

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**KLIANE**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna růžová potahovaná tableta obsahuje:

Estradiolum hemihydricum 2,0 mg

Norethisteroni acetat 1,0 mg

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Kulaté bikonvexní růžové potahované tablety, na jedné straně vyraženo CL uprostřed šestiúhelníku.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční terapie (HRT) známek a příznaků nedostatku estrogenů u žen od jejichž menopauzy uplynul nejméně jeden rok.

*Prevence osteoporózy u postmenopauzálních žen.*

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### 4.2.1 Způsob podání

Perorální užití

##### 4.2.2 Dávkovací schéma

- Jak začít přípravek Kliane užívat

Žena, která neužívá estrogény nebo žena, která přechází z kontinuálního kombinovaného přípravku, může začít užívat Kliane. kdykoliv

Žena přecházející z kontinuální sekvenční nebo cyklické HRT by měla před zahájením léčby přípravkem Kliane dokončit dané balení (léčebný cyklus).

- **Dávkování**

Denně se užívá 1 růžová potahovaná tableta Kliane.

- **Podání**

Každé balení obsahuje potahované tablety pro 28 dnů léčby. Léčba je kontinuální, což znamená, že užívání z dalšího balení pokračuje ihned následující den bez přestávky.

Tablety se polykají celé a zapíjejí trochou tekutiny.

Tablety by se měly pokud možno užívat každý den ve stejnou dobu.

- **Zapomenutá tableta**

Pokud zapomenete užít tabletu, měla byste ji užít co nejdříve. Pokud uplynulo více než 24 hodin, neužívejte další extra tabletu. Pokud zapomenete více tablet, může se objevit krvácení.

- **Krvácení**

Kliane je vhodná pouze pro ženy, které jsou nejméně jeden rok po menopauze, to znamená, od jejichž posledního přirozeného menstruačního krvácení uplynul nejméně jeden rok. Při užívání v perimenopauzálním období je velmi vysoké riziko nepravidelného krvácení z průniku, jehož důvodem je možná cyklická hormonální aktivita ovarií. Léčba Kliane je vytvořena tak, aby zajistila hormonální substituční léčbu bez cyklického krvácení. Krvácení se však může objevit v několika prvních cyklech užívání. Může být nepředvídatelné, ale málokdy je silné. Pacientka musí být o možnosti tohoto krvácení informována, ale zároveň ujistěna, že krvácení se postupně zmírňuje a obvykle vymizí.

### **4.2.3 Další informace o použití u speciální populace**

#### **4.2.3.1 Děti a dospívající**

Přípravek Kliane není určen pro použití u dětí a dospívajících.

#### **4.2.3.2 Starší osoby**

Nejsou žádné údaje, které by naznačovaly potřebu upravit dávkování u starších pacientek. U žen ve věku 65 let nebo starších viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

#### **4.2.3.3 Pacientky s poškozením jater**

Použití přípravku Kliane nebylo u pacientek s poškozením jater zvláště studováno. Přípravek Kliane je u žen s vážným jaterním onemocněním kontraindikován (viz bod 4.3 Kontraindikace).

#### **4.2.3.4 Pacientky s poškozením ledvin**

Použití přípravku Kliane nebylo u pacientek s poškozením ledvin zvláště studováno. Dostupné údaje nenaznačují potřebu upravit dávkování u této skupiny populace.

### **4.3 Kontraindikace**

Hormonální substituční léčbu (HRT) nelze zahájit, týká-li se pacientky některý z dále uvedených stavů či onemocnění. Pokud se tyto stavy nebo onemocnění objeví v průběhu užívání HRT, užívání přípravku musí být okamžitě zastaveno.

- Těhotenství a kojení
- Vaginální krvácení, jehož příčina není objasněna
- Prokázaný karcinom prsu nebo podezření na něj

- Prokázaná pohlavními steroidy ovlivnitelná premalignita, malignita nebo podezření na tento stav
- Jaterní tumor (benigní nebo maligní) diagnostikovaný nebo v anamnéze
- Závažné onemocnění jater
- Akutní arteriální tromboembolismus (např. infarkt myokardu, mozková příhoda)
- Aktivní hluboká venózní trombóza, tromboembolické poruchy nebo prokazatelný výskyt těchto stavů v anamnéze
- Vysoké riziko venózní nebo arteriální trombózy
- Závažná hypertriglyceridemie
- Známa přecitlivělost na kteroukoliv složku Kliane

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kliane nelze užívat jako kontraceptivum (viz 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Před zahájením léčby by se při posuzování rizika a prospěchu léčby pro pacientku měly zvážit všechny stavy/rizikové faktory uvedené níže.

