

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Estrahexal 25 mikrogramů/24 h transdermální náplast

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2,066 mg hemihydrátu estradiolu (odpovídá 2,00 mg estradiolu) v jedné náplasti (transdermálním terapeutickém systému) rozměru 10 cm<sup>2</sup>, za 24 hodin se uvolní 25 mikrogramů estradiolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální náplast.

Popis přípravku: oválná průsvitná vícevrstevná náplast složená z bezbarvé ochranné folie, z adhezivní vrstvy obsahující účinnou látku (účinná plocha 10 cm<sup>2</sup>) a z průhledné lesklé snadno snímatelné obdélníkové folie (polyester/silikon o rozměru 38x46 mm) s bílým potiskem (název přípravku a logo firmy Hexal).

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Estrahexal je určen k léčbě klimakterických obtíží a k prevenci obtíží z vyhasnutí ovariálních funkcí.

Bez současného pravidelného podávání hormonů corpus luteum (gestagenů) se ESTRAHEXAL v průběhu klimakteria a po klimakteriu může podávat pouze ženám, u nichž byla provedena hysterektomie.

Přípravek Estrahexal má tyto indikace:

- Obtíže a změny vyplývající z ukončení ovariálních funkcí s následným deficitem estrogenů v průběhu klimakteria a po klimakteriu: Návaly horka, profúzní pocení, projevy involuce a atrofie orgánů urogenitálního systému.
- Substituce estrogenů po ovarektomii (arteficiální menopauza vyvolaná chirurgickým výkonem).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Při substituci deficitu estrogenů se transdermální systémy s estradiolem přikládají 2x týdně, tj. nová náplast se přiloží střídavě vždy za 3 a 4 dny.

Terapie se má zahájit transdermálním systémem, který obsahuje 4 mg estradiolu (Estrahexal 50 mikrogramů). V dalším průběhu léčby se dávkování individuálně upraví podle potřeby.

Estrahexal je vhodný pro ty pacientky, u nichž se po začáteční dávce 4 mg estradiolu v transdermálním systému, podávaném po dobu 2 cyklů, objevily projevy předávkování - např. pocit napětí v prsech, fluor vaginalis, abnormální krvácení, retence vody anebo flatulence.

Pro udržovací terapii je nutno zásadně používat nejnižší účinnou dávku.

## **Způsob podání**

1. Jednotlivé náplasti jsou baleny zvlášť. Těsně před aplikací se ochranná obálka jedné jednotlivé náplasti natrhne na jednom z míst, označených u dvou rohů obálky, a opatrně se odtrhne okraj obálky; náplast se vyjme z obalu opatrně tak, aby se nepoškodila.
2. Náplast se opatrně ohýbá v perforovaném zářezu opakovaně sem a tam tak dlouho, až se většina krycí folie podle zářezu oddělí od lepící plochy vlastní eliptické náplasti. Tato část krycí folie se uchopí za jeden z okrajových hrotů, který se při ohýbání uvolnil, a tato část krycí folie se s náplastí stáhne.
3. Uvolněná část lepivé plochy náplasti se přiloží na zdravé a dobře očištěné místo na kůži zadní plochy hýždí.
4. Zbývající dosud překrytá část náplasti se lehce nadzvedne a opatrně se odstraní zbývající část krycí folie; náplast se pak přilepí celou plochou na kůži.
5. Bezprostředně po nalepení se celá plocha náplasti asi 10 sekund pevně přitlačuje plochou rukou na kůži.
6. Při každé další aplikaci se volí nové, dosud nepoužité místo na kůži. Náplast se nesmí aplikovat na prsy.

Náplast je třeba chránit před přímým slunečním světlem.

Při manipulaci je třeba vyhnout se dotyku s lepící plochou.

Bezprostředně před nalepením se na příslušné místo kůže nesmí nanášet mast.

Správně přiložená náplast zůstává pevně přilepená také při koupání, sprchování a různých typech tělesné aktivity. Pokud by se při koupeli v horké vodě nebo v sauně náplast odlepila, je třeba použít novou náplast, odlepená náplast se znova nepřilepuje.

## *Trvání terapie*

Přípravek Estrahexal se obvykle podává cyklicky, tj. po dobu 3 týdnů, po kterých následuje 1 týden bez terapie.

Kontinuální necyklická terapie přichází v úvahu u žen po hysterektomii anebo u pacientek, u nichž se v období bez terapie objevují intenzivní příznaky nedostatku estrogenů.

Terapii je třeba kombinovat s perorální sekvenční terapií gestagenem. Gestagen se podává posledních 10 až 12 dnů terapie estradiolem. Při cyklické terapii to znamená, že se 3 transdermální náplasti podávají bez aplikace gestagenu, další 3 transdermální náplasti s každodenním podáváním gestagenu. Jeden další týden zůstává pacientka bez terapie.

