

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Estradiol Besins 2 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg estradiolu (ve formě hemihydrátu estradiolu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 58,07 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Modrá, potahovaná, kulatá, bikonvexní tableta s označením „E2“ na jedné straně. Průměr 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

- Hormonální substituční terapie (HRT) při symptomech nedostatku estrogenů u žen po menopauze.
- Prevence osteoporózy u žen po menopauze s vysokým rizikem budoucích zlomenin, které netolerují jiné léčivé přípravky schválené pro prevenci osteoporózy nebo je jejich užívání kontraindikováno.

Estradiol Besins je určen zejména pro ženy po hysterektomii, které proto nevyžadují kombinovanou léčbu estrogeny/progestageny. U žen s intaktní dělohou musí být tento léčivý přípravek kombinován s vhodným progestagenem.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování:

Jedná se o léčivý přípravek obsahující estrogen určený pouze k hormonální substituci.

Tablety se podávají perorálně, jedna tableta denně bez přerušení. Pro zahájení a pokračování léčby menopauzálních symptomů má být použita nejnižší účinná dávka po nejkratší dobu (viz také bod 4.4).

Pokud není tolerance uspokojivá, může být indikován přechod na nižší dávku estradiolu. Denní dávka 1-2 mg estradiolu obvykle zajistí prevenci úbytku kostních minerálů; vyšší dávky se proto obvykle nepoužívají pro dlouhodobou prevenci osteoporózy.

Ženy s dělohou

U žen s dělohou, u kterých se vyskytuje amenorea a jsou převáděny ze sekvenční HRT, může být léčba zahájena 5. den krvácení a pouze v kombinaci s progestagenem po dobu nejméně 12-14 dnů každého měsíce/28denního cyklu. Pokud jsou převáděny z kontinuální kombinované HRT, může být tento přípravek /estradiol spolu s progestagenem zahájen v kterýkoli vhodný den. Typ a dávka progestagenu musí zajistit dostatečnou inhibici estrogenu indukované proliferace endometria (viz také bod 4.4).

Ženy bez dělohy

Pokud nebyla dříve diagnostikována endometrióza, nedoporučuje se přidávat progestagen u žen po hysterektomii. U žen bez dělohy může být léčba /léčba estradiolem zahájena v kterýkoli vhodný den.

Pokud pacientka zapomněla užít tabletu, musí tabletu užít co nejdříve během následujících 12 hodin. Pokud uplynulo více než 12 hodin, tableta má být zlikvidována. Zapomenutí tablety může zvýšit pravděpodobnost průlomového krvácení a špinění.

Způsob podání:

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Stávající či prodělaný karcinom prsu nebo podezření na něj
- Stávající či prodělané zhoubné nádory závislé na estrogenu (např. rakovina endometria) nebo podezření na ně
- Nediagnostikované krvácení z pohlavních orgánů
- Neléčená hyperplazie endometria
- Předchozí nebo současná žilní tromboembolie (hluboká žilní trombóza, plicní embolie)
- Známé trombofilní onemocnění (např. nedostatek proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu (viz bod 4.4))
- Aktivní nebo nedávno prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu).
- Akutní jaterní onemocnění nebo jaterní onemocnění v anamnéze, pokud se jaterní funkční testy nevrátily k normálním hodnotám
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Porfýrie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba postmenopauzálních symptomů hormonální substituční léčbou (HRT) má být zahájena pouze tehdy, pokud symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je třeba pečlivě zhodnotit přínosy a rizika léčby nejméně jedenkrát za rok a hormonální substituční léčba pak může pokračovat jen tehdy, pokud přínosy převažují nad riziky.