**Léčba musí být okamžitě přerušena**, pokud se objeví kontraindikace, stejně tak jako některá z následujících situací:

- Migrenózní nebo časté a neobvykle silné bolesti hlavy, které se vyskytly poprvé nebo jiné příznaky, které mohou být předzvěstí cerebrovaskulární okluze.
- Rekurence cholestatické žloutenky nebo cholestatického pruritu, které se prvně vyskytlo během těhotenství nebo předešlého užívání pohlavních hormonů.
- Známký trombotické příhody nebo podezření na ni.

V případě nového nástupu nebo zhoršení následujících stavů nebo rizikových faktorů se musí opětovně individuálně zhodnotit prospěch versus riziko a musí se vzít v úvahu možné ukončení léčby.

U žen, které mají kombinaci rizikových faktorů nebo projevují vyšší závažnost individuálních rizikových faktorů, je třeba zvážit možnost zvýšeného synergistického rizika trombózy. Toto zvýšené riziko může být vyšší než prosté kumulativní riziko faktorů. HRT nesmí být v případě negativního zhodnocení prospěchu/rizika předepsána.

#### ▪ Venózní tromboembolismus

Randomizované kontrolované i epidemiologické studie našly zvýšené relativní riziko rozvoje venózního tromboembolismu (VTE), tj. hluboké žilní trombózy nebo pulmonálního embolismu. Je proto třeba pečlivě zvážit poměr mezi rizikem a přínosem léčby a prokonzultovat to s pacientkou, předepisuje-li se hormonální substituce ženě s rizikovými faktory pro rozvoj venózní tromboembolizace.

Za rizikové faktory venózní tromboembolizace se obecně považuje: výskyt tohoto onemocnění v osobní anamnéze, v rodinné anamnéze (výskyt venózní tromboembolizace u přímých příbuzných v relativně nízkém věku může upozornit na genetickou dispozici) a těžká obezita. Riziko venózní tromboembolizace dále stoupá s věkem. Neexistuje jednotný názor na to, jaký vliv mají varikózní žíly na vznik venózní tromboembolizace.

Nebezpečí venózní tromboembolizace může být dočasně zvýšeno déletrvající imobilizací, velkým plánovaným nebo posttraumatickým chirurgickým výkonem či velkým traumatem. V závislosti na povaze události a délce imobilizace je třeba zvážit přechodné vysazení HRT.

- Arteriální tromboembolismus

Dvě rozsáhlé klinické studie s kontinuálními kombinovanými konjugovanými estrogeny (CEE) a medroxyprogesteron acetátem (MPA) ukázaly možné zvýšené riziko kardiovaskulárních chorob během prvního roku užívání a žádný celkový prospěch. Jedna rozsáhlá klinická studie se samotným CEE ukázala možné snížení výskytu kardiovaskulárních chorob u žen ve věku 50-59 let a žádný celkový přínos pro celkovou studovanou populaci. Jako vedlejší nález ve dvou rozsáhlých klinických studiích se samotným CEE nebo kombinovaným s MPA bylo nalezeno zvýšené riziko mozkové příhody o 30 – 40%. Není známo, zda lze toto zvýšené riziko rozšířit také na jiné HRT nebo na podání jinou než perorální cestou.

- Onemocnění žlučníku

O estrogenech je známo, že zvyšují lithogenicitu žluči. Některé ženy jsou při estrogenní léčbě predisponovány k onemocnění žlučníku.

- Demence

Z klinických studií s přípravky obsahující CEE jsou určité důkazy, že hormonální léčba může zvýšit riziko pravděpodobné demence, pokud je léčba zahájena u žen ve věku 65 let a více. Riziko může být sníženo, pokud je léčba zahájena v časně menopauze, jak bylo pozorováno v jiných studiích. Není známo, zda tato zjištění platí i pro jiné HRT přípravky.

## Nádory

- Karcinom endometria

Dlouhodobé užívání samotných estrogenů zvyšuje riziko rozvoje hyperplazie nebo karcinomu endometria. Studie naznačují, že přidání progestagenu toto zvýšené riziko snižuje.