## **4.3 Kontraindikace**

Estrahexal nesmějí užívat ženy za kterékoli z těchto situací:

- Prokázaný nebo suspektní karcinom prsu nebo karcinom prsu v anamnéze
- Prokázané nebo suspektní estrogen-dependentní neoplazie (např. karcinom endometria)
- Nediagnostikované genitální krvácení
- Neléčená hyperplazie endometria
- Dřívější či současný žilní tromboembolismus (trombóza hlubokých žil, plicní embolie)
- Známa trombofilní porucha (např. deficeence proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4.)
- Arteriální tromboembolické onemocnění současné nebo v nedávné době (např. angina pectoris, infarkt myokardu)

- Jaterní onemocnění akutní nebo v anamnéze, pokud nedošlo k úpravě jaterních funkcí do normálních hodnot
- Známa hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku
- Porfyrie
- Zjištěné nebo suspektní těhotenství
- Období kojení

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Upozornění

###### *Osteoporóza*

Hormonální substituční terapie (HRT) má být zahájena pouze k léčbě menopauzálních příznaků, které negativně ovlivňují kvalitu života. V každém případě je vhodné alespoň jednou za rok pečlivě zvážit poměr riziko/přínos a v léčbě HRT se má pokračovat pouze tehdy, pokud přínos převažuje nad rizikem.

Důkazy 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 se doporučuje odebrat kompletní osobní a rodinnou anamnézu. Tělesné vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsou) se má řídit touto anamnézou, kontraindikacemi a upozorněními týkajícími se HRT. Během léčby jsou vhodné pravidelné prohlídky, jejichž frekvence a rozsah jsou určeny individuálně. Ženy mají být poučeny o tom, že jakékoliv změny prsou by okamžitě měly hlásit svému lékaři (viz “karcinom prsu“ níže). Pravidelná vyšetření, včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie by měla být prováděna v souladu se současnými platnými screeningovými programy a dle individuálních potřeb pacientky.

##### Stavy vyžadující dohled

- Pacientka má být pod přísným dohledem, pokud se u ní vyskytuje, v minulosti vyskytl či zhoršil v těhotenství nebo při předchozí hormonální léčbě některý z níže uvedených stavů. Je třeba vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou znovu objevit či být zhoršeny během léčby přípravkem Estrahexal. Jsou to především:
  - leiomyomy (děložní fibroidy) nebo endometrióza
  - rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže)
  - rizikové faktory pro estrogen dependentní tumory, např. výskyt nádorů prsu v rodině
  - hypertenze
  - onemocnění jater (např. adenom)
  - diabetes mellitus s poškozením cév či bez něho
  - cholelitiáza

- migréna či (silné) bolesti hlavy
- systémový lupus erythematosus
- hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže);
- epilepsie
- astma
- otoskleróza

### Důvody pro okamžité přerušení léčby

Léčba má být přerušena, pokud je zjištěna jakákoliv kontraindikace a v některém z následujících případů:

- žloutenka či zhoršení jaterních funkcí
- významné zvýšení krevního tlaku
- nově vzniklá migrenózní bolest hlavy
- těhotenství

### *Kontaktní senzitivizace*

Je známo, že kontaktní senzitivizace se může objevit při každé topické aplikaci. Závažná reakce přecitlivělosti je sice je velmi vzácná, je však třeba upozornit ženy, u nichž se vyvinula senzitivizace vůči kterékoli složce náplasti, že při pokračující expozici vyvolávajícímu agens se může vážná reakce hypersenzitivity vyvinout.

### **Závažné anafylaktické / anafylaktoidní reakce a angioedém**

Po uvedení na trh byly hlášeny případy anafylaktických / anafylaktoidních reakcí, které se vyvinuly kdykoliv v průběhu terapie přípravkem Estrahexal a vyžadovaly lékařské zásahy. Byly zaznamenány reakce postihující kůži (kopřivka, svědění, otok rtů, jazyka a obličeje), dýchací cesty (respiratory compromise) anebo trávicí trakt (bolesti břicha, zvracení). V post-marketingovém použití přípravku Estrahexal došlo k angioedému postihujícímu oko / víčka, obličej, hltan, hrtan, jazyk a končetiny (ruce, nohy, kotníky a prsty), s anebo bez kopřivky, který vyžadoval lékařský zásah. Pokud angioedém postihuje jazyk, hlasivky anebo hrtan, může dojít k obstrukci dýchacích cest. Pacientkám, u nichž se po léčbě přípravkem Estrahexal vyvinul angioedém, nemá být Estrahexal znovu podáván.

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

### *Kardiovaskulární onemocnění*

HRT se nepoužívá k prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

Rozsáhlé klinické studie (Women's Health Initiative, WHI, a Estrogen/Progestin Replacement Study) vyhodnotily riziko kardiovaskulárních příhod při používání přípravků HRT v těchto studiích.

Studie WHI (Women's Health Initiative) byly rozsáhlé randomizované klinické studie provedené buď s kontinuálním kombinovaným perorálním podáváním konjugovaného ekvinního estrogenu (CEE) a medoxyprogesteron-acetátu (MPA) při době sledování v průměru 5,2 roků anebo s perorálním podáváním CEE při průměrné době sledování 6,8 roků. Při kombinovaném kontinuálním sledování perorálně podávané HRT ve studii WHI bylo absolutní zvýšení rizika

postižení koronárních cév 7 dalších případů na 10 000 pacientoroků (37 proti 30) u žen léčených HRT, a relativní riziko bylo 1,29. Ve studii WHI pouze s estrogenem použití CEE samotného neovlivnilo incidenci koronárního onemocnění u žen po menopauze.

