerátu) spolu s progesteronem i.m.

Estrogenový test: 2 ml přípravku NEOFOLLIN jednou týdně po dobu 3-4 týdnů. Při pozitivním testu se děložní krvácení objeví do 14 dnů po poslední injekci.

Estrogeny bez progesteronu je možno dlouhodobě léčit jen ženy po hysterektomii. U žen s intaktní dělohou je nutno estrogenovou terapii vždy kombinovat s aplikací progesteronu v zájmu ochrany endometria před nadměrnou stimulací. Vzhledem k fyziologické produkci (estrogeny 0,05 mg/den, progesteron 25 mg/den), poměr estrogeny/progesteron v průběhu kombinované terapie má být 1:50. Cyklická, kombinovaná estrogen-progesteronová terapie (např. 15 dnů estrogeny, 7-10 dnů estrogeny plus progesteron, 7 dnů nic) zachová měsíční krvácení, čímž se sníží riziko vzniku endometriální hyperplazie a karcinomu. Alternativně se estrogeny mohou podávat kontinuálně spolu s progesteronem. Při delším trvání endometrium atrofuje a k menstruaci by potom nemělo dojít. Tento způsob podávání estrogenů byl zaveden s cílem indukovat amenoreu při kombinované estrogen-progesteronové terapii. Zdá se však být méně fyziologický a všechny jeho pozitivní a nežádoucí účinky nejsou ověřené.

Estrogeny se při insuficienci ovarií mají používat v nejmenší potřebné dávce a po nejkratší dobu. Dočasné podávání většího množství estrogenů (dvojnásobek udržovací dávky) může být potřebné k indukci plného vyvinutí sekundárních pohlavních znaků u dívek nebo ke kontrole menopauzálních symptomů. Ještě větší dávky se používají parenterálně (spolu s progesteronem) u některých typů děložního krvácení. U žen s předčasnou menopauzou má substituční terapie trvat minimálně až do věku přirozené menopauzy.

Nejsou indikace k použití estradiolu u novorozenců. Estradiol se příležitostně používal k inhibici růstu u vysokých dívek. Výhody této terapie jsou nejisté. Jako nežádoucí účinky se při ní často vyskytují nauzea, zvyšování tělesné hmotnosti a menoragie.

#### Způsob podání:

Injekce přípravku NEOFOLLIN se aplikují hluboko intramuskulárně.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Známý, uváděný v anamnéze nebo suspektní karcinom prsu
- Známé nebo suspektní estrogeně podmíněné maligní tumory (např. karcinom endometria)
- Nediagnostikované krvácení z genitálií
- 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. angina pectoris, infarkt myokardu)
- Akutní onemocnění jater nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se jaterní testy nevrátily do normálu
- Porfyrie

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

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

Údaje týkající se rizik souvisejících s HRT 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 HRT je třeba zjistit kompletní osobní a rodinnou zdravotní anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) by se mělo řídit informacemi vycházejícími z anamnézy, kontraindikacemi a upozorněními pro použití HRT. Doporučují se pravidelné prohlídky během léčby, jejichž četnost a charakter je individuální s ohledem na stav každé pacientky. Ženy je nutno seznámit s tím, jaké změny v prsou by měly oznámit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz níže Karcinom prsu). Vyšetření, včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie, mají být prováděna v souladu se současnou běžnou screeningovou praxí, a to na základě individuálních klinických potřeb pacientky.

#### Stavy vyžadující dohled

Pokud je u pacientky přítomen jakýkoliv z následujících stavů nebo jestliže se u ní takové stavy vyskytly již dříve a/nebo se zhoršily během těhotenství nebo při předchozí hormonální léčbě, má být pod přísným dohledem. Je nutné vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou během léčby přípravkem NEOFOLLIN projevit opakovaně nebo se mohou zhoršit. Jedná se především o následující stavy:

- Leiomyomy (děložní fibroidy) nebo endometrióza
- Rizikové faktory tromboembolické poruchy (viz níže)
- Rizikové faktory vzniku estrogenně podmíněných nádorů, např. dědičná zátěž ke karcinomu prsu z první linie
- Hypertenze
- Jaterní poruchy (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s poškozením cév/bez poškození cév
- Cholelitiáza
- Migréna nebo (těžké) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- V anamnéze uváděná hyperplazie endometria (viz níže)
- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza

#### Důvody okamžitého vysazení léčby

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

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

#### Hyperplazie a karcinom endometria

U žen s intaktní dělohou je zvýšeno riziko hyperplazie a karcinomu endometria, pokud se estrogény podávají samostatně po delší dobu. Hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelék samotných estrogenů se pohybuje od dvojnásobku 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 dní v každém měsíčním/28denním cyklu nebo kontinuální kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem u žen, které neprodělaly hysterektomii, předchází zvýšenému riziku, které souvisí s HRT 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.

*„Estrogenní stimulace bez opozice progestagenem může vést ke vzniku prekanceróz nebo malignit v reziduálních*

*ohniscích endometriózy. Proto je třeba u žen, které prodělaly hysterektomii z důvodu endometriózy, zvážit přidání progestagenů k estrogenové HRT, pokud je známo, že se u nich vyskytuje reziduální endometrióza.“*

### Karcinom prsu

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

#### *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 HRT. 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 rakoviny prsu u žen, které absolvovaly hysterektomii a užívaly HRT obsahující samotný estrogen. Z observačních studií bylo převážně zjištěno malé zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu, které je významně nižší, než riziko zjištěné u pacientek užívajících kombinace 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 HRT. Pokud byla HRT užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

HRT, 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 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 hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

### Žilní tromboembolismus

HRT 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 HRT než později (viz bod 4.8).

U pacientek se známými trombofilními stavy je zvýšené riziko vzniku VTE. Hormonální substituční terapie může toto riziko dále zvyšovat. U těchto pacientek je proto HRT 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, jakou roli mohou mít ve VTE křečové žíly, neexistuje shoda.

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

#### Ischemická choroba srdeční (CAD)

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

#### *Kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem*

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.

#### *Samotný estrogen*

Z randomizovaných, kontrolovaných hodnocení nebylo zjištěno žádné zvýšení rizika CAD u žen, které absolvovaly hysterektomii a které se léčí samotným estrogenem.

#### 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).

#### 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 estrogény než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogény. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem. Viz bod 4.5.

#### Další stavy

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

Ženy s preexistující hypertriacylglycerolemií 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 triacylglycerolů v plazmě, což vedlo k pankreatitidě.

Estrogény zvyšují hladinu tyroxin vázícího globulinu (TBG), což vede ke zvýšení celkové hladiny hormonu štítné žlázy v oběhu, měřené jódem vázaným na proteiny v séru (PBI), hladinami T4 (stanovenými sloupcovou metodou či radioimunoesejí) nebo hladinami T3 (stanovenými radioimunoesejí). 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. kortikosteroidy vázícího globulinu (CBG) a globulinu vázícího pohlavní hormony (SHBG), což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů, resp. pohlavních steroidů v oběhu. Koncentrace volných či biologicky aktivních hormonů se nemění. Může dojít i ke zvýšení hladin dalších proteinů v plazmě (angiotensinogen/reninový substrát, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

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

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

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

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

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

##### 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 pětinasobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogény než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogény. 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).

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

##### Těhotenství

Přípravek Neofollin není indikován během těhotenství. Pokud žena otěhotní během léčby přípravkem Neofollin, je třeba léčbu neprodleně přerušit. Výsledky většiny doposud provedených epidemiologických studií relevantních pro neúmyslné vystavení plodu účinkům estrogenů neprokázaly žádné teratogenní ani fetotoxické účinky.

##### Kojení

Přípravek Neofollin není indikován v období kojení.

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

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

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Výskyt nežádoucích účinků závisí na věku pacientky a jde zejména o projevy zesílených fyziologických účinků estrogenů. Část nežádoucích účinků vzniká jako důsledek hepatálního metabolismu estradiolu.