- Karcinom prsu

Klinické a observační studie uvádějí zvýšené riziko rakoviny prsu pro ženy užívající HRT po dobu několika let. Tato zjištění mohou být díky časně diagnóze, růst podporujícího účinku na pre-existující nádor nebo kombinace obojího.

Odhady celkového relativního rizika diagnózy rakoviny prsu určeného ve více jak 50 epidemiologických studiích kolísají ve většině studiích mezi 1 a 2.

Relativní riziko se zvyšuje s délkou léčby a může být nižší nebo snad neutrální u přípravků obsahujících pouze estrogeny.

Dvě rozsáhlé randomizované studie se samotným CEE nebo kontinuálně kombinovaným s MPA ukazují odhadnuté riziko na 0,77 (95%CI: 0,59 – 1,01) nebo 1,24 (95%CI: 1,01 – 1,54) po 6 letech užívání HRT. Není známo, zda zvýšené riziko se také vztahuje i na jiné HRT přípravky.

Podobně zvýšené riziko diagnózy rakoviny prsu je také pozorováno například v případech opoždění přirozené menopauzy, požívání alkoholu nebo u nadměrné tloušťky.

Nadměrné riziko vymizí během několika let po ukončení užívání HRT.

Většina studií ukazuje, že nádory zjištěné u současných nebo nedávných uživatelék HRT jsou spíše lépe diferencované než ty, které jsou nalezeny u žen, které HRT neužívají. Údaje týkající se rozšíření mimo prs nejsou konečná.

HRT zvyšuje denzitu prsní tkáně při mamografickém zobrazení, což může v některých případech nepříznivě ovlivnit radiologickou detekci rakoviny prsu.

#### ▪ Nádory jater

Ve vzácných případech byly po užívání hormonálních látek, které jsou obsaženy i v přípravcích pro HRT, pozorovány benigní a ještě vzácněji maligní tumory jater, které vedly ojediněle k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Jestliže se objeví silné bolesti v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky intraabdominální hemoragie, je třeba při diferenciální diagnóze vzít v úvahu tumor jater.

#### Jiná onemocnění

Obecné spojení mezi užíváním HRT a rozvojem klinické hypertenze nebylo prokázáno. U žen užívajících HRT bylo zaznamenáno slabé zvýšení krevního tlaku, ale klinicky relevantní vzestup je vzácný. V některých případech se však během užívání HRT klinicky významná hypertenze rozvine a pak je třeba zvážit ukončení léčby HRT.

Nezávažné poruchy jaterních funkcí včetně hyperbilirubinemií typu Dubin-Johnsonova a Rotorova syndromu vyžadují pečlivé sledování pacientky. Pravidelně je třeba vyšetřovat jaterní funkce. Pokud se objeví změny markerů jaterních funkcí, užívání HRT musí být zastaveno.

Zvláštní dohled vyžadují ženy se středně zvýšenou hladinou triglyceridů. Užívání HRT u nich může být spojeno s dalším vzestupem hladiny triglyceridů nesoucím s sebou riziko vzniku akutní pankreatitidy.

Přestože hormonální substituční léčba může ovlivnit periferní rezistenci na inzulín a glukózovou toleranci, není obvykle třeba měnit léčebný režim diabetiček užívajících hormonální substituční léčbu. Diabetičky však musí být během hormonální substituční léčby pod pečlivým lékařským dohledem.

U některých pacientek může pod vlivem HRT dojít k nežádoucí manifestaci estrogenní stimulace jako například abnormální uterinní krvácení. Časté, přetrvávající nebo rekurentní abnormální uterinní krvácení během léčby je indikací pro vyšetření endometria.

Pod vlivem estrogenů se mohou zvětšovat uterinní myomy. Léčba musí být v těchto případech přerušena.

Přerušování léčby se rovněž doporučuje, je-li příčinou reaktivace endometriózy.

V případě, že má pacientka prolaktinom, je zapotřebí pečlivého lékařského dohledu (včetně pravidelného měření hladiny prolaktinu).

Především u žen s anamnézou chloasma gravidarum se někdy může objevit chloasma. Ženy, které mají sklon k jeho vzniku by se během léčby HRT měly vyhnout expozici slunečnímu a ultrafialovému záření.

O následujících stavech se uvádí, že se během léčby HRT zhoršují. Přestože důkaz souvislosti s HRT není průkazný, ženy, které trpí těmito chorobami a užívají HRT, musí být pečlivě sledovány.

