

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Estradiol Besins 2 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje hemihydrát estradiolu zodpovedajúci 2 mg estradiolu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna 2 mg filmom obalená tableta obsahuje 58,07 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Modrá, filmom obalená, okrúhla, bikonvexná tableta, na jednej strane označená „E2“. Priemer tablety 6 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Hormonálna substitučná liečba (HSL) pri symptómoch nedostatku estrogénu u žien po menopauze.
- Prevencia osteoporózy u žien po menopauze s vysokým rizikom vzniku zlomenín, ktoré netolerujú iné lieky schválené na prevenciu osteoporózy, alebo u ktorých sú tieto lieky kontraindikované.

Estradiol Besins je určený najmä ženám po hysterektómii, ktoré nepotrebujú kombinovanú estrogénovú/gestagénovú liečbu. U žien s intaktnou maternicou sa tento liek musí kombinovať s vhodným gestagénom.

Skúsenosti s liečbou žien vo veku nad 65 rokov sú obmedzené.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Ide o liek na hormonálnu substitúciu obsahujúci len estrogén.

Tablety sa podávajú perorálne, neprerušovane, jedna tableta denne. Na začatie a pokračovanie liečby symptómov menopauzy sa má používať najnižšia účinná dávka po čo najkratšiu dobu (pozri tiež časť 4.4).

Ak tolerancia lieku nie je uspokojivá, môže sa indikovať prechod na nižšiu dávku estradiolu. Denná dávka 1-2 mg estradiolu zvyčajne postačuje na prevenciu úbytku kostných minerálov; vyššie dávky sa preto spravidla nepoužívajú na dlhodobú prevenciu osteoporózy.

### ***Ženy, ktoré majú maternicu***

U žien, ktoré majú maternicu, majú prejavy amenorey a prechádzajú zo sekvenčnej HSL, sa liečba môže začať na 5. deň krvácania a len v kombinácii s gestagénom počas najmenej 12-14 dní každého mesiaca/28-dňového cyklu; ak prechádzajú z kontinuálnej kombinovanej HSL, tento liek/estradiol spolu s gestagénom, sa môže začať užívať v ktorýkoľvek vhodný deň. Typ a dávka gestagénu majú zabezpečiť dostatočnú inhibíciu estrogénmi indukovanej proliferácie endometria (pozri tiež časť 4.4).

### ***Ženy, ktoré nemajú maternicu***

U žien po hysterektómii, u ktorých predtým nebola diagnostikovaná endometrióza, sa neodporúča pridávať gestagén. U žien, ktoré nemajú maternicu sa liečba/liečba estradiolom môže začať v ktorýkoľvek vhodný deň.

Ak pacientka zabudla užiť tabletu, tableta sa má užiť čo najskôr počas nasledujúcich 12 hodín. Ak uplynulo viac ako 12 hodín, tableta sa má zlikvidovať. Vynechanie tablety môže zvýšiť pravdepodobnosť nepravidelného krvácania a špinenia.

### **Spôsob podávania**

Perorálne použitie.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Diagnostikovaný, prekonaný alebo suspektný karcinóm prsníka
- Diagnostikované, prekonané alebo suspektné malígne karcinómy závislé od estrogénu (napr. rakovina endometria)
- Nediagnostikované krvácanie z genitálií
- Neliečená hyperplázia endometria
- Predchádzajúca alebo súčasná venózna tromboembólia (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia)
- Diagnostikované trombofilné poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo nedostatok antitrombínu (pozri časť 4.4))
- Aktívne alebo nedávne arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angína pectoris, infarkt myokardu)
- Akútne ochorenie pečene alebo anamnéza ochorenia pečene, pokiaľ sa výsledky vyšetrení funkcie pečene neupravujú na normálne hodnoty
- Známa precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Porfýria.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Na liečbu symptómov po menopauze sa má HSL začať iba pri symptómoch, ktoré nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch sa má dôkladne posúdiť riziko a prínos najmenej raz ročne a HSL má pokračovať iba dovtedy, kým prínos preváži riziko.