Vzhledem k tomu, že zkušenosti s léčbou žen s předčasnou menopauzou (v důsledku selhání vaječnicků nebo chirurgického zákroku) jsou omezené, jsou omezené i důkazy týkající se rizik spojených s HRT při léčbě předčasné menopauzy. 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 / kontrolní vyšetření

Před zahájením nebo obnovením HRT je třeba zjistit kompletní osobní a rodinnou anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) bude vycházet ze zjištěných údajů, kontraindikací a upozornění pro použití HRT. Doporučují se pravidelné prohlídky během léčby, jejichž četnost a charakter jsou individuální s ohledem na stav každé pacientky. Ženy je třeba upozornit na to, jaké změny v prsou mají oznámit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz níže „Karcinom prsu“).

Vyšetření, včetně příslušných zobrazovacích vyšetření, např. mamografie, mají být prováděna v souladu s aktuálně přijímanou screeningovou praxí, upravenou s ohledem na klinické potřeby pacientek.

Stavy vyžadující dohled

Pokud je přítomen jakýkoliv z následujících stavů, nebo se vyskytl v minulosti a/nebo se zhoršil během těhotenství nebo při předchozí hormonální léčbě, je třeba pacientku pečlivě sledovat. Je nutné vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou během léčby přípravkem Estradiol Besins vyskytnout opakovaně nebo se mohou zhoršit.

- Leiomyomy (děložní fibroidy) nebo endometrióza
- Rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže)
- Rizikové faktory vzniku estrogen-dependentních nádorů (např. dědičná zátěž karcinomu prsu z první linie)
- Hypertenze
- Poruchy funkce jater (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s poškozením cév/bez poškození cév
- Cholelitiáza
- Migréna nebo (těžké) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematodes (SLE)
- V anamnéze uváděná hyperplazie endometria (viz dále)
- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza

Důvody pro okamžité vysazení léčby

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

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

Hyperplazie a karcinom endometria

U žen s intaktní dělohou se riziko hyperplazie a karcinomu endometria zvyšuje, jsou-li po delší dobu podávány samostatné estrogény. Hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelék samotných estrogenů je 2 až 12krát vyšší ve srovnání s ženami, které samotné estrogény neužívají, a to v závislosti na délce léčby a dávce estrogenu (viz bod 4.8). Po ukončení léčby může zvýšené riziko přetrvávat nejméně 10 let.

Přidání progestagenu po dobu nejméně 12 dní cyklu u žen, jimž nebyla odstraněna děloha, zabraňuje nadměrnému riziku spojenému s HRT samotným estrogenem.

V prvních měsících léčby může u žen s intaktní dělohou docházet k průlomovému krvácení a špinění. Pokud se průlomové krvácení nebo špinění projeví po určitém období léčby nebo pokračuje i po vysazení léčby, je třeba zjistit jeho důvod, přičemž vyšetření může zahrnovat i biopsii endometria k vyloučení endometriální malignity.

Stimulace samostatnými estrogény může vést k premalignní či maligní transformaci reziduálních ložisek endometriózy. U žen, které prodělaly hysterektomií z důvodu endometriózy, zvláště v případech, kdy byla známa rezidua endometriózy, se tudíž doporučuje kombinovat substituční terapii estrogenem s progestageny.

Karcinom prsu

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

Ve studii Women's Health Initia (WHI) nebylo zjištěno žádné zvýšení rizika rakoviny prsu u žen, které absolvovaly hysterektomii a užívaly HRT obsahující samotný estrogen. Během observačních studií bylo převážně zjištěno malé zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu, které je nižší než riziko zjištěné u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen (viz bod 4.8).

Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HRT. Pokud byla HRT užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

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

Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu. Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progestagen. Toto riziko se 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- až 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 imobilizace, 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 imobilizace, doporučuje se dočasně HRT vysadit 4 až 6 týdnů před touto operací. Léčba se nemá 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. deficienci antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo kombinace defektů), je HRT kontraindikována.

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

Pokud po zahájení léčby dojde ke vzniku VTE, je třeba přípravek vysadit. Pacientky je třeba upozornit, aby se na svého lékaře obrátily, jakmile si budou vědomy nástupu některého

potencionálního symptomu tromboembolismu (např. bolestivé otoky dolních končetin, náhlá bolest na hrudi, dyspnoe).