Mimoto obě studie WHI ukázaly zvýšenou incidenci iktu. Jako absolutní zvýšení rizika ve studii s kontinuálním kombinovaným perorálním podáváním CEE a medoxyprogesteron-acetátu (MPA) přibylo 8 případů navíc na 10 000 pacientoroků (29 oproti 21) u žen léčených HRT, a relativní riziko bylo 1,41. Absolutní riziko ve studii s kontinuálním podáváním CEE bylo 12 případů navíc na 10.000 pacientoroků (44 oproti 32) u žen léčených HRT, relativní riziko bylo 1,39.

Studie HERS (Heart and Estrogen /Progestin Replacement Study), kontrolovaná klinická studie s použitím CEE a MPA k sekundární prevenci u postmenopauzálních žen s prokázaným postižením srdce, ukázala zvýšení rizika kardiovaskulárních příhod v prvním roce užívání a žádný prospěch pro kardiovaskulární situaci později.

Dosud nebyly provedeny randomizované kontrolované klinické studie, které by určily riziko kardiovaskulární morbidity nebo mortality anebo iktu při používání kombinovaných transdermálních HRT-přípravků s estrogenem a gestagenem. Proto nejsou k dispozici údaje, které by umožňovaly uzavřít, že četnost kardiovaskulárních příhod a iktu je odlišná při použití transdermálního terapeutického systému Estrahexal.

#### *Venózní trombózy a tromboembolie*

Podávání samotného estrogenu i kombinace estrogenu s progesteronem k HRT je spojeno s vyšším rizikem vývoje venózních trombóz a tromboembolií (venous thromboembolism, VTE), např. trombózy hlubokých žil anebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je mnohem pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než později (viz bod 4.8.).

Některé randomizované studie (např. WHI se samotným estrogenem, WHI s kombinovanou HRT, HERS) a epidemiologické studie našly dvojnásobně až trojnásobně vyšší riziko u osob léčených proti neléčených.

Kontinuální kombinovaná studie WHI (viz pododdíl Kardiovaskulární onemocnění) ukázala zvýšenou incidenci plicní embolie. Absolutní zvýšení rizika bylo 8 dalších případů na 10 000 pacientoroků (15 proti 7) u žen léčených HRT, a relativní riziko bylo 2,13.

Zvýšení rizika bylo nalezeno pouze u žen, které HRT aktuálně užívaly, riziko nepřetrvávalo u těch, které HRT užívaly pouze v minulosti. Zdá se, že riziko bylo vyšší v prvních letech užívání ve srovnání s léty pozdějšími.

U žen, které HRT neužívaly, bylo zjištěno, že počet případů VTE, které se objeví v průběhu pětiletého období je zhruba 3 na 1.000 žen ve věku 50 až 59 let, a 8 na 1.000 žen ve věku 60 až 69 let. Bylo zjištěno, že u zdravých žen užívajících HRT po dobu 5 let se počet VTE zvýší přibližně o 2 až 6 navíc na 1 000 žen ve věku 50 až 59 let o 5 až 15 navíc na 1 000 že ve věku 60 až 69 let.

Proto je třeba zvažovat riziko i očekávaný prospěch velmi pečlivě při rozhovoru s pacientkou při předepisování HRT ženám, u nichž existuje i takový rizikový faktor vzniku VTE, který není uveden v bodě 4.3 Kontraindikace.

Všeobecně známé rizikové faktory pro VTE zahrnují tromboembolické onemocnění v osobní nebo rodinné anamnéze (výskyt VTE u blízkého příbuzného již v mladém věku může svědčit pro genetickou predispozici), obezita (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) a systémový lupus erythematosus (SLE). Riziko VTE se zvyšuje také věkem. Není jednota v názorech o možném významu varikózních žil pro VTE.

V anamnéze je třeba zjišťovat také spontánní aborty, aby se vyloučila trombofilní predispozice. U žen, u nichž je tato diagnóza potvrzena, se použití HRT považuje za kontraindikované.

Riziko VTE může být dočasně zvýšeno dlouhodobou imobilizací, závažným elektivním nebo posttraumatickým chirurgickým výkonem nebo závažným traumatem. U žen užívající HRT je třeba věnovat zcela mimořádnou pozornost profylaktickým opatřením k prevenci VTE po chirurgickém výkonu. V závislosti na důvodu a trvání imobilizace je třeba uvážit dočasné přerušení HRT 4 až 6 týdnů předem, pokud je to možné. Terapie se nemá znova zahájit, dokud žena není plně mobilní.

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. deficience antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo kombinace defektů), přípravek Estrahexal může být podán pouze po pečlivém vyhodnocení poměru rizika a přínosu.

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

Ženy je třeba upozornit, aby vyhledaly lékaře ihned, jakmile by zjistily příznak možné embolické příhody (např. bolestivý otok nohy, náhlou bolest na hrudi, dušnost).

Jestliže se venózní tromboembolická porucha vyvine po zahájení léčby, je třeba terapii přerušit.