Keďže sú skúsenosti s liečbou žien s predčasnou menopauzou (v dôsledku zlyhania vaječníkov alebo chirurgického zákroku) obmedzené, aj dôkazy o rizikách spojených s HSL pri liečbe predčasnej menopauzy sú obmedzené. Vzhľadom na nízku úroveň absolútneho rizika u mladších žien však môže byť vyváženosť prínosov a rizík pre tieto ženy priaznivejšia ako u starších žien.

### **Lekárske vyšetrenie a následné kontroly**

Pred začatím alebo opätovným začatím HSL sa má urobiť kompletná osobná a rodinná anamnéza. Telesné vyšetrenie (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) má zohľadňovať túto anamnézu a kontraindikácie a upozornenia pri používaní. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a charakter sa majú prispôsobiť konkrétnej žene. Ženy majú byť poučené o tom, aké zmeny vo svojich prsníkoch majú hlásiť svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri ďalej „Rakovina

prsníka“). Vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích metód, napr. mamografia, sa majú vykonať podľa súčasných akceptovaných skríningových postupov, upravených podľa klinických potrieb každej ženy.

#### Stavy, ktoré vyžadujú dohľad

V prípade výskytu ktoréhokoľvek z nasledujúcich stavov, ak sa objavil v minulosti a/alebo sa počas gravidity alebo predchádzajúcej hormonálnej liečby zhoršil, treba pacientku dôkladne sledovať. Je potrebné vziať do úvahy, že sa tieto stavy môžu opätovne objaviť alebo zhoršiť počas liečby estradiolom, najmä:

- Leiomyóm (fibroid maternice) alebo endometrióza
- Rizikové faktory pre tromboembolické poruchy (pozri ďalej)
- Rizikové faktory pre nádory závislé od estrogénu, napr. dedičnosť karcinómu prsníka 1. stupňa
- Hypertenzia
- Poruchy funkcie pečene (napr. hepatálny adenóm)
- Diabetes mellitus s postihnutím ciev alebo bez postihnutia ciev
- Cholelitiáza
- Migréna alebo (silná) bolesť hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- Anamnéza hyperplázie endometria (pozri ďalej)
- Epilepsia
- Astma
- Otokleróza.

#### Dôvody na okamžité ukončenie liečby

Liečba sa má okamžite ukončiť v prípade zistenia kontraindikácií a v nasledujúcich situáciách:

- Žltáčka alebo zhoršenie funkcie pečene
- Výrazné zvýšenie krvného tlaku
- Nová epizóda bolesti hlavy migrenózneho typu
- Gravidita

#### Hyperplázia a karcinóm endometria

U žien s intaktnou maternicou sa pri dlhodobom podávaní samotných estrogénov zvyšuje riziko hyperplázie a karcinómu endometria. Hlásený nárast rizika rakoviny endometria u žien užívajúcich výlučne estrogény, sa líši v závislosti od dĺžky liečby a dávky estrogénov od 2 do 12-násobne väčšieho rizika v porovnaní so ženami, ktoré ich neužívali (pozri časť 4.8). Po ukončení liečby môže pretrvávajúce zvýšené riziko ešte najmenej 10 rokov.

Pridanie gestagénu počas najmenej 12 dní cyklu u žien, ktoré nepodstúpili hysterektómiu, bráni nadmernému riziku spojenému s HSL obsahujúcou iba estrogén.

Počas prvých mesiacov liečby sa u žien s intaktnou maternicou môže objaviť nepravidelné krvácanie alebo špinenie. Ak sa objaví nepravidelné krvácanie alebo špinenie po určitom čase liečby alebo pretrváva aj po ukončení liečby, treba vyšetriť príčinu, čo môže zahŕňať aj biopsiu endometria na vylúčenie endometriálnej malignity.

Neoponovaná stimulácia estrogénom môže viesť k premalígnej alebo malígnej transformácii v reziduálnych ložiskách endometriózy. Preto u žien, ktoré podstúpili hysterektómiu z dôvodu endometriózy, treba zvážiť pridanie gestagénu k estrogénovej substitučnej liečbe, ak je známe, že majú reziduálnu endometriózu.

#### Rakovina prsníka

Celkové dôkazy poukazujú na zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogénu-gestagénu alebo len estrogén, a to v závislosti od dĺžky užívania HSL.