Ischemická choroba srdeční (CAD)

Neexistují žádné důkazy z randomizovaných kontrolovaných studií o ochraně před infarktem myokardu u žen s CAD nebo bez něj, které užívaly kombinovanou estrogen-progestagenní nebo pouze estrogení HRT.

Randomizované kontrolované údaje nezjistily zvýšené riziko CAD u žen po hysterektomii užívajících pouze estrogenovou léčbu.

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 již existující hypertriacylglycerolemií je třeba v průběhu estrogenové či hormonální substituční léčby bedlivě sledovat, neboť při estrogenové léčbě pacientek s tímto stavem byly zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení triacylglycerolů v plazmě, což vedlo k pankreatitidě.

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

Estrogeny zvyšují hladinu globulinu vázajícího thyroxin (TBG), což vede ke zvýšení celkové hladiny hormonu štítné žlázy v oběhu, měřené jódem vázaným na proteiny v séru (PBI), hladinami T4 (stanovenými chromatograficky či radioimunoesejí) nebo hladinami T3 (stanovenými radioimunoesejí). Vazebný poměr T3 se snižuje, což odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a volného T3 zůstávají nezměněny. Může dojít také ke zvýšení hladin dalších vazebných proteinů v séru, např. globulinu vázajícího kortikosteroidy (CBG) a globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG), což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů, resp. pohlavních steroidů v oběhu. Koncentrace volných či biologicky aktivních hormonů se nemění. Může dojít i ke zvýšení hladin dalších proteinů v plazmě (angiotensinogen/reninový substrát, alfa-1antitrypsin, 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.

Zvýšení ALT

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji 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 léčivé přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC. Ženy užívající léčivé přípravky

obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které žádné estrogeny neužívaly. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s následujícími kombinovanými režimy: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu, glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Viz bod 4.5.

Pomocné látky

Přípravek Estradiol Besins obsahuje monohydrát laktózy.

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus estrogenů se může zvýšit, pokud jsou souběžně podávány látky, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů metabolizujících léky, konkrétně enzymů patřících do skupiny cytochromu P450, jako jsou např. antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a přípravky proti infekcím (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ačkoli je známo, že ritonavir a nelfinavir působí jako silné inhibitory, vykazují naopak silné indukující vlastnosti, pokud jsou používány souběžně se steroidními hormony. Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů.

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

Vliv HRT s estrogeny na jiné léčivé přípravky

Při současném užívání hormonálních kontraceptiv obsahujících estrogeny byl prokázán významný pokles plazmatických hladin lamotriginu způsobený indukcí 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.

Farmakodynamické 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 dasabuvir s nebo bez ribavirinu, bylo prokazatelné častější zvýšení hladin ALT na více než pětinásobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji 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 léčivé přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC.

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

Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které žádné estrogeny neužívaly. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s následujícími kombinovanými režimy: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu, glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.4).

4.6 Těhotenství, kojení a fertilita

Těhotenství

Přípravek Estradiol Besins není během těhotenství indikován. Dojde-li během používání přípravku Estradiol Besins k otěhotnění, má být léčba okamžitě přerušena. Výsledky většiny stávajících epidemiologických studií, které jsou významné pro neúmyslnou expozici plodu estrogenům, neukazují na žádné teratogenní či fetotoxické působení.

Kojení

Přípravek Estradiol Besins není indikován v období kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Estradiol nemá žádný známý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické zkušenosti:

V klinických studiích se nežádoucí účinky vyskytly u méně než 10 % pacientek. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou citlivost prsou/bolest prsů, bolest břicha, otok a bolest hlavy.

