

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Indivina 1 mg/2,5 mg tablety  
Indivina 1 mg/5 mg tablety  
Indivina 2 mg/5 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta Indivina 1 mg/2,5 mg obsahuje:  
estradioli valeras 1 mg  
medroxyprogesteroni acetat 2,5 mg

Jedna tableta Indivina 1 mg/5 mg obsahuje:  
estradioli valeras 1 mg  
medroxyprogesteroni acetat 5 mg

Jedna tableta Indivina 2 mg/5 mg obsahuje:  
estradioli valeras 2 mg  
medroxyprogesteroni acetat 5 mg

#### Pomocná látka se známým účinkem:

1 mg/2,5 mg tableta: 78,9 mg laktózy  
1 mg/5 mg tableta: 76,5 mg laktózy  
2 mg/5 mg tableta: 75,5 mg laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Bílé, kulaté, ploché se zkosenými okraji, o průměru 7 mm, na jedné straně s vyraženým kódem: 1+2,5, 1+5 resp. 2+5.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční terapie (HRT) symptomů nedostatku estrogenu u žen s neporušenou dělohou, které jsou více než tři roky po menopauze.

Prevence osteoporózy u žen po menopauze, u nichž je vysoké riziko vzniku budoucích zlomenin a které netolerují nebo mají kontraindikovánu léčbu jinými přípravky schválenými pro prevenci osteoporózy (viz též bod 4.4 a 5.1).

Zkušenosti s léčbou pacientek starších 65 let jsou omezené.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Indivina je kontinuální kombinovaná HRT, při níž jsou estrogen a progesteron podávány denně bez přerušení.

### Dávkování:

Jedna tableta denně perorálně bez přerušení. Je vhodné brát tablety každý den přibližně ve stejnou dobu.

Léčbu je doporučeno zahajovat s Indivinou 1 mg/2,5 mg. V závislosti na klinických projevech lze dávku upravit dle individuálních potřeb.

2,5 mg medroxyprogesteron-acetátu (MPA) obvykle stačí k předcházení nepravidelnému krvácení. Jestliže se nepravidelné krvácení vyskytne a přetrvává i přes vyloučení endometriálních abnormalit, dávka může být zvýšena na 5 mg (Indivina 1 mg/5 mg).

Jestliže je pro zmírnění klimakterických symptomů dávka 1 mg estradiol-valerátu (E<sub>2</sub>V) nedostačující, může být zvýšena na 2 mg (Indivina 2 mg/5 mg).

U žen s amenoreou a bez HRT nebo při převodu z jiné formy kontinuální kombinované HRT je možno začít s užíváním Indiviny kdykoliv. Při přechodu z cyklické HRT je třeba pro zahájení léčby Indivinou počkat jeden týden po dokončení předchozího cyklu.

Vliv estrogenu na densitu kostního minerálu je závislý na dávce, a proto efekt 1 mg E<sub>2</sub>V může být nižší než u 2 mg (viz bod 5.1).

Jestliže si pacientka zapomněla vzít tabletu, doporučuje se zapomenutou tabletu znehodnotit. Opakované vynechání dávky může zvýšit pravděpodobnost nepravidelného krvácení a špinění.

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

### **4.3 Kontraindikace**

- známý, uváděný v anamnéze nebo suspektní karcinom prsu
- známé nebo suspektní estrogenně podmíněné maligní tumory (např. karcinom endometria)
- nediodagnostikované 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
- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv z pomocných látek uvedenou v bodě 6.1 porfýrie.

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

Léčba postmenopauzálních symptomů hormonální substitucí má 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 HRT pouze tehdy, pokud přínosy převažují 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 nutno zjistit kompletní osobní a rodinnou zdravotní anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsou) se má řídit informacemi vycházejícími z anamnézy, kontraindikacemi a upozorněními pro použití HRT.