V štúdií Women's Health Initiative (WHI) sa nezistilo žiadne zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien po hysterektómii, ktoré užívali HSL obsahujúcu len estrogén. Observačné štúdie uvádzajú väčšinou malé zvýšenie rizika diagnostikovanej rakoviny prsníka, ktoré je podstatne nižšie ako riziko zistené u žien, ktoré užívajú kombináciu estrogénu-gestagénu (pozri časť 4.8).

Výsledky rozsiahlej metaanalýzy ukázali, že po ukončení liečby sa zvýšené riziko časom zníži a čas potrebný na návrat k východiskovej hodnote závisí od dĺžky predchádzajúceho používania HSL. Ak sa HSL používala dlhšie ako 5 rokov, riziko môže pretrvávajúť 10 rokov alebo dlhšie.

HSL, najmä kombinovaná estrogénová-gestagénová liečba, zvyšuje hustotu mamografických snímok, čo môže nepriaznivo ovplyvniť rádiologickú detekciu rakoviny prsníka.

### Rakovina vaječníkov

Rakovina vaječníkov je omnoho zriedkavejšia ako rakovina prsníka. Epidemiologické dôkazy z veľkej metaanalýzy naznačujú mierne zvýšené riziko u žien používajúcich len estrogénovú alebo kombinovanú estrogénovú-gestagénovú hormonálnu substitučnú liečbu (HSL), ktoré sa prejaví do 5 rokov užívania a po ukončení užívania lieku sa časom znižuje. Niektoré štúdie, vrátane štúdie WHI, naznačujú, že dlhodobé užívanie kombinovanej HSL môže súvisieť s podobným alebo mierne nižším rizikom (pozri časť 4.8).

### Venózny tromboembolizmus

HSL súvisí s 1,3 až 3-násobne vyšším rizikom vzniku venózneho tromboembolizmu (VTE), t.j. hlbkej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. Výskyt takejto udalosti je pravdepodobnejší v prvom roku HSL ako neskôr (pozri časť 4.8).

Pacientky s diagnostikovanými trombofilnými stavmi majú zvýšené riziko VTE a HSL môže zvyšovať toto riziko. HSL je preto u týchto pacientok kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Medzi všeobecne uznávané rizikové faktory pre VTE patrí užívanie estrogénov, vyšší vek, veľký chirurgický zákrok, dlhodobá imobilizácia, obezita ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), obdobie gravidity/obdobie po pôrode, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovina. Neexistuje žiadna zhoda v názore o možnej úlohe varikózných žíl pri VTE.

Rovnako ako u všetkých pacientok po operácii, je potrebné zvážiť profylaktické opatrenia na prevenciu VTE po chirurgickom zákroku. Ak má po plánovanom chirurgickom zákroku nasledovať dlhodobá imobilizácia, odporúča sa dočasné prerušenie HSL o 4 až 6 týždňov skôr. Liečba sa nemá opätovne začať dovtedy, kým žena nebude úplne mobilná.

U žien, ktoré nemajú VTE v osobnej anamnéze, ale u prvostupňového príbuzného, ktorý má v anamnéze trombózu v mladom veku, sa môže po dôkladnom poučení pacientky týkajúcom sa jeho obmedzení navrhnúť skríning (skríninom sa identifikuje iba časť trombofilných porúch). Ak sa zistí trombofilná porucha, ktorá u členov rodiny súvisí s trombózou alebo ak je porucha „závažná“ (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S alebo proteínu C alebo kombinácia porúch), HSL je kontraindikovaná.

U žien, ktoré už dlhodobo používajú antikoagulačnú liečbu, sa musí dôkladne zvážiť pomer prínosu a rizika používania HSL.

Ak sa VTE vyvinie po začatí liečby, liečba sa musí ukončiť. Pacientky musia byť poučené, aby okamžite kontaktovali svojho lekára, keď si uvedomia možný tromboembolický symptóm (napr. bolestivý opuch nohy, náhla bolesť na hrudníku, dyspnoe).

### Ischemická choroba srdca (ICHS)

Z randomizovaných kontrolovaných skúšaní nevyplývajú žiadne dôkazy o ochrane pred infarktom myokardu u žien s existujúcou ICHS alebo bez nej, ktoré dostávali kombinovanú estrogénovú-gestagénovú alebo len estrogénovú HSL.