Epilepsie  
Benigní onemocnění prsou  
Astma  
Migréna  
Porfyrie  
Otoskleróza  
Systémový lupus erythematosus  
Chorea minor

U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogény vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před zahájením nebo opakovaným zahájením užívání HRT je nezbytné odebrat úplnou anamnézu a provést pečlivé celkové lékařské vyšetření s ohledem na kontraindikace (odstavec 4.3) a upozornění (bod 4.4). Toto vyšetření musí být pravidelně opakováno. Frekvence a povaha vyšetření musí být založena na obvyklých zavedených postupech a uzpůsobena pro pacientky individuálně. Obecně však musí zahrnovat vyšetření pánevních orgánů včetně běžné cervikální cytologie, vyšetření břicha, prsů a krevního tlaku.

Přípravek Kliane obsahuje monohydrát laktosy. Pacientky mající problémy se vzácnou dědičnou intolerancí galaktózy, Lapp laktázovou deficiencí nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí by neměly tento přípravek užívat.

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

Při zahájení léčby HRT je nutné ukončit užívání hormonálních kontraceptiv. Pokud pacientka kontracepci potřebuje, je třeba jí doporučit nehormonální metodu.

- Lékové interakce

Dlouhodobé užívání léčiv indukujících tvorbu hepatálních enzymů (např. některá antikonvulziva a antimikrobiální přípravky) může zvýšit clearance pohlavních hormonů a snížit tak jejich klinický účinek. Schopnost indukovat tvorbu těchto hepatálních enzymů byla zjištěna u hydantoinů, barbiturátů, primidonu, karbamazepinu a rifampicinu a podezření existuje u oxkarbazepinu, topiramatu, felbamatu a griseofulvinu. Maximum enzymatické indukce se obvykle projeví až po 2 – 3 týdnech, ale pak přetrvává nejméně 4 týdny po ukončení léčby.

Vzácně byla pozorována snížená hladina estradiolu při současném užívání některých antibiotik (např. peniciliny, tetracyklin).

Látky, které významně podléhají konjugaci (např. paracetamol), mohou během absorpce zvyšovat biologickou dostupnost estradiolu kompetitivní inhibicí konjugačních systémů.

V důsledku vlivu na glukózovou toleranci může dojít v některých případech ke změně požadavků na orální antidiabetika nebo na inzulín.

- Interakce s alkoholem

Akutní požití alkoholu během užívání HRT může vést k elevaci hladiny cirkulujícího estradiolu.

- Interakce s laboratorními testy

Užívání pohlavních steroidů může ovlivňovat biochemické parametry např. jaterních, thyrioidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatickou hladinu proteinů (nosičů) např. corticosteroid binding globulinu a lipid/lipoproteinové frakce, parametry metabolismu sacharidů a parametry koagulace a fibrinolýzy.

#### 4.6 Těhotenství a kojení

HRT není určeno k léčbě během těhotenství a kojení. Pokud žena během léčby přípravkem Kliane otěhotní, léčba musí být okamžitě přerušena.

Rozsáhlé epidemiologické studie se steroidními hormony používanými pro kontracepci a substituční hormonální léčbu neprokázaly ani zvýšené riziko vrozených vad u dětí matek, které užívaly tyto hormony před otěhotněním, ani teratogenní účinek, pokud je užívaly omylem v časném těhotenství.

Malé množství pohlavních hormonů může být vylučováno do mateřského mléka.

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

Nebyl pozorován žádný vliv na snížení pozornosti.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s užíváním HRT jsou uvedeny v bodu 4.4:

##### ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ.

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny uživatelkami HRT (postmarketingové údaje), ale u kterých nelze souvislost s Kliane vyloučit ani potvrdit jsou:

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA v. 8.0	Časté ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Vzácné ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivní reakce	
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšení hmotnosti nebo snížení hmotnosti		
Psychiatrické		Depresivní nálada	Anxieta, snížené libido nebo zvýšené

poruchy			libido
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať	Migréna
Poruchy oka		Zrakové poruchy	Intolerance kontaktních čoček
Srdeční poruchy		Palpitace	
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, nauzea	Dyspepsie	Plynatost, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Raš, pruritus	Erytema nodosum, kopřivka	Hirsutismus, akné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Svalové křeče
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Děložní/vaginální krvácení včetně špinění (nepravidelnosti v krvácení s pokračující léčbou obvykle ustupují)	Bolest prsou, napětí prsou	Dysmenorea, vaginální výtoky, syndrom podobný premenstruačnímu syndromu, zvětšení prsou
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Edém	Únava

Pro výčet nežádoucích účinků jsou použity nejvhodnější termíny podle databáze MedDRA (Verze 8.0). Synonyma nebo přidružené stavy nejsou vyjmenovány, ale je třeba je vzít také v úvahu.