Všechny estrogenové přípravky mohou zejména na začátku léčby způsobit lehké nežádoucí účinky, jako napětí a hypertrofii prsů, mastalgii, slabé vaginální krvácení, retenci sodíku a tekutin, zvyšování tělesné hmotnosti, bolesti hlavy, parestázie a nauzeu, gynekomastii, předčasné uzavření epifyzárních štěrbin. Tyto účinky závisí na dávce a často spontánně vymizí při dlouhodobé terapii.

Nežádoucí účinky byly rozděleny podle frekvence výskytu za použití následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ )	Vzácné ( $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$ )
Poruchy metabolismu a výživy				Hyperkalcemie
Psychiatrické poruchy		Sklon k depresi, anorexii	Snížení libida	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, parestezie		
Cévní poruchy			Venózní tromboembolická nemoc	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy		Nauzea	Zvracení, průjem	
Poruchy jater a žlučových cest			Poruchy jaterních funkcí	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka, kopřivka, chloasma, různé erupce	Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiformae a nodosum
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Předčasné uzavření epifyzárních štěrbin u dětí
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Napětí a zvětšení prsů, bolest prsů, endometriální hyperplazie,  U mužů: gynekomastie, inhibice spermatogeneze, ztráta libida, impotence	Abnormální děložní krvácení, karcinom endometria, karcinom prsu	Slabé vaginální krvácení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Edém, retence sodíku a tekutin		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti		

### Riziko karcinomu prsu

- U žen užívajících kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem po dobu přesahující 5 let bylo hlášeno až dvojnásobně 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 HRT (roky)	Incidence na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v pětiletém období (50 – 54 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT po pětiletém období
<b>HRT 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 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 HRT (roky)	Incidence na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v desetiletém období (50 – 59 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT po desetiletém období
<b>HRT 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 liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

### Americká studie WHI – Dodatečné riziko rakoviny prsu po pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo	Poměr rizik a 95% CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v pětiletém období (95% CI)
<b>Samotné estrogény (CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*3
<b>estrogen + progestogen (CEE+MPA) ‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

\*3 Studie WHI 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 neužívají HRT. U žen s dělohou se užívání 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 karcinomu endometria 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 Million Women Study nezvýšilo 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 2000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2000.

### 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 následující tabulce:

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

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
<b>Samotný perorální estrogen*4</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)

\*4 Studie u žen bez dělohy

### Riziko ischemické choroby srdeční (CAD)

Riziko vzniku ischemické choroby srdeční 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 vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.

#### **Studie WHI – Dodatečné riziko vzniku ischemické mozkové příhody\*5 při pětiletém užívání**

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo	Poměr rizik a 95% CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po dobu 5 let
-----------------------	--	----------------------	--

50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
-------	---	---------------	---------

\*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, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulární purpura
- Pravděpodobnost demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4).

#### 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: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Nejsou informace o důsledcích akutního předávkování estradiolem u člověka. Léčba případného předávkování má být symptomatická.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormony – estrogeny, ATC kód: G03CA03

**Estradiol/Estradiol-valerát:** 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.

#### Molekulární a celulární mechanismus účinku.

Estradiol působí prostřednictvím estrogenových receptorů lokalizovaných v cílových buňkách. Neobsazené estrogenové receptory jsou lokalizovány v cytoplazmě, našly se však i v buněčné membráně.

Estradiol reguluje růst a činnost ženských pohlavních orgánů, sekundárních pohlavních znaků a prsních žláz, jako i jisté funkce dělohy a přídatných orgánů, zvláště proliferaci endometria, vývoj decidui a cyklické změny epitelu cervixu a vagíny. Hyperplazii endometria v průběhu podávání estrogenů možno omezit současným podáváním progesteronu.

Po navázání estradiolu na estrogenový receptor působí tento komplex jako transkripční faktor, který moduluje expresi cílových genů. Estrogeny obsahují cyklopentanoperhydrofenantrenovou strukturu. Fenolický kruh je základní chemickou podmínkou pro vazbu na estrogenové receptory. Kyslík na C17 je nevyhnutelný pro estrogenovou biologickou aktivitu. Biologickou účinnost ovlivňuje typ radikálu navázaného na kyslík na C17. Z endogenních estrogenů je nejúčinnější 17- $\beta$ -estradiol. Účinnost estradiolu se snižuje desetkrát po enzymatické nebo chemické oxidaci 17- hydroxylové skupiny na ketoskupinu, jako je to např. u estronu.