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 mají 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 jakýkoliv 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 nebo se mohou během léčby přípravkem Indivina zhoršit. Jedná se především o následující:

- leiomyom (děložní fibroid) nebo endometrióza
- rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže)
- rizikové faktory estrogenně podmíněných tumorů, např. dědičná zátěž ke karcinomu 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
- hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže)
- epilepsie
- astma
- otoskleróza
- hereditární angioedém.

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

### **Důvody okamžitého vysazení léčby**

Léčbu je třeba vysadit v případě zjištění kontraindikací a v následujících situacích:

- žloutenka nebo zhoršení funkce jater
- významné zvýšení krevního tlaku
- nový výskyt migrenózních bolestí hlavy
- 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 uživatelky 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 přídavek progestagenu na dobu minimálně 12 dní v každém měsíčním/28denním cyklu nebo kontinuální kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem u žen, které neprodělaly hysterektomií, 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.

### **Karcinom prsu**

Celkové údaje prokazují zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen a 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-progestagenní 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 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 projevuje 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).

Pacientky s VTE v anamnéze nebo se známými trombofilními stavy mají 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-coronary artery disease)

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).

### Další stavy

- Estrogeny 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.
- Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.
- Estrogeny 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 chromatograficky 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).
- Příležitostně se může objevit chloasma, zejména u žen s chloasma gravidarum v anamnéze. Ženy se sklonem k chloasmatu musejí během užívání HRT minimalizovat expozici slunečnímu nebo obecně ultrafialovému záření.
- 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.

### **Zvýšení hladin ALT**

V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu, 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 nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem 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, a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu 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 následujícími kombinovanými léčbami léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu, glekaprevire/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Viz bod 4.5.

#### Pomocné látky

Indivina obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpčí 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 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. Při kombinaci s pohlavními hormony mohou mnohé kombinace inhibitorů HIV proteázy a nukleosidových inhibitorů reverzibilní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory, zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace estrogenu. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky relevantní.

Proto mají být konzultovány preskripční informace souběžné léčby, včetně HIV/HCV antivirotik, s cílem identifikovat možné interakce a veškerá související doporučení.

Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum Perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a progestagenů.

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

#### **Vliv HRT s estrogeny na jiné léčivé přípravky**

Při současném užívání hormonálních kontraceptiv obsahujících estrogeny s lamotriginem byl prokázán významný pokles plazmatických hladin lamotriginu způsobený indukcí glukuronidace lamotriginu. To může snížit kontrolu epileptických záchvatů. Ačkoli potenciální interakce mezi hormonální substituční terapií a lamotriginem nebyla studována, předpokládá se, že podobná interakce, která může vést ke snížení kontroly epileptických záchvatů u žen užívajících oba léčivé přípravky společně, existuje.

#### **Farmakodynamické interakce**

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu, 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 nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem pozorováno zvýšení ALT u žen užívajících přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC.

Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu 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 následujícími kombinovanými léčbami léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu, glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.4).

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

#### Těhotenství

Přípravek Indivina není určena k podávání během těhotenství. Pokud během léčby Indivinou žena otěhotní, je třeba léčbu neprodleně přerušit. Pro Indivinu nejsou k dispozici žádné klinické údaje o exponovaných těhotných ženách. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro lidi není známo.

Výsledky většiny doposud provedených epidemiologických studií relevantních pro neúmyslné vystavení plodu účinkům kombinace estrogenů s jinými progestogeny neprokázaly žádné teratogenní ani fetotoxické účinky.

#### Kojení

Přípravek Indivina není určena k podávání v období kojení.

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

Indivina nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji popisovaným nežádoucím účinkem v průběhu léčby Indivinou je citlivost prsů, která se vyskytla u 10,6 % uživatelék.