U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogény vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

#### 4.9 Předávkování

Studie akutní toxicity neprokázaly riziko akutních nežádoucích účinků ani tehdy, dojde-li omylem k požití dávky mnohonásobně převyšující denní terapeutickou dávku. Neexistují žádná antidota a léčba by měla být symptomatická.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Indikační skupina: Hormony  
ATC kód: G03FA01

Kliane obsahuje estradiol, přirozeně se vyskytující estrogen a syntetický progestagen norethisteron acetát. Estradiol zajišťuje hormonální substituci během klimakteria a po klimakteriu, přidání norethisteron acetátu brání rozvoji hyperplazie endometria.

Většina studií ukázala, že orální podání 17beta-estradiolu v kombinaci s norethisteron acetátem v dávce, která je obsažena v tomto přípravku, způsobí pokles celkového cholesterolu, triglyceridů a low density lipoproteinů (LDL-C).

Při dlouhodobém užívání 17beta-estradiolu v kombinaci s norethisteron acetátem v dávce obsažené v tomto přípravku výrazně klesají biochemické parametry přeměny kostí.

Preventivní účinek této kombinace na postmenopauzální ztrátu kostní hmoty byl prokázán v mnoha klinických studiích. Následné sledování v průběhu 10 let ukázalo zvýšení kostní denzity v oblasti bederní páteře během prvních 3 let s následným uchováním kostní hmoty. Při dlouhodobé léčbě HRT dochází také ke snížení rizika periferních zlomenin u postmenopauzálních žen.

Observační studie a klinické studie WHI s konjugovanými koňskými estrogeny (CEE) a medroxyprogesteron acetátem (MPA) naznačují redukci morbiditu rakoviny tlustého střeva u postmenopauzálních žen užívajících HRT. Ve studiích WHI s CEE v monoterapii nebylo snížení tohoto rizika pozorováno. Není jisté, zda se tato zjištění týkají také ostatních HRT přípravků.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Přirozené estrogeny, mezi které patří 17beta-estradiol, jsou snadno a úplně absorbovány z gastrointestinálního traktu. V játrech a v dalších tkáních je estradiol přeměňován na estron, estriol a další metabolity. Estradiol je vylučován do žluči a poté reabsorbován ze střeva. Během této enterohepatální cirkulace dochází k degradaci estradiolu. 90 – 95 % estradiolu je vyloučeno močí ve formě biologicky inaktivních konjugátů – glukuronidů a sulfátů.

Norethisteron acetát je rychle absorbován z gastrointestinálního traktu a transformován na norethisteron. Ten je metabolizován a po konjugaci vyloučen ve formě glukuronidů a sulfátů močí a stolicí. Přibližně polovina dávky se objeví v moči během prvních 24 hodin.

Mnoho let se uvádí, že dochází k přeměně norethisteronu na ethinylestradiol, ale tato přeměna nebyla nikdy stanovena kvantitativně. Nedávná sledování prokázala, že norethisteron je částečně metabolizován na ethinylestradiol. Na jeden miligram orálně podaného norethisteron acetátu se vytvoří ethinylestradiol odpovídající u člověka perorální dávce přibližně 6 µg. Vzhledem k tomu, že estrogenicita norethisteronu byla vždy předpokládána a pozorována v klinické praxi, toto nové zjištění týkající se metabolické charakteristiky norethisteronu nemění stávající doporučení pro použití.

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

Neexistují žádné další údaje o bezpečnosti přípravku, které by mohly být významné pro předepisujícího lékaře a nejsou uvedeny v jiných částech tohoto textu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

monohdrát laktosy  
kukuřičný škrob  
předželatinovaný kukuřičný škrob  
polyvidon 25  
mastek  
magnesium-stearát  
hydroxypropylmethylcelulóza  
makrogol 6000  
oxid titaničitý  
červený oxid železitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

Al/PVC blistr, krabička.

Velikost balení:

Kalendářní balení obsahující 1 x 28 potahovaných tablet nebo  
3 x 28 potahovaných tablet

### **6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlín  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56 /177/00-C

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

29. 3. 2000 / 8.6. 2011

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

4.11.2011