Během léčby přípravkem Estradiol Besins se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky

Třída systémových orgánů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100; < 1/10	Méně časté ≥ 1/1,000; < 1/100	Vzácné ≥ 1/10,000; < 1/1,000
Psychiatrické poruchy		Deprese		
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy		
Poruchy oka			Porucha zraku	
Cévní poruchy			Žilní embolie	
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha nebo nauzea	Dyspepsie, zvracení, plynatost nebo nadýmání	
Poruchy jater a žlučových cest			Cholelitiáza	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka nebo kopřivka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Křeče v nohou		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Citlivost prsů, zvětšení prsů nebo bolest prsů		
Celkové poruchy a lokální reakce v místě aplikace		Edém		

Vyšetření		Zvýšení hmotnosti		
-----------	--	-------------------	--	--

Zkušenosti z postmarketingu

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků byly spontánně hlášeny i níže uvedené nežádoucí účinky, které jsou podle celkového úsudku považovány za pravděpodobně související s léčbou přípravkem Estradiol Besins. Frekvence hlášení těchto spontánních nežádoucích účinků léčiv je velmi vzácná (< 1/10 000, není známo (z dostupných údajů nelze určit)). Zkušenosti z postmarketingu jsou omezeny nedostatečnými hlášeními, zejména pokud jde o běžné a dobře známé nežádoucí účinky. Uváděné frekvence hlášení je třeba interpretovat takto:

- Poruchy imunitního systému: Generalizované hypersenzitivní reakce (např. anafylaktické reakce/šok).
- 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: Zvýšený krevní tlak

V souvislosti s léčbou jinými estrogény byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- Infarkt myokardu, městnavé srdeční onemocnění
- Žilní tromboembolie, tj. hluboká žilní trombóza dolních končetin nebo pánve a plicní embolie.
- Onemocnění žlučníku
- Poruchy kůže a podkožní tkáně: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulární purpura, pruritus
- Vaginální kandidóza
- Novotvary závislé na estrogenu, benigní i maligní, např. karcinom endometria (viz bod 4.4), hyperplazie endometria nebo zvětšení děložních myomů*.
- Insomnie
- Epilepsie
- Porucha libida NOS (jinak nespecifikováno)
- Zhoršení astmatu
- Pravděpodobná demence (viz bod 4.4).

* U žen, kterým nebyla odstraněna děloha

Riziko karcinomu prsu

Zvýšené riziko u uživatelék léčby samotnými estrogény je nižší než u uživatelék kombinací estrogenů a progestagenů.

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

Odhady absolutního rizika jsou uvedeny na základě výsledků největší randomizované placebem kontrolované studie (studie WHI) a největší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií.

Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií

Odhadované dodatečné riziko rakoviny prsu po 5 letech užívání u žen s BMI 27 (kg/m²)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1 000 žen, které nikdy HRT neužívaly, za období 5 let (50-54 let)*	Poměr rizika	Další případy na 1 000 uživatelék HRT za období 5 let používání
HRT obsahující samotný estrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinace estrogen-progestagen			

50	1,3	1,6	8,0
* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m ²).			
Poznámka: Vzhledem k tomu, že základní incidence karcinomu prsu se v jednotlivých zemích EU liší, bude se úměrně tomu měnit i počet dalších případů karcinomu prsu.			

Odhadované dodatečné riziko vzniku karcinomu prsu po 10 letech užívání u žen s BMI 27 (kg/m²)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1 000 žen, které nikdy HRT neužívaly, za období 10 let (50-59 let)*	Poměr rizika	Další případy na 1 000 uživatelů HRT za období 10 let používání
HRT obsahující samotný estrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinace estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8
* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m ²).			
Poznámka: Vzhledem k tomu, že základní incidence karcinomu prsu se v jednotlivých zemích EU liší, bude se úměrně tomu měnit i počet dalších případů karcinomu prsu.			