Nežádoucí účinky spojené s léčbou HRT jsou dle vlivu na jednotlivé orgány uvedeny v tabulce:

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Časté (&gt;1/100 až &lt;1/10)</b>	<b>Méně časté (&gt;1/1 000 až &lt;1/100)</b>	<b>Vzácné (&gt;1/10 000 až &lt;1/1 000)</b>	<b>Frekvence není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Benigní neoplasma prsu, benigní neoplasma endometria		Děložní myomy
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivní reakce		Exacerbace hereditárního angioedému
Poruchy metabolismu a výživy	Otoky, nárůst tělesné hmotnosti, pokles tělesné hmotnosti	Zvýšená chuť k jídlu, hypercholesterolemie <sup>1</sup>		
Psychiatrické poruchy	Deprese, nervozita, letargie	Úzkost, nespavost, apatie, emoční labilita, porušená koncentrace, změny nálady, změny libida, aúforie <sup>1</sup> , rozrušení <sup>1</sup>		

Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závrať	Migréna, parestezie, třes <sup>1</sup>		
Poruchy oka		Porucha vidění, suché oči <sup>1</sup>	Nesnášenlivost kontaktních čoček	
Srdeční poruchy		Palpitace		
Cévní poruchy	Návaly horka	Hypertenze <sup>1</sup> , superficiální flebitida <sup>1</sup> , purpura <sup>1</sup>	Žilní tromboembolismus (např. hluboká žilní trombóza v nohách nebo pánvi a plicní embolie) <sup>2</sup>	Ischemická mozková příhoda
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe <sup>1</sup> , rinitida <sup>1</sup>		
Gastrotestinální poruchy	Nauzea, zvracení, žaludeční křeče, nadýmání	Zácpa, dyspepsie <sup>1</sup> , průjem <sup>1</sup> , rektální porucha <sup>1</sup>		Bolest břicha, distenze břicha
Poruchy jater a žlučových cest			Změny jaterních funkcí a funkcí žlučových cest	Cholestatická žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Akné, alopecie, suchá kůže, poruchy nehtů <sup>1</sup> , kožní uzlinky <sup>1</sup> , hirsutismus <sup>1</sup> , erythema nodosum, kopřivka	Vyrážka	Kontaktní dermatitida, ekzém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Poruchy kloubů, svalové křeče		
Poruchy ledvin a močových cest		Zvýšená frekvence močení/urgentní močová inkontinence <sup>1</sup> , cystitida <sup>1</sup> , zbarvení moči <sup>1</sup> , krev v moči <sup>1</sup>		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Citlivost/napětí prsou, intermenstruační krvácení nebo špinění, vaginální výtok, poruchy pochvy/vagíny, menstruační poruchy	Zvětšení prsů, napětí v prsou, endometriální hyperplazie, poruchy dělohy <sup>1</sup>	Dysmenorhea, syndrom podobný premenstruačnímu	

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zvýšené pocení	Únava, abnormální laboratorní testy <sup>1</sup> , asténie <sup>1</sup> , horečka <sup>1</sup> , onemocnění podobné chřipce <sup>1</sup> , malátnost <sup>1</sup>		
---	----------------	---	--	--

<sup>1</sup> Byly ojediněle hlášeny v klinických studiích. Vzhledem k malé studijní populaci (n = 611) není možné rozhodnout, zda se jedná o účinky méně časté nebo vzácné.

<sup>2</sup> viz body 4.3 a 4.4.

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

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

- infarkt myokardu
- onemocnění žlučníku
- poruchy kůže a podkožní tkáň: chloasma, erythema multiforme-
- pravděpodobnost demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4)
- zánět slinivky břišní (viz bod 4.4).

### **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 největší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií a největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (studie WHI).

### **Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií**

#### **Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání 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 1000 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 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 HRT (roky)	Incidence na 1 000 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 EU 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 po dobu 5 let	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 nepoužívají HRT. U žen s dělohou se používání HRT obsahující samotný estrogen nedoporučuje, protože zvyšuje riziko karcinomu endometria (viz bod 4.4). V závislosti na délce užívání samotného estrogenu a na dávce estrogenu se zvýšení rizika 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)).