Estrogeny jsou steroidní hormony, jejichž hlavní úlohou je regulace funkce ženských pohlavních orgánů a regulace reprodukce. Přirozené estrogeny jsou 17- $\beta$ -estradiol, estron a estriol. Nejúčinnější z nich je 17- $\beta$ -estradiol. Hladina estrogenů v krvi musí mít jistou minimální kritickou hodnotu, aby endometrium proliferovalo. Estradiol v kombinaci s progesteronem podporuje také sekreční fázi menstruačního cyklu. Je-li hladina estrogenů příliš nízká, endometrium se neudrží a následuje děložní krvácení. Děložní krvácení se tedy může dočasně zastavit velkými dávkami estrogenů, nebo vyvolat přerušením jejich podávání. Krvácení však může vzniknout i přes vysokou hladinu estrogenů (při dlouhodobém podávání vysokých dávek) jako důsledek infarktů

v excesivně hypertrofovaném endometriu. Hyperplazii endometria při podávání estrogenů je možno omezit současným podáváním progesteronu. Také přerušení podávání estrogenů u žen po menopauze nebo po ovariektomii indukuje děložní krvácení. Chronické podávání estrogenů bez progesteronu, anovulační cykly (chybí sekrece progesteronu) nebo ovariální nádory secernující estrogenu způsobují také děložní krvácení.

Estradiol reguluje zpětnou vazbou sekreci gonadotropinů na úrovni hypofýzy a hypothalamu. Sekrece FSH je progresivně inhibována, zvyšuje-li se hladina estradiolu (negativní zpětná vazba). Sekrece LH je při nízkých hladinách estradiolu maximálně potlačena. Zvyšuje se jako odpověď na zvýšení hladiny estradiolu (pozitivní zpětná vazba). FSH stimuluje sekreci estradiolu z dozrávajícího folikulu. Estradiol se tím v průběhu menstruačního cyklu podílí na regulaci cyklických změn gonadotropinů a endometria. Kromě účinku na pohlavní orgány, sekundární pohlavní znaky, mléčnou žlázu, hypothalamus a hypofýzu působí estradiol zejména na játra a kostru a má mnohočetné metabolické účinky. Významně ovlivňuje metabolismus lipidů, snižuje hladiny lipoproteinů s nízkou hustotou a opačně zvyšuje hladiny lipoproteinů s vysokou hustotou a triglyceridů. Stimuluje syntézu transportních globulinů pro hormony. Podporuje absorpci vápníku ze střev a redukuje jeho vylučování močí. Estradiol inhibuje resorpci kostí. Závažnými důsledky dlouhotrvajícího nedostatku cirkulujících estrogenů mohou být osteoporóza a kardiovaskulární komplikace.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika po jednorázovém podání. Po intravenózním podání má estradiol iniciální poločas přibližně 20 minut a sekundární přibližně 70 minut. Metabolická clearance definovaná jako objem krve, ze které byl estradiol ireverzibilně odstraněn, je 600 až 800 litrů za 24 hod.m<sup>-2</sup> u žen před menopauzou a okolo 600 litrů za 24 hod.m<sup>-2</sup> u žen po menopauze.

