

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Estrimax
2 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje estradiolum 2 mg (ve formě estradiolum hemihydricum 2,070 mg).

Pomocné látky se známým účinkem: 45,430 mg monohydrátu laktosy v jedné potahované tabletě.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.
Světle šedé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Hormonální substituční terapie (HRT) symptomů nedostatku estrogenu u žen 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).

Estrimax je indikovaný hlavně pro ženy po hysterektomii, protože zde není třeba kombinace estrogen/progestagen.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Estrimax je substituční hormonální přípravek obsahující samotný estrogen.

Estrimax je určen k perorálnímu podání, jedna tableta denně bez přerušení. Pro zahájení léčby postmenopauzálních symptomů a během ní má být použita nejnižší možná účinná dávka po co možná nejkratší dobu (viz také bod 4.4)

Přechod na vyšší či zpět na nižší dávku přípravku Estrimax lze indikovat, pokud je odpověď po třech měsících nedostatečná (co se týče uspokojivého zmírnění symptomů, nebo pokud není uspokojivá snášenlivost).

K prevenci úbytku denzity kostního minerálu (BMD) běžně postačuje dávka 1–2 mg estradiolu denně, vyšší dávky se tedy obvykle nepoužívají pro účely dlouhodobé profylaxe osteoporózy.

U žen po hysterektomii může být léčba přípravkem Estrimax zahájena v jakýkoli vhodný den. U žen s amenorheou, jimž nebyla odňata děloha, a které přecházejí ze sekvenční HRT, může léčba přípravkem Estrimax započít v pátý den krvácení, avšak pouze v kombinaci s progestagenem a to po dobu minimálně 12–14 dnů. Pokud jsou tyto ženy převáděny z kontinuální kombinované HRT, může léčba přípravkem Estrimax spolu s progestagenem započít v jakýkoli vhodný den. Typ i dávka progestagenu musejí zajistit dostatečnou inhibici proliferace endometria vlivem estrogenu (viz též bod 4.4). Pokud pacientka zapomene užít jednu tabletu, má ji užít co nejdříve, jak je to možné a to v průběhu 12 hodin. Pokud uplynulo více než 12 hodin, nepoužitá tableta má být znehodnocena. Vynechání dávky může u žen, jimž nebyla odňata děloha, zvýšit pravděpodobnost nepravidelného krvácení a špinění.

Pokud není přítomna předchozí diagnóza endometriózy, nedoporučuje se přidávat progestagen u žen po hysterektomii.

4.3. Kontraindikace

- Známý, v anamnéze uváděný nebo suspektní karcinom prsu
- Známé, v anamnéze uváděné nebo suspektní estrogeně podmíněné maligní tumory (např. karcinom endometria)
- Nediagnostikované krvácení z genitálií
- Neléčená hyperplazie endometria
- Dřívější či současný žilní tromboembolismus (trombóza hlubokých žil, plicní embolie)
- Známá trombofilní porucha (např. deficiencie proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4)
- Aktivní nebo nedávno prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu)
- Akutní onemocnění jater nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se jaterní testy nevrátily do normálu
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Porfyrie

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba postmenopauzálních symptomů hormonální substitucí by měla být zahájena pouze tehdy, pokud symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je třeba podrobně zvážit rizika a přínosy léčby, a to alespoň jednou ročně, a pokračovat v HRT pouze tehdy, pokud přínosy převažují nad riziky.

Vzhledem k tomu, že s léčbou žen s předčasnou menopauzou (v důsledku selhání vaječníků nebo operace) jsou zkušenosti omezené, jsou důkazy týkající se rizika spojeného s léčbou předčasné menopauzy hormonální substituční terapií také 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 /sledování

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

Stavy vyžadující dohled

Pokud je přítomen 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 Estrimax zhoršit. Jedná se především o následující:

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

Rizikové faktory estrogenně podmíněných tumorů, např. dědičná zátěž 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 erythematodes
Hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže)
Epilepsie
Astma
Otoskleróza

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 estrogeny podávají samostatně po delší dobu. Hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelů 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.

Přidání progestagenu na dobu minimálně 12 dní v měsíci/28denní cyklus u žen, které neprodělaly hysterektomií, předchází zvýšenému riziku, které souvisí s HRT obsahující samotný estrogen.