### *Karcinom prsu*

Celkové údaje prokazují zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen nebo hormonální substituční léčbu samotným estrogenem, 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 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.

Kontinuální kombinovaná studie WHI ukázala (viz pododdíl Kardiovaskulární onemocnění), že absolutní zvýšení rizika invazivního karcinomu prsu je 8 případů navíc na 10.000 pacientoroků (38 proti 30) u žen léčených HRT a relativní riziko je 1,26.

V metaanalýze 51 epidemiologických studií provedených v sedmdesátých až časných devadesátých letech 20. století byla kumulativní incidence karcinomu prsu u žen, které HRT neužívaly, zhruba 45 na 1 000 žen ve věku 50 – 70 let. Kumulativní počty případů navíc u karcinomu prsu diagnostikovaných na 1 000 žen, které začaly užívat HRT mezi svým 50 až 70 rokem, a užívaly ji po 5, 10 nebo 15 let, byly 2, 6 a 12 případů navíc.

Počet případů rakoviny prsu navíc je velmi podobný u žen, které zahájily HRT ve věku mezi 45 až 65 let, bez zřetele k jejich věku při zahájení terapie.

Zdá se, že hodnota zvýšeného rizika se po ukončení terapie vrací k výchozím hodnotám v průběhu zhruba 5 let.

HRT, především kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem, zvyšuje denzitu mamografických nálezů, což může negativně ovlivnit radiologickou detekci karcinomu prsu.

Pro určení výše rizika vzniku rakoviny prsu dosud nebyly provedeny velké randomizované klinické studie s transdermálními HRT-přípravky, ať již čistě estrogenovými anebo kombinovanými estrogen-gestagenovými. Proto nejsou k dispozici údaje, které by umožňovaly uzavřít, že četnost karcinomu prsu je odlišná při použití transdermálního terapeutického systému Estrahexal.

Ženy je třeba upozornit, že změny prsů mají oznámit svému lékaři nebo zdravotní sestře. Je třeba provést potřebná vyšetření včetně mamografie v souladu s běžnými screeningovými postupy a upravená podle klinických potřeb příslušné pacientky.

#### *Karcinom endometria*

U žen s intaktní dělohou je zvýšeno riziko hyperplazie a karcinomu endometria, pokud se estrogeny podávají samostatně po delší dobu. Hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelek samotných estrogenů se pohybuje od dvojnásobku do dvanáctinásobku oproti ženám, které samotné estrogeny 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 hysterektomií, předchází zvýšenému riziku, které souvisí s HRT obsahující samotný estrogen.

Pro perorální dávky estradiolu >2 mg, konjugovaných koňských estrogenů >0,625 mg a náplastí >50 µg/den nebyla endometriální bezpečnost po přidání progestagenů prokázána.

Krvácení z průniku a špinění se může objevit během prvních měsíců léčby. Pokud se krvácení z průniku a špinění vyskytne později, či pokud krvácení přetrvává po vysazení léčby, měla by být objasněna příčina. To může vyžadovat provedení endometriální biopsie k vyloučení malignity endometria.

Samostatná estrogenní stimulace může vést k premalignní či maligní transformaci ve zbytkových ložiscích endometriózy. Proto je vhodné zvážit přidání gestagenové složky k estrogenové terapii u žen, které podstoupily hysterektomii z důvodu endometriózy a u kterých jsou přítomna zbytková ložiska.

### *Karcinom ovaria*

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.).

### *Demence*

V randomizované placebem kontrolované pomocné studii WHI, tj. ve Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), bylo nalezeno, že ženy ve věku 65 let a starší (průměrného věku 71 let), léčené perorálně CEE a MPA průměrně po 4 roky sledování, mají dvojnásobně zvýšené riziko pravděpodobnosti vzniku demence. Absolutní zvýšení rizika pravděpodobnosti vývoje demence u žen léčených CEE/MPA bylo 23 případů navíc na 10 000 pacientoroků (45 proti 22), relativní riziko bylo 2,05.

V randomizované, placebem kontrolované pomocné studii WHI (WHIMS) s estrogenem samotným, absolutní zvýšení rizika pravděpodobného vzniku demence po průměrně 5,2-letém sledování bylo 12 případů navíc na 10.000 pacientoroků (37 proti 25) u žen léčených CEE a relativní riziko bylo 1,49; riziko nedosáhlo hodnot statistické významnosti ( $p = 0,18$ ) ve srovnání s placebem. Protože obě substudie byly provedeny u žen ve věku 65 až 79 let, není známo, zda tyto nálezy platí také pro mladší menopauzální ženy.

Dosud nebyly provedeny velké randomizované klinické studie u transdermální čistě estrogenové anebo kombinované estrogen-gestagenové HRT k určení rizika pravděpodobného vzniku demence. Proto nejsou k dispozici údaje, které by umožňovaly uzavřít, že četnost demence je odlišná při použití transdermálního terapeutického systému Estrahexal.

### Onemocnění věnčitých tepen (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.

#### Hepatitida C:

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 pětinasobek 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 estrogény 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 estrogény. 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 ribavirinem nebo bez něj a glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem. Viz bod 4.5.