#### **Riziko karcinomu ovarií**

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

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

#### **Riziko žilního tromboembolismu**

HRT je spojována s 1,3-3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální léčby (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v 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\* 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 po dobu 5 let
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* Bez rozlišení mezi ischemickou a hemoragickou 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: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Předávkování estrogeny může mít za následek nauzeu, bolesti hlavy a děložní krvácení. Množství hlášení o požití vysokých dávek estrogenu v orálních kontraceptivech malými dětmi ukazuje, že nehrozí vážné škodlivé účinky. Léčba předávkování estrogeny je symptomatická.

Použití vysokých dávek medroxyprogesteron acetátu (MPA) při léčbě nádorových onemocnění nemá za následek vážné nežádoucí účinky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulatory genitálního systému, progestiny a estrogeny, fixní kombinace, ATC kód G03FA12.

Aktivní forma estradiol-valerátu, syntetického 17 $\beta$ -estradiolu je chemicky a biologicky identická s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje ztrátu produkce estrogenu u klimakterických žen a zmírňuje menopauzální symptomy.

Estrogeny zajišťují prevenci ztrát kostní hmoty následkem menopauzy nebo odnětí vaječníku.

Medroxyprogesteron-acetát je derivát přirozeného progesteronu, 17-alfa-hydroxy-6-methylprogesteronu. Medroxyprogesteron-acetát se váže na progestin-specifické receptory a působí na endometrium tak, že mění jeho stav z proliferativního na sekreční.

Jak estrogény podporují růst endometria, tak samotné estrogény zvyšují riziko hyperplazie a nádorového onemocnění endometria. Přidáním medroxyprogesteron-acetátu dochází k výrazné redukci estrogenem indukovaného rizika endometriální hyperplazie u nehysterektomovaných žen.

### **Informace o klinických zkouškách**

#### **Úleva od symptomů z nedostatku estrogenu a charakter krvácení**

Úleva od postmenopauzálních symptomů byla dosažena v průběhu prvních několika týdnů léčby.

Krvácení anebo špinění se objevilo u 41 % žen užívajících 1 mg estradiol-valerátu a 51 % žen užívajících 2 mg estradiol-valerátu v průběhu prvních tří měsíců léčby a u 9 % žen užívajících 1 mg estradiol-valerátu a u 20 % žen užívajících 2 mg estradiol-valerátu v průběhu 10 – 12 měsíců léčby.

Amenorrhoea byla zjištěna u 91 % žen užívajících 1 mg estradiol-valerátu a u 80 % žen užívajících 2 mg estradiol-valerátu po 10 – 12 měsících léčby.

#### **Prevence osteoporózy**

Nedostatek estrogenu v období menopauzy je spojován s ubýváním kostní hmoty.

Vliv estrogenů na densitu kostního minerálu (BMD) závisí na dávce. Ochrana se zdá být účinná po celou dobu léčby. Po přerušení užívání HRT jsou ztráty kostní hmoty co do rozsahu podobné jako u žen, které HRT neužívají.

Důkaz vycházející ze studie WHI a meta-analytických studií ukazuje, že užívání HRT samotné nebo v kombinaci s progesteronem – podávané převážně zdravým ženám – redukuje riziko kyčelních, obratlových a jiných osteoporotických fraktur. HRT může sloužit také k prevenci fraktur u žen s nízkou kostní densitou anebo se zjištěnou osteoporózou, ale důkazy pro toto tvrzení jsou omezené.