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

Estrogenní stimulace bez opozice progestagenem může vést ke vzniku prekancerózní nebo maligní reziduální endometriózy. Proto je třeba u žen, které prodělaly hysterektomií z důvodu endometriózy, zvážit přidání progestagenů k estrogenové HRT, pokud je známo, že se u nich vyskytuje reziduální endometrióza.

Karcinom prsu

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

V hodnocení WHI (Women's Health Initiative study) nebylo zjištěno žádné zvýšení rizika rakoviny prsu u žen, které absolvovaly hysterektomií 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).

Zvýšení rizika se projeví během několika let užívání, vrací se však k normálu v průběhu několika (maximálně pěti) let po ukončení léčby.

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

Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

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

Žilní tromboembolismus

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

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

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

Jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit preventivní opatření, aby se zabránilo vzniku pooperační VTE. Pokud má po plánované operaci vzniknout delší nehybnost, doporučuje se dočasně HRT vysadit 4 až 6 týdnů před touto operací. Léčba by se neměla obnovit dříve, než bude žena opět plně pohyblivá.

U žen, které nemají VTE v osobní anamnéze, ale mají příbuzného první linie, který trpěl trombózou v mladém věku, lze nabídnout screening po pečlivém vysvětlení jeho omezení (screening zachytí pouze část trombofilních poruch).

Pokud je zjištěn trombofilní defekt, který je spojován s trombózou členů rodiny, nebo pokud se jedná o „závažný“ defekt (např. deficiencie antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo kombinace defektů), je HRT kontraindikována.

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

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

Choroba 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.

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

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 sloupcovou metodou či radioimunoesejí) nebo hladinami T3 (stanovenými radioimunoesejí). Vazebný poměr T3 se snižuje, což odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a volného T3 zůstávají nezměněny. Může dojít také ke zvýšení hladin dalších vazebných proteinů v séru, např. kortikosteroidy vázícího globulinu (CBG) a globulinu vázícího pohlavní hormony (SHBG), což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů, resp. pohlavních steroidů v oběhu. Koncentrace volných či biologicky aktivních hormonů se nemění. Může dojít i ke zvýšení hladin dalších proteinů v plasmě (angiotenzinogen/reninový substrát, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

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

Přípravek Estrimax obsahuje monohydrát laktosy. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by neměly tento přípravek užívat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném podávání látek, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů metabolizujících léky, konkrétně enzymového cytochromu P450, jako jsou antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a antiinfekční přípravky (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz), může dojít ke zvýšení metabolismu estrogenů.

Ritonavir a nelfinavir, i když je o nich známo, že působí jako silné inhibitory, naopak vykazují indukující vlastnosti, jsou-li užívány zároveň se steroidními hormony. Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Estrimax není indikován během těhotenství.

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

Kojení

Přípravek Estrimax není indikován během kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Estrimax nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

8. Nežádoucí účinky

Klinické zkušenosti:

V klinických studiích zaznamenalo nežádoucí účinky méně než 10 % pacientek. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou: citlivost prsů/bolest prsů, bolest břicha, otoky a bolest hlavy.

Během léčby přípravkem Estrimax se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Třída orgánových systémů	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1000 až <1/100
Psychiatrické poruchy	deprese	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	
Poruchy oka		abnormální vidění
Cévní poruchy		venózní tromboembolismus
Gastrointestinální poruchy	bolesti břicha, nauzea	dyspepsie, zvracení, plynatost, nadmutí břicha
Poruchy jater a žlučových cest		cholelitiáza
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka nebo kopřivka
Poruchy svalové kosterní soustavy a pojivové tkáně	křeče v dolních končetinách	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	citlivost prsů, zvětšení prsů, bolest prsů	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	edém	
Vyšetření	zvýšení tělesné hmotnosti	

Zkušenosti z postmarketingového sledování:

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků byly spontánně hlášeny i dále uvedené nežádoucí účinky, o nichž panuje názor, že mohou s léčbou přípravkem Estrimax souviset. Uváděný výskyt těchto spontánních nežádoucích účinků je velmi vzácný (<1/10000 pacientek/rok). Zkušenosti z postmarketingového sledování jsou ovlivněny nedostatečným hlášením nežádoucích účinků, a to především nežádoucích účinků běžných a dobře známých. Uváděná četnost proto musí být posuzována s ohledem na tuto skutečnost:

- Poruchy imunitního systému: generalizované reakce přecitlivělosti (např. anafylaktická reakce/šok) reprodukčního systému a prsu: nepravidelné vaginální krvácení*
- Poruchy nervového systému: zhoršení migrény, cévní mozková příhoda, závratě, deprese
- Gastrointestinální poruchy: průjem
- Poruchy kůže a podkožní tkáně: alopecie
- Poruchy reprodukčního systému a prsu: nepravidelné vaginální krvácení*
- Vyšetření: zvýšení krevního tlaku

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti s jinou léčbou estrogenu:

- Infarkt myokardu, městnavá choroba srdeční, cévní mozková příhoda
- Venózní tromboembolické onemocnění, tj. venózní trombóza hlubokých žil dolních končetin nebo žil pánve a plicní embolie
- Onemocnění žlučníku
- Poruchy kůže a podkožní tkáně: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulární purpura, pruritus
- Vaginální kandidóza
- Estrogenně dependentní neoplazie benigní nebo maligní, např. karcinom endometria (viz bod 4.4), hyperplazie endometria nebo zvětšení děložních fibroidů*
- Nespavost
- Epilepsie

- Poruchy libida (blíže neurčeno)
- Zhoršení astmatu
- Pravděpodobně demence (viz bod 4.4)

* U žen, které neprodělaly hysterektomii.

Riziko karcinomu prsu:

U žen užívajících kombinovanou terapii estrogen/progestagen po dobu delší než 5 let je hlášeno až dvojnásobné zvýšení rizika, že u nich bude diagnostikován karcinom prsu.

Jakékoliv zvýšení rizika u uživatelek léčby samotným estrogenem je podstatně nižší než riziko pozorované u uživatelek kombinace estrogen/progestagen.

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

Dále jsou uvedeny výsledky největší epidemiologické studie (MWS) a největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (studie WHI).

Studie MWS (Million Women Study) – Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Případy na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v pětiletém období *	Poměr rizik a 95%CI**	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v pětiletém období (95% CI)
<i>HRT obsahující samotný estrogen</i>			
5065	912	1,2	12 (03)
<i>Kombinace estrogen-progestagen</i>			
5065	912	1,7	6 (57)
* Odvozeno ze základní incidence karcinomu prsu v rozvinutých zemích ** Celkový poměr rizik. Poměr rizik není konstantní, ale bude se zvyšovat s prodlužující se dobou užívání. Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.			

Americká studie WHI – Dodatečné riziko rakoviny prsu po pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v pětiletém období (95% CI)
<i>Samotné estrogeny (CEE)</i>			
5079	21	0,8 (0,71,0)	-4 (-60)*
<i>Estrogen + progestagen (CEE+MPA) **</i>			
5079	17	1,2 (1,01,5)	+4 (09)
* 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 nevyšlo riziko karcinomu endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Karcinom ovarií

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

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HRT, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které HRT nikdy neužívaly (RR 1,43; 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HRT po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2000.

Riziko žilního tromboembolismu

HRT je spojována s 1,3-3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální léčby (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v následující tabulce:

Studie WHI – Dodatečné riziko VTE při pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v pětiletém období (95% CI)
<u>Samotný perorální estrogen*</u>			
5059	7	1,2 (0,62,4)	1 (-310)
<u>Perorální kombinace estrogen-progestagenem</u>			
5059	4	2,3 (1,24,3)	5 (113)

* Studie u žen bez dělohy

Riziko choroby věnčitých tepen (CAD)

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).

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 v pětiletém období (95% CI)
5059	8	1,3 (1,11,6)	3 (15)

* 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

9. Předávkování

Předávkování může vyvolat nauzeu a zvracení. Specifické antidotum neexistuje, terapie předávkování je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, estrogeny, přirozené a semisyntetické estrogeny, samotné
ATC kód: G03CA03

Léčivá látka, syntetický 17 β -estradiol je chemicky a biologicky identický s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje úbytek produkce estrogenu u žen v menopauze a zmírňuje symptomy menopauzy.

Úlevy od postmenopauzálních symptomů je dosaženo během několika prvních týdnů léčby.

Estrogen brání úbytku kostní tkáně v důsledku menopauzy nebo ovariektomie.