#### Samotný estrogen:

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

#### Cévní 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.).

#### Opatření před zahájením terapie přípravkem Estrahexal

Před zahájením nebo obnovením HRT-terapie je třeba provést kompletní osobní a rodinnou anamnézu a přiměřené fyzikální vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů, viz bod 4.3 Kontraindikace, a výše).

Je třeba zaměřit se na co nejnižší dávkování a na co nejkratší trvání terapie.

Ženám po hysterektomii, které potřebují postmenopauzální hormonální substituční léčbu, se má podávat pouze estrogenová náhradní terapie, pokud tomu nebrání jiný důvod (např. endometrióza).

Při rizikových faktorech estrogen-dependentních tumorů (např. tehdy, jestliže přímá příbuzná někdy měla karcinom prsu) je třeba opatrnost.

Ženy je třeba upozornit, že Estrahexal není kontraceptivum a že ani nezlepší fertilitu.

### Monitorování v průběhu terapie přípravkem Estrahexal

V průběhu terapie se doporučuje provádět pravidelné kontroly, jejichž povaha a frekvence se upraví podle situace u příslušné pacientky. U žen léčených HRT je třeba v určitých intervalech pečlivě hodnotit míru rizika a očekávaného prospěchu a je nutné periodicky hodnotit potřebu HRT.

Pečlivě je třeba ženu monitorovat, jestliže se u ní objevuje nebo dříve objevily – např. v průběhu těhotenství anebo předchozí hormonální léčby – zejména: leiomyom nebo endometrióza, tromboembolické poruchy, srdeční selhání, hypertenze, poruchy ledvin nebo jater (např. jaterní adenom), diabetes mellitus s postižením cév anebo bez něho, cholelitiáza, migréna nebo silné bolesti hlavy, systémový lupus erythematosus, hyperplazie endometria, epilepsie, astma, otoskleróza, onemocnění žlučníku, žloutenka se vztahem k estrogenům a pruritus.

Je třeba vzít v úvahu, že tyto situace se mohou znovu objevit anebo zhoršit v průběhu léčby estrogeny.

Při zhoršení kterékoli z výše uvedených poruch anebo při podezření na ni v průběhu HRT je nutné znova zhodnotit přínos a riziko HRT.

Estrogeny mohou vyvolat retenci tekutin, a proto je třeba ženy se srdeční nebo renální dysfunkcí pečlivě monitorovat.

V průběhu HRT je nutno pečlivě sledovat ženy s hypertriacylglycerolemií, protože u této skupiny pacientek byly při perorální aplikaci HRT vzácně popsány případy vysokého vzestupu plazmatických triacylglycerolů vedoucí k pankreatitidě.

Ačkoli dosavadní pozorování naznačují, že estrogeny včetně transdermálně podávaného estradiolu nezasahují rušivě do metabolismu sacharidů, je třeba diabetičky při zahájení terapie monitorovat, pokud nebudou k dispozici další informace.

Aby se zajistilo, že hladina hormonu štítné žlázy setrvá v přijatelném rozmezí, je třeba pravidelně monitorovat funkci štítné žlázy pravidelně u pacientek, které potřebují substituční terapii hormonem štítné žlázy a které užívají také estrogen.

Estrogeny zvyšují množství thyroideálních transportních proteinů (TBG), což vede ke zvýšení celkového cirkulujícího množství hormonů štítné žlázy, tak jak jsou měřeny jod vázaným proteinem (PBI), hladinami T4 (sloupcovou či radioimunoesejí) nebo hladinami T3 (radioimunoesejí). Vychytávání volného T3 na pryskyřici se snižuje, což odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volných T4 a T3 jsou nezměněny. Sérové hladiny jiných transportních proteinů mohou být zvýšeny, a to transportní globulin (CBG), globulin vážící pohlavní hormony (SHBG), což vede ke zvýšené hladině cirkulujících kortikosteroidů a pohlavních steroidů. Volné či biologicky aktivní hladiny hormonů nejsou změněny. Hladiny jiných plazmatických bílkovin mohou být též zvýšeny (angiotenzinogen/renin substrát, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

### Přerušení terapie přípravkem Estrahexal

Terapii je nutno přerušit v těchto případech: žloutenka nebo zhoršení jaterní funkce, významné zvýšení krevního tlaku, znova se objevující bolesti migrénového typu, těhotenství, anebo situace popsané v bodě 4.3 Kontraindikace.

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

Metabolismus estrogenů a gestagenů může zvýšit současné užívání látek, které indukují metabolizující enzymy, zejména enzymy systému cytochromu P450; jde např. o antiepileptika (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital), meprobamát, fenylbutazon a některé látky používané proti infekcím (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Opatrnosti je zapotřebí u žen, které užívají buď inhibitory proteázy (např. ritonavir a nelfinavir), o nichž je známo, že silně inhibují enzymy systému cytochromu P450, anebo naopak látky, které zvyšují účinky současně podávaných steroidních hormonů.

Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou urychlit dekompozici estrogenu a gestagenu.

Klinicky může urychlení metabolismu estrogenů a gestagenů vyvolat snížení jejich účinnosti a změny profilu děložního krvácení.