US WHI - dodatečné riziko karcinomu prsu po 5 letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen ve skupině s placebem za období 5 let	Poměr rizika a 95% CI	Další případy na 1 000 uživatelů HRT za období 5 let užívání (95%CI)
CEE pouze s estrogeny			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA estrogen-progestagen**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
* Studie WHI u žen bez dělohy, která neprokázala zvýšení rizika karcinomu prsu.			
** Pokud byla analýza omezena na ženy, které před zahájením studie neužívaly HRT, nebylo během prvních pěti let léčby zjištěno žádné zvýšené riziko. Po pěti letech bylo riziko vyšší než u neuvivatelů.			

Riziko karcinomu endometria

Ženy po menopauze s dělohou

Riziko karcinomu endometria je přibližně 5 případů z 1 000 žen s dělohou, které neužívají HRT.

U žen s dělohou se užívání HRT pouze estrogeny nedoporučuje, protože zvyšuje riziko karcinomu endometria (viz bod 4.4).

V závislosti na délce užívání pouze estrogenů a dávce estrogenů se zvýšení rizika karcinomu endometria v epidemiologických studiích pohybovalo mezi 5 a 55 dalšími případy diagnostikovanými na každých 1 000 žen ve věku 50 až 65 let.

Přidání progestagenu k léčbě pouze estrogeny po dobu nejméně 12 dní v cyklu může tomuto zvýšenému riziku zabránit. Ve studii Million Women Study nezvýšilo užívání po dobu 5 let kombinované (sekvenční nebo kontinuální) HRT riziko karcinomu endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Riziko karcinomu ovarií

Užívání HRT obsahující pouze estrogeny nebo kombinované estrogen-progestageny je spojeno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4).

Metaanalýza 52 epidemiologických studií uvádí zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které v současné době užívají HRT, ve srovnání s ženami, které HRT nikdy neužívaly (RR 1,43, 95% CI 1,31- 1,56). U žen ve věku 50-54 let užívajících HRT 5 let to znamená přibližně 1 případ navíc na 2 000 uživatelék. U žen ve věku 50 až 54 let, které HRT neužívají, budou za 5 let diagnostikovány přibližně 2 ženy z 2 000 s karcinomem ovarií.

Riziko žilní tromboembolie

HRT je spojena s 1,3 až 3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilní tromboembolie (VTE), tj. hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny níže.

Studie WHI – dodatečné riziko VTE po 5 letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen ve skupině s placebem za období 5 let	Poměr rizika a 95% CI	Další případy na 1 000 uživatelék HRT za období 5 let užívání (95%CI)
Pouze perorální estrogen*			
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)

* Studie u žen bez dělohy

Riziko ischemické choroby srdeční

Riziko ischemické choroby srdeční je mírně zvýšené u uživatelék kombinované estrogen-progestagenové HRT starších 60 let (viz bod 4.4).

Riziko ischemické cévní mozkové příhody

Užívání pouze estrogenové a estrogen-progestagenové terapie je spojeno s až 1,5násobně zvýšeným relativním rizikem ischemické cévní mozkové příhody. Riziko hemoragické cévní mozkové příhody není při užívání HRT zvýšeno.

Toto relativní riziko není závislé na věku ani na délce užívání, ale základní riziko je silně závislé na věku. Celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HRT se s věkem zvyšuje (viz bod 4.4).

Kombinované studie WHI - dodatečné riziko ischemické cévní mozkové příhody* po dobu 5 let užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen ve skupině s placebem za období 5 let	Poměr rizika a 95% CI	Další případy na 1 000 uživatelék HRT za období 5 let užívání (95%CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Nebylo rozlišováno mezi ischemickou a hemoragickou cévní 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 prostřednictvím webového formuláře 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

4.9 Předávkování

Předávkování se může projevit nauzeou a zvracením. Léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Přírodní a semisyntetické estrogény, 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 příznaků menopauzy je dosaženo během několika prvních týdnů léčby.

Estrogény zabráňují úbytku kostní hmoty po menopauze nebo ooforektomii.

Nedostatek estrogenu v menopauze je spojen se zvyšujícím se kostním obratem a poklesem kostní hmoty. Účinek estrogenu na hustotu kostního minerálu je závislý na dávce. Zdá se, že ochrana je účinná po dobu, kdy léčba pokračuje. Po ukončení HRT dochází k úbytku kostní hmoty podobnou rychlostí jako u neléčených žen.