Absorpce. Po perorálním podání se přirozené estrogenu téměř úplně absorbují. Účinnost p.o. podání je však omezena vzhledem k intenzivnímu metabolismu estrogenů během jejich prvního přechodu játry (first pass effect). Estradiol-valerát se už ve střevní sliznici mění na estron, takže po p.o. podání estradiolu je plazmatická koncentrace estronu nefyziologicky vyšší než koncentrace estradiolu. Po p.o. podání je signifikantní část estradiol-valerátu inaktivovaná už před vstupem do systémové cirkulace. Estradiol se velmi dobře resorbuje i kůží a sliznicí. Alkyl a aryl estery estradiolu mají nižší polaritu, proto se po i.m. podání v olejové suspenzi rychlost jejich resorpce snižuje v závislosti na velikosti bočního řetězce. Estradiol-valerát, ester estradiolu, je dlouho-době působící ester vhodný na i.m. podání. Rychlost jeho resorpce je nižší než estradiol benzoátu (terapeutické dávky jsou účinné několik dnů) a větší než estradiol dipropionátu (terapeutické dávky jsou účinné několik týdnů). Estradiol-valerát v olejovém roztoku je po i.m. aplikaci účinný 1-3 týdny. Tkáňové esterázy uvolňují z estradiol-valerátu účinný estradiol. Parenterální aplikace estradiol-valerátu umožňuje snížit jeho inaktivaci ve střevní sliznici a v játrech. Nástup a ukončení účinku estradiol-valerátu po i.m. aplikaci jsou pomalé, postupné a neurčitě. Intenzivní konverze estradiolu na estron ve střevě a v játrech způsobuje, že orální podání estradiolu vede k vysoké koncentraci cirkulujícího estronu a současně k vysokému poměru estron/estradiol. Z tohoto hlediska perorální estradiol neobnovuje fyziologickou situaci u žen před menopauzou, kdy je poměr estron/estradiol menší než 1. Perkutánní, subkutánní, vaginální a intramuskulární aplikace estradiolu umožňuje dosáhnout plazmatické koncentrace podobné hladinám estradiolu ve folikulární fázi, jakož i nízký poměr estron/estradiol.

Distribuce. Vzhledem k vysoké rozpustnosti v tucích se estradiol distribuuje v celém těle. Extenzivní vazba na plazmatické proteiny však způsobuje, že distribuční objem je jen 9-15 l. Cirkulující estradiol je téměř úplně vázán na plazmatické proteiny. Přibližně 60 % se váže na albumin, 38 % na globulin vážící pohlavní hormony a 2-3 % zůstávají volné a představují biologicky účinnou frakci hormonu. Globulin vážící pohlavní hormony významným způsobem ovlivňuje účinnost estradiolu. Testosteron se váže na tentýž glykoprotein s vyšší afinitou než estrogen, takže tyto steroidy mohou vzájemně ovlivňovat svůj metabolismus. Některé stavy ovlivňují hladinu globulinu vážícího pohlavní hormony a tím i hladinu volného estradiolu. Hypertyreoidismus, cirhóza, gravidita a terapie estrogenu zvyšují hladinu globulinu vážícího pohlavní hormony. Naopak hypotyroidismus, hyperandrogenismus a obezita snižují jeho hladinu. Estradiol se vylučuje do mateřského mléka, jeho koncentrace však není tak vysoká, aby se dalo předpokládat ovlivnění dítěte. Estradiol prochází placentou.

Biotransformace. Estradiol je konvertován 17- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenázou na estron už ve střevní sliznici, poté v játrech. Estron se rychle mění na estron-3-sulfát, jež je nejdůležitějším cirkulujícím estrogenem. Není však fyziologicky aktivní vzhledem k slabé vazbě na estrogenové receptory. Hlavní metabolická cesta je hydroxylace aromatického A kruhu v poloze C-2. Hydroxylace se může uskutečnit i v poloze C-16 na D kruhu

za vzniku 16- $\alpha$ -hydroxyestronu, který se následně redukuje na estriol. Estriol má jen 1/10 aktivity estradiolu. Hydroxylační reakce na C-2 a C-16 jsou kompetitivní. Hydroxylace může proběhnout i v polohách C-4, 6, 7, 11, 14, 15, 16 a 18. Estrogeny vytvořené hydroxylací na A kruhu se mohou na hydroxylových skupinách metylovat. Mimo to mohou tvořit kovalentní vazby se sulfhydrylovými skupinami hepatálních proteinů. Estron, estradiol a jejich metabolity se konjugují za vzniku glukuronidů a sulfátů. Hlavní cirkulující metabolit estrogenu je estron-3-sulfát. Lehce se dekonjuguje na volný estron, který se může estradiol dehydrogenázou měnit v játrech a endometriu na estradiol. Estron-3-sulfát má proto zřejmě zásobní funkci a představuje lehce dostupný zdroj volného estradiolu. Oxidace estradiolu na estron je však rychlejší a je upřednostňována před opačnou reakcí.