Při transdermálním podávání HRT se obchází first pass effect v játrech, a proto mohou být transdermálně aplikované estrogény méně ovlivněny enzymovými induktory než perorálně aplikované hormony.

Estrogenová terapie může pozměnit výsledky některých laboratorních testů, např. test tolerance glukózy nebo test funkce štítné žlázy.

#### Další interakce

Přímo působící antivirotika (DAA) a léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou CHC

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasbuvir s nebo bez ritonaviru, 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). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení ALT u žen užívajících léky obsahující ethinylestradiol, jako jsou CHC.

Přímo působící antivirotika (DAA) a léčivé přípravky obsahující jiné estrogény než ethinylestradiol, jako je estradiol.

Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogény 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 estrogény. 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

ribavirinem nebo bez něj a léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem (viz bod 4.4).

#### Vliv HRT s estrogény na jiné léčivé přípravky

Bylo prokázáno, že hormonální kontraceptiva obsahující estrogény významně snižují plazmatické koncentrace lamotriginu při současném podávání v důsledku indukce glukuronidace lamotriginu. To může snížit kontrolu epileptických záchvatů. Ačkoli potenciální interakce mezi hormonální substituční léčbou a lamotriginem nebyla studována, předpokládá se, že existuje podobná interakce, která může vést ke snížení kontroly epileptických záchvatů u žen užívajících oba léčivé přípravky současně.

## 4.6 Těhotenství a kojení

### *Těhotenství*

Estrahexal se v těhotenství podávat nesmí. Při aplikaci těhotné ženě mohou estrogény vyvolat poškození plodu. Pokud žena otěhotní v době podávání přípravku Estrahexal, terapie má být okamžitě přerušena.

Výsledky většiny dosavadních epidemiologických studií relevantních pro neúmyslnou expozici plodu estrogenům nenaznačují teratogenní nebo fetotoxický efekt.

### *Kojení*

Estrahexal se v období kojení podávat nesmí.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích a hlášené na základě postmarketingových zkušeností jsou uvedeny v souladu se systémem MEDRA. V každé třídě orgánového systému jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence výskytu, od nejčastějších sestupně k nejméně častým. V každé skupině frekvencí jsou pak nežádoucí účinky seřazeny sestupně podle závažnosti. Dále je pro jednotlivé skupiny frekvencí uvedena charakteristika podle této konvence (CIOMS III):

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)

Závažné nežádoucí účinky spojené s používáním hormonální substituční terapie jsou též uvedeny v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky, které byly hlášeny u uživatelů hormonální substituční terapie (HRT) dle tříd orgánových systémů dle MedDRA.

Třídy orgánových systémů		Časté (> 1/100, < 1/10)	Méně časté (> 1/1000, < 1/100)	Vzácné (< 1/1000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
<u>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</u>			Karcinom prsu			
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce		Anafylaktoidní reakce	
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšení či snížení tělesné hmotnosti				
Psychiatrické poruchy			Deprese	Úzkost, snížení libida nebo zvýšení libida		Nervozita, afektivní labilita
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	Závrať	Migréna		
Poruchy oka			Poruchy zraku	Nesnášenlivost kontaktních čoček		
Srdeční poruchy			Palpitace			
<u>Cévní poruchy</u>					Embolie, hypertenze, žilní varixy (včetně exacerbací)	
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha, nauzea, abdominální distenze	Dyspepsie	Nadýmání, zvracení	Abnormální hodnoty jaterních testů, cholestatická žloutenka	Cholelitiáza, průjem, poruchy žlučníku
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka, svědění	Erythema nodosum, kopřivka	Hirsutismus, akné	Kontaktní dermatitida, poruchy	Alopecie, chloasma

					pigmentace, generalizovaný pruritus, generalizovaný exantém	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Svalové křeče	Bolesti končetin	Bolesti v zádech
Poruchy reprodukčního systému a prsou		Děložní/vaginální krvácení včetně špinění	Bolest prsou, citlivost prsou	Dysmenorea, vaginální výtok, syndrom připomínající premenstruační syndrom Zvětšení prsů		Hyperplazie endometria, leiomyom uteru
Celkové poruchy a lokální reakce po podání	Reakce v místě aplikace		Edém	Únava, zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti		

K popisu některých reakcí se používá nejvhodnější termín dle MedDRA a jeho synonyma a související stavy.

### 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 výrazně 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 nikdy neužívaly, v pětiletém období HRT (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 se profil incidence karcinomu prsu liší v jednotlivých zemích EU, bude se také počet dodatečných případů karcinomu prsu 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 nikdy neužívaly HRT, v desetiletém období (50-59 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po desetiletém období
<b>HRT obsahující samotný estrogen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinace estrogen-progestagene</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 se profil incidence karcinomu prsu liší v jednotlivých zemích EU, bude se také počet dodatečných případů karcinomu prsu úměrně lišit.			

Americká studie WHI – Dodatečné riziko vzniku karcinomu 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 estrogenu (CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 - 0)*3
<b>estrogen + progestogen (CEE+MPA) §</b>			
50-79	14	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0 - 9)
<p>*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.</p>			

### 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 nebo kombinaci estrogen-progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4). Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HRT, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které HRT nikdy neužívaly (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HRT po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2 000.