Důkazy ze studie WHI a metaanalýzy studií ukazují, že současné užívání HRT, samotné nebo v kombinaci s progestagenem - podávané převážně zdravým ženám - snižuje riziko zlomenin celkového proximálního femuru, obratlů a dalších osteoporotických zlomenin. HRT může také zabránit zlomeninám u žen s nízkou hustotou kostní hmoty a/nebo prokázanou osteoporózou, ale důkazy o tom jsou omezené.

Účinky perorálního 17 β -estradiolu na hustotu kostních minerálů byly zkoumány ve dvouleté randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii u žen v časně postmenopauze (n=166, včetně žen užívajících 2 mg 17 β -estradiolu). 17 β -estradiol v dávce 2 mg významně zabránil úbytku kostní hmoty v oblasti bederní páteře a celkového proximálního femuru ve srovnání s ženami, kterým bylo podáváno placebo. Celkový rozdíl v průměrné procentuální změně hustoty kostního minerálu oproti placebo byl u dávky 2 mg 5,3 % u bederní páteře, 3,9 % u krčku stehenní kosti. Odpovídající čísla pro trochanter byla 3,2 % po 2 letech léčby.

Procento žen, které si během léčby udržely nebo získaly BMD v oblasti bederní páteře, bylo 68 % u žen léčených 2 mg perorálního 17 β -estradiolu.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Mikronizovaný 17 β -estradiol podávaný perorálně ve formě obsažené v přípravku Estradiol Besins se rychle a účinně vstřebává z gastrointestinálního traktu a dosahuje maximální plazmatické koncentrace přibližně 44 pg/ml (rozmezí 30-53 pg/ml) během 4-6 hodin po podání 2 mg. Poločas 17 β -estradiolu je přibližně 14-16 hodin. Více než 90 % 17 β -estradiolu je vázáno na plazmatické bílkoviny.

17 β -estradiol se oxiduje na estron, který se následně přeměňuje na estron-sulfát. Obě přeměny probíhají především v játrech. Estrogény se vylučují do žluči a poté podléhají reabsorpci ze střeva. Během tohoto enterohepatálního oběhu dochází k degradaci. 17 β -estradiol a jeho metabolity se vylučují močí (90-95 %) jako biologicky neaktivní glukuronidové a sulfátové konjugáty nebo stolicí (5-10 %) většinou nekonjugované.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita estrogenů je nízká. Vzhledem k výrazným rozdílům mezi živočišnými druhy a mezi zvířaty a lidmi mají předklinické výsledky omezenou vypovídací hodnotu pro použití estrogenů u lidí.

V pokusech na zvířatech vykazovaly estradiol a estradiol-valerát embryoletní účinek již při relativně nízkých dávkách; byly pozorovány malformace urogenitálního traktu a feminizace plodů mužského pohlaví.

Předklinické údaje založené na konvenčních studiích toxicity po opakovaných dávkách, genotoxicity a karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka nad rámec těch, která jsou uvedena v jiných bodech SmPC.

Studie hodnocení rizik pro životní prostředí ukázaly, že estradiol může představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tabletu:
monohydrát laktózy
kukuřičný škrob
hypromelóza
magnesium-stearát

Potahová vrstva:
částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E 1203)
makrogol 4000 (E 1521)
oxid titaničitý (E171)
mastek (E553b)
hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Baleno v blistrech z polyvinylchloridu (PVC) potaženého polyvinylidenchloridem (PVDC), tepelně zatavených hliníkovou (Al) fólií.

Dostupné v následujících velikostech balení: 28 a 3x 28 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3). Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Besins Healthcare Ireland Limited
16 Pembroke Street Upper,
Dublin 2,
D02 HE63
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

56/466/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 3. 2026
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 4. 2026