Všechny tři estrogeny (estradiol, estron, estriol) se vylučují močí jako glukuronidové a sulfátové konjugáty spolu s malým množstvím nezměněného estradiolu. 40 až 100 % (v průměru 80 %) podané dávky estradiolu se vylučuje močí v průběhu 96-120 hodin. 20 % se vyloučí stolicí. Asi 40 % estradiolových metabolitů se vylučuje žlučí a z těchto se 80 % reabsorbuje do enterohepatální cirkulace. Jen malá část (kolem 7 %) podané dávky estradiolu se vylučuje stolicí. Hepatální metabolismus estradiolu je možno zvýšit indukcí mikrozomálních enzymů. Poškození jater může vést k hyperestrogenizmu. Mimo to jaterní metabolismus způsobuje, že po perorálním podání se většina estrogenu v játrech mění na farmakologicky méně účinné látky. Estrogeny se metabolizují i ve střevě střevní flórou, což umožňuje jejich enterohepatální cirkulaci. Alterace normální střevní flóry mohou proto ovlivnit estrogenový metabolismus.

#### Závislost mezi plazmatickou koncentrací a účinkem.

Denní tvorba estrogenu je u žen, v závislosti na fázi cyklu, 90-350 nmol. Po menopauze produkce klesá na 17 - 35 nmol/24 hod. Plazmatická koncentrace 300 - 800 pmol.l<sup>-1</sup> je dostatečná pro odstranění menopauzálních symptomů jako návaly tepla, profúzní pocení a na snížení zvýšených hladin gonadotropinů po menopauze. Postmenopauzální symptomy se objevují znovu, snížila-li se plazmatická hladina estradiolu na 100 až 120 pmol.l<sup>-1</sup>. Více prací dokumentuje, že existuje vztah mezi plazmatickou koncentrací estradiolu a účinkem estradiolové terapie.

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

Reprodukční toxicita. Podle testování na zvířatech má estradiol teratogenní účinek na urogenitální trakt, kostru, srdce a mléčné žlázy. U některých druhů experimentálních zvířat kontakt s estradiolem in utero snižuje u potomstva fertilitu, u samců způsobuje feminizaci.

Onkogenní potenciál. U některých druhů experimentálních zvířat estradiol podporuje vývoj různých nádorů včetně nádorů mléčné žlázy, uteru a cervixu uteri. Testikulární, lymfoidní, a osteogenní nádory byly popsány, ale jen u některých druhů myší. U většiny jiných druhů se nepodařilo estrogeny indukovat nádory. Některé experimenty poukazují na možnou signifikantní korelaci mezi působením estrogenu a benigními a maligními nádory jater. Úloha estradiolu v etiologii karcinomu mléčné žlázy je zatím nejasná. Estradiol je na seznamu známých karcinogenů. Estradiol se klasifikuje jako "tumor promoter" a nikoli jako genotoxický karcinogen. Některé genotoxické testy na bakteriích však naznačují, že estradiol a jeho katecholové metabolity jsou genotoxické karcinogeny s pravděpodobnou schopností indukovat vznik nádorů. Genotoxický účinek mají estradiol a diethylstilbestrol i na myších epiteliálních buňkách.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Slunečnicový olej na injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

Oxidující látky, alkálie a světlo způsobují rozklad.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

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

Uchovávejte při teplotě 15 °C – 25 °C, vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

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

- 1) 1ml neodlamovací ampulky, plastický přířez, pilník, krabička.
- 2) 1ml odlamovací ampulky, plastický přířez, krabička.

Velikost balení: 5 ampulek po 1 ml

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

Aplikuje se hluboko do svalu.

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

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

BB Pharma a.s., Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 - Lhotka, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

56/461/69-S/C

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

Datum první registrace: 30.12.1969

Datum posledního prodloužení registrace: 30.03.2011

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

14. 4. 2022