Informace z klinických studií

Nedostatek estrogenu v menopauze je spojen se zvýšením kostního metabolismu a úbytkem kostní hmoty. Účinek estrogenů na denzitu kostního minerálu je závislý na velikosti dávky. Ochrana je účinná, dokud léčba pokračuje. Po ukončení HRT je rychlost úbytku kostní hmoty podobná jako u neléčených žen.

Důkazy ze studie WHI a meta-analytických studií dokládají, že HRT podávaná převážně zdravým ženám, v podobě samotného estrogenu nebo estrogenu kombinovaného s progestagenem, snižuje riziko zlomenin kyčle, páteře a jiných osteoporotických zlomenin. HRT také může zabránit zlomeninám u žen s nízkou hustotou kostní hmoty a/nebo zjištěnou osteoporózou, avšak údaje o tom jsou omezené.

Účinek estradiolu na denzitu kostního minerálu byl sledován ve dvouleté, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u žen krátce po menopauze (n = 166, včetně 41 pacientek užívajících 1 mg estradiolu a 42 užívajících 2 mg estradiolu). Preventivní působení estradiolu v dávce 1 mg a 2 mg proti úbytku kostní hmoty v bederní páteři a v celé kyčli bylo ve srovnání s ženami užívajícími placebo významné. Celkový rozdíl v průměrné změně denzity kostního minerálu oproti placebo činil u 1 mg 4,3 % a u 2 mg 5,3 % v případě bederní páteře, a v případě krčku femuru pak 4,0 % u 1 mg a 3,9 % u 2 mg. Odpovídající hodnoty u trochanteru femuru činily po dvouleté léčbě 3,3 % a 3,2 %.

Podíl žen, u nichž denzita kostního minerálu v bederní oblasti během léčby zůstala zachována nebo se zvýšila, představoval 61 % u žen léčených 1 mg estradiolu a 68 % u žen léčených 2 mg estradiolu.

2. Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání mikronizovaného 17 β - estradiolu obsaženého v přípravku Estrimax dochází k rychlému a účinnému vstřebávání z gastrointestinálního traktu. Maximální plasmatické koncentrace přibližně 44 pg/ml (rozmezí 30–53 pg/ml) je dosaženo během 4–6 hodin po příjmu 2 mg. Poločas 17 β -estradiolu je cca 14–16 hodin. Více než 90 % 17 β -estradiolu je vázáno na proteiny v plasmě.

17 β -estradiol je oxidován na estron, který je dále přeměněn na estron-sulfát. K oběma přeměnám dochází hlavně v játrech. Estrogeny jsou vylučovány do žluče, a poté zpětně vstřebávány ze střeva. Během tohoto enterohepatického oběhu dochází k odbourávání. 17 β -estradiol a jeho metabolity jsou vylučovány močí (90–95 %) jako biologicky inaktivní glukuronid a síranové konjugáty nebo stolicí (5–10 %), většinou v nekonjugované formě.

3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita estrogenů je nízká. Z důvodu výrazných rozdílů mezi různými živočišnými druhy a mezi zvířaty a člověkem mají předklinické výsledky z hlediska aplikace estrogenů u člověka jen omezenou predikční hodnotu.

U pokusných zvířat byl zjištěn embryoletální účinek estradiolu a estradiol-valerátu již při relativně nízkých dávkách; byly zjištěny malformace urogenitálního traktu a feminizace plodů mužského pohlaví.

Předklinické údaje vycházející z klasických studií toxicity opakovaných dávek, genotoxicity a kancerogenity nedokládají žádné zvláštní riziko pro člověka kromě rizik uvedených v dalších částech souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, povidon, mastek, bramborový škrob, kukuřičný škrob, monohydrát laktosy.

Potah tablety: koloidní bezvodý oxid křemičitý, oxid titaničitý, makrogol 6000, hypromelosa, makrogol-stearát, černý oxid železitý.

2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte blistr v kartonovém pouzdře, aby byl přípravek chráněn před světlem.

5. Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistr, kartonové pouzdro, krabička.

Velikost balení:

3 x 28 potahovaných tablet.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.,
Gyömrői út 19-21,
1103 Budapešť,
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/163/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12.6.2002
Datum posledního prodloužení registrace: 12.11.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

22.6.2016