#### Riziko žilního tromboembolismu

HRT je spojována s 1,3-3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější

v prvním roce užívání hormonální léčby (viz bod 4.4.). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v 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
Samotný perorální estrogen*4			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
Perorální kombinace estrogen-progestagen			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4.3)	5 (1 - 13)
*4 Studie u žen bez dělohy.			

Riziko choroby věnčitých tepen:

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

Riziko ischemické mozkové příhody:

- Léčba samotným estrogenem a kombinací estrogen + progestagen je spojována až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Riziko hemoragické mozkové příhody se během léčby HRT nezvyšuje.
- Toto relativní riziko nezávisí na věku ani na délce užívání, ale protože vstupní riziko do značné míry na věku závisí, bude se celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.

Kombinované studie WHI – Dodatečné riziko vzniku ischemické mozkové příhody\*5 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
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
*5 Bez rozlišení mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou.			

V souvislosti s některými postupy kombinované terapie estrogenem a gestagenem byly hlášeny další nežádoucí účinky:

- Benigní i maligní estrogen-dependentní novotvary, např. karcinom endometria
- Venózní trombózy a embolie, např. trombóza hlubokých žil dolní končetiny nebo pánevních žil a plicní embolie
- Mozková cévní příhoda
- Infarkt myokardu

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

#### 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### **4.9 Předávkování**

Studie akutní toxicity nenaznačují riziko akutních nežádoucích účinků v případě neúmyslného užití více denních terapeutických dávek.

Předávkování je u transdermální aplikace nepravděpodobné. U některých žen se může vyskytnout nauzea, zvracení a krvácení z vysazení. Specifické antidotum neexistuje a léčba má být symptomatická. Náplast(i) je třeba sejmout.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: estrogény, přirozené a semisyntetické estrogény, samotné, estradiol.  
ATC kód: G03CA03.

Estradiol je nejúčinnější přirozený estrogen. Vytváří se ve zrajícím folikulu v ovariu, corpus luteum, v placentě, ale také v testes i v jiných orgánech (např. v játrech) a tkáních (např. tukové tkáni).

Jeho podáním se kompenzuje klesající produkce estrogenu u žen v postmenopauze a mírní se tak nepříjemné projevy postmenopauzy.

Estradiol má veškeré typické estrogenní účinky na cílové orgány a na metabolismus. Vyvolává proliferaci endometria, stimuluje růst myometria a rozšiřuje branku děložního hrdla. Stimuluje tvorbu a sekreci cervikálního hlenu, snižuje jeho viskozitu a zvyšuje jeho vláčnost. Estradiol podporuje proliferaci epitelu vagíny, uretry a močového měchýře.

V mléčných žlázách estradiol stimuluje růst žláзовé tkáně i vývodů.

Estrogen zvyšuje proliferaci buněk epidermis, syntézu kolagenu a hyaluronové kyseliny i elasticitu kůže a pojiva. Protože tlumí funkci osteoklastů, a protože zlepšuje retenci i resorpci vápníku, inhibuje dekompozici kostí, vyvolanou nedostatkem estrogenů.

Estradiol zvyšuje retenci extracelulárního natria i vody.

Zejména po perorálním podávání estradiol zvyšuje syntézu proteinů v játrech - např. syntézu různých koagulačních faktorů a faktorů fibrinolýzy, angiotensinogenu, globulinů pro vazbu hormonů.

- Zmírnění příznaků deficitu estrogenu

Ke zmírnění příznaků deficitu estrogenu dochází během počátečních týdnů léčby.

- Prevence osteoporózy

Estrogeny zabraňují úbytku kostní hmoty v důsledku menopauzy nebo po ovariectomii.

Deficit estrogenů v menopauze je spojen se zvýšeným kostním metabolismem a úbytkem kostní hmoty. Účinek estrogenů na kostní minerální denzitu je závislý na dávce.

Ochrana je efektivní v době trvání léčby. Po vysazení HRT je úbytek kostní hmoty podobný jako u neléčených žen.

Data WHI studie a metaanalýz ukazují, že užívání HRT (včetně kombinované) převážně zdravými ženami snižuje riziko zlomenin kyčlí, obratlů a dalších osteoporotických zlomenin.

HRT může také předcházet zlomeninám u žen s nízkou kostní denzitou a/nebo prokázanou osteoporózou, ale průkaz je velmi omezený.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při použití transdermálního terapeutického systému je zaručen plynulý kontrolovaný přívod malých dávek estradiolu, přičemž se estrogenem nezaplavují střeva ani játra. Nebylo zjištěno ovlivnění jaterních proteinů jako např. angiotensinogenu, koagulačních faktorů (fibrinogenu), degradačních produktů fibrinogenu, antitrombinu III ani globulinů vážících pohlavní hormony, tyroxin nebo kortisol. Také metabolická přeměna estradiolu na estron anebo konjugované sloučeniny zůstává ve fyziologických mezích. Tak se poměr koncentrací estradiolu ke koncentracím estronu z hodnot 0,2 - 0,5 zvýší na přibližně 1, tj. dosáhne hodnot zjištěných u žen s normální funkcí ovarií před menopauzou.