Vlivy různých kombinací Indiviny na BMD byly předmětem klinické studie uskutečněné u 419 postmenopauzálních žen. Po 4 letech výzkumu léčba s kombinací obsahující dávku 1 mg EDV měla za následek zvýšení BMD v bederní páteři o  $6,2 \pm 0,5$  % (SE) a v krčku femuru o  $2,9 \pm 0,4$  % (SE). U dávky 2 mg EDV bylo zvýšení o  $7,4 \pm 0,4$  % a o  $2,9 \pm 0,4$  %. U žen s nižším BMD (hodnota BMD T pod -1) byly dávky podobně účinné a zvýšení byla zřetelná u obou dávek. U těchto žen s dávkou 1 mg EDV bylo zvýšení v bederní páteři o  $7,7 \pm 0,6$  % a v krčku femuru o  $3,8 \pm 0,6$  %. U dávky 2 mg EDV bylo zvýšení o  $7,3 \pm 0,6$  % a o  $3,5 \pm 0,8$  %.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po perorálním podání je estradiol valerát absorbován z gastrointestinálního traktu a rychle esterázami hydrolyzován na estradiol. U postmenopauzálních žen ve věku 50-65 let byla maximální koncentrace estradiolu v séru ( $C_{max}$ ) dosažena za 4-6 hodin po podání různých kombinací 1 mg nebo 2 mg estradiol-valerátu. Po dávce 1 mg byla  $C_{max}$  asi 166 pmol/l, minimální koncentrace ( $C_{min}$ ) asi 101 pmol/l a průměrná koncentrace ( $C_{průměr}$ ) asi 123 pmol/l. V případě 2 mg dávky byla  $C_{max}$  308 pmol/l,  $C_{min}$  171 pmol/l a  $C_{průměr}$  228 pmol/l. Srovnatelné koncentrace estradiolu byly zjištěny i u pacientek nad 65 let.

Cirkulující estradiol je vázán na plazmatické proteiny, hlavně na Sex Hormon Binding Globulin (SHBG) a sérový albumin. Estradiol prochází rozsáhlou biotransformací. Jeho metabolity jsou vyloučeny močí jako glukuronidy a sulfátové konjugáty spolu s malým množstvím nezměněného estradiolu. Kromě urinární exkrece procházejí metabolity estradiolu také enterohepatální cirkulací. Pouze malé množství dávky je vyloučeno stolicí.

Po perorálním podání dochází k nízké absorpci medroxyprogesteron-acetátu z důvodu nízké rozpustnosti. Nicméně byly zjištěny velké individuální rozdíly. Medroxyprogesteron-acetát podstupuje metabolismus prakticky bez first-pass efektu. Po podání různých kombinací 2,5 mg nebo 5 mg medroxyprogesteron-acetátu ženám ve věku 50-65 let byla maximální koncentrace v séru dosažena za méně než 2 hodiny. Po

dávce 2,5 mg byla  $C_{max}$  asi 0,37 ng/ml,  $C_{min}$  asi 0,05 ng/ml a  $C_{průměr}$  asi 0,11 ng/ml. Po dávce 2 mg byla  $C_{max}$  asi 0,64 ng/ml,  $C_{min}$  asi 0,12 ng/ml a  $C_{průměr}$  asi 0,21 ng/ml. Srovnatelné koncentrace medroxyprogesteron-acetátu byly zjištěny i u pacientek nad 65 let.

Medroxyprogesteron-acetát je z více než 90 % vázán na plazmatické proteiny, zejména na albumin. Eliminační poločas perorálně podaného medroxyprogesteron-acetátu je přibližně 24 hodin. Medroxyprogesteron-acetát je rozsáhle metabolizován hepatální hydroxylací a konjugací, je vylučován močí a žlučí. Metabolismus není zdokumentován a farmakologická aktivita metabolitů není známa.

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

Studie estradiolu a medroxyprogesteron-acetátu prováděné na zvířatech prokázaly očekávané estrogení a gestagenní efekty. Nejsou známa žádná další preklinická data nutná pro předepisující osobu, která by doplňovala údaje již zahrnuté v jiných částech SmPC.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, želatina, magnesium - stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVCD/AL blistr

Balení: 1x28 tablet, 3x28 tablet

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**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Indivina 1 mg/2,5mg:	56/489/00-C
Indivina 1mg/5mg:	56/490/00-C
Indivina 2mg/5mg:	56/492/00-C

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

Datum první registrace: 4. 10. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 5. 2014

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

16.7.2025