Oproti situaci po transdermálním podání se perorálně podané estrogeny již v průběhu první pasáže játry přemění z největší části na estron a jeho konjugované produkty, takže poměr koncentrací estradiol:estron poklesne hluboko pod jednu a aktuální koncentrace estronu se nefyziologicky zvýší.

Po aplikaci náplasti transdermálního přípravku Estrahexal se denně do kůže uvolní průměrně 25 mikrogramů estradiolu. Díky speciálnímu způsobu parenterální aplikace stačí tato minimální množství aktivní látky k tomu, aby dosáhla již po 4 až 6 hodinách fyziologické koncentrace estradiolu v séru.

Po opakované aplikaci je dosaženo maximální koncentrace průměrně 25 pikog/ml. Průměrná koncentrace estradiolu v plazmě je 16 pikog/ml a je překračována v průměru po dobu 44 hodin v 96hodinovém cyklu.

Koncentrace estradiolu tak dosahují hodnot, srovnatelných s hodnotami v časném až středním období folikulární fáze u žen reprodukčního věku.

Při pravidelné výměně transdermálních systémů se koncentrace estradiolu v séru udržují na vyrovnané výši, přestože poločas účinné látky je přibližně 1 hodina; to znamená, že se hodnoty udržují v rozsahu uvedeném výše. Po odstranění transdermálního systému se koncentrace estradiolu sníží na původní bazální hodnoty již v průběhu 24 hodin.

Tabulka 2 udává hodnoty získané v klinické studii r. 1994 u 18 pacientek po menopauze. Ženy měly po 3 dny přiložen první terapeutický systém; ten byl vyměněn za druhý a nyní byly hladiny estradiolu v krvi sledovány po dobu 96 hodin, tj. po dosažení rovnovážného stavu.

**Tab. 2. Farmakokinetické parametry v průběhu 96 h po aplikaci přípravku Estrahexal, podaného za 96 h po aplikaci první dávky.**

$C_{\max}^X$ [pikog/ml] (max. koncentrace v plasmě)	24,5 ± 18
$t_{\max}$ [h] (čas dosažení $t_{\max}$ )	31,26 ± 26,85
$AUC_{0-t}^X$ [pikog/ml*h] (plocha pod křivkou koncentrace-čas)	1546 ± 1137
PTF <sup>X</sup> (fluktuační vrchol-důl koncentrací)	1,01 ± 0,33

Jsou uvedeny průměry ± směrodatné odchylky.

<sup>X</sup> hodnoty jsou upraveny; ukazují pouze zvýšení nad základní výchozí koncentraci estradiolu.

Estradiol se metabolizuje ve střevě a zejména v játrech, plazmatická clearance dosahuje hodnot 650 až 900 litrů/den/m<sup>2</sup>. Hlavní metabolity jsou estron, estriol a jejich konjugáty s kyselinou sírovou a glukuronovou. Metabolity jsou mnohem méně účinné než výchozí estradiol.

Metabolity estrogenu mají enterohepatální cirkulaci. Vylučují se převážně močí ve formě glukuronidu a síranu. V průběhu terapie je exkrece metabolitů pravidelně zvýšena (dosahuje hodnot až 2,0 - 2,5 mikrogramu metabolitu na 1 g vyloučeného kreatininu). Do 2 až 3 dnů po odstranění transdermální náplasti hodnoty vylučovaných metabolitů poklesnou až na výchozí hodnotu 0,5 mikrog na 1 g vyloučeného kreatininu.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Výsledky toxikologických studií z pokusů na zvířatech nejsou k dispozici. Pro výrazné mezidruhové rozdíly u zvířat i pro rozdílné vztahy k situaci u člověka mají experimentální data právě v této oblasti velmi omezený prediktivní význam pro hodnocení aplikace přípravku ženám.

#### *Lokální snášenlivost*

Senzibilizace a subchronická snášenlivost se sledovala za použití vysokodávkového terapeutického systému, obsahujícího 8 mg estradiolu. Na morčatech nebyly zjištěny známky senzibilizace.

Při subchronickém 28denním sledování snášenlivosti přípravku u králíků s přikládáním náplasti na intaktní anebo skarifikovanou kožní oblast vyvolala náplast s estradiolem stejně jako náplast bez obsahu účinné látky podráždění kůže, a to nejdříve po 11 dnech aplikace. U člověka takové podráždění neočekáváme, pokud se transdermální systém aplikuje doporučeným způsobem.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Akrylátový kopolymer, pegoterát, tokoferol alfa D.

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Neuchovávejte v chladničce, chraňte před mrazem.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Obal:

Každá náplast v zataveném sáčku (papír/PE/Al/PE), krabička.

Balení:

6 náplastí, 18 náplastí, 24 náplastí

## **6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)**

Žádné zvláštní požadavky; viz bod 4.2.

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

Hexal AG

Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen

Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/211/00-C

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

Datum první registrace: 12.4.2000

Datum posledního prodloužení registrace: 6.11.2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 9. 2025