Randomizované kontrolované údaje nezistili zvýšené riziko ICHS u žien po hysterektómii, ktoré užívajú len estrogénovú liečbu.

### Ischemická cievna mozgová príhoda

Kombinovaná estrogénová-gestagénová liečba a liečba len estrogénom sú spojené s až 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej mozgovej príhody. Relatívne riziko sa s vekom ani časom od menopauzy nemení. Keďže však základné riziko mozgovej príhody významne závisí od veku, celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré používajú HSL sa s vekom zvyšuje (pozri časť 4.8).

### Ďalšie stavy

Estrogény môžu spôsobiť retenciu tekutín, a preto je potrebné pacientky s dysfunkciou srdca alebo obličiek pozorne sledovať.

Ženy s potvrdenou hypertriacylglycerolémiou sa majú počas estrogénovej substitučnej alebo hormonálnej substitučnej liečby dôkladne sledovať, pretože pri tomto stave a estrogénovej liečbe boli hlásené zriedkavé prípady veľkého zvýšenia triacylglycerolov v plazme, čo malo za následok vznik pankreatitídy.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy dedičného a získaného angioedému.

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroxín (thyroid binding globulin, TBG), spôsobujúceho zvýšenie celkového cirkulujúceho hormónu štítnej žľazy meraného pomocou jódu viazaného na bielkoviny (protein bound iodine, PBI), hladiny T4 (merané na kolóne alebo rádioimunoanalýzou) alebo hladiny T3 (merané rádioimunoanalýzou). Vychytávanie T3 živicom je znížené odzrkadľujúc zvýšený TBG. Koncentrácie voľného T4 a voľného T3 sú nezmenené. Môžu byť zvýšené sérové hladiny ostatných viažucich proteínov, t. j. globulínu viažuceho kortikoidy (corticoid binding globulin, CBG), globulínu viažuceho pohlavné hormóny (sex hormone-binding globulin, SHBG) s následným zvýšením hladiny cirkulujúcich kortikosteroidov a pohlavných hormónov v uvedenom poradí. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Ďalšie plazmatické bielkoviny môžu byť zvýšené (angiotenzinogén/renínový substrát, alfa-1- antitrypsín a ceruloplazmín).

HSL nezlepšuje kognitívne funkcie. Existujú dôkazy o zvýšenom riziku mozgovej demencie u žien, ktoré začali užívať kontinuálnu kombinovanú alebo len estrogénovú HSL vo veku od 65 rokov.

### Zvýšené hodnoty ALT

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie spôsobené vírusom hepatitídy C (HCV) v liečebnom režime s kombináciou liečiv ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s dasabuvírom a bez dasabuvíru boli zvýšenia hodnôt ALT vyššie ako 5-násobok hornej hranice referenčného intervalu (*upper limit of normal, ULN*) významne častejšie u žien užívajúcich lieky s obsahom etinylestradiolu, ako sú kombinovaná hormonálna antikoncepcia (*combined hormonal contraceptives, CHC*). Okrem toho, sa aj u pacientok liečených glecaprevírom/pibrentasvírom pozorovalo zvýšenie hodnôt ALT u žien užívajúcich lieky s obsahom etinylestradiolu, ako sú CHC. Ženy, ktoré užívali lieky obsahujúce iné estrogény ako etinylestradiol, napr. estradiol, mali rýchlosť zvýšenia hodnôt ALT podobnú ako u žien, ktoré nedostávali žiadne estrogény; vzhľadom na obmedzený počet žien užívajúcich tieto iné estrogény je však pri súbežnom podávaní kombinácie liečiv ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s dasabuvírom alebo bez dasabuvíru, a tiež kombinácie liečiv glecapreviru/pibrentasviru je potrebná opatrnosť. Pozri časť 4.5.

## Pomocné látky

Estradiol Besins obsahuje monohydrát laktózy.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Metabolizmus estrogénov sa môže zvýšiť súčasným užívaním liečiv, o ktorých je známe, že indukujú enzýmy metabolizujúce liečivá, najmä enzýmy cytochrómu P450, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a antiinfektíva (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz).

Ritonavir a nelfinavir, hoci sú známe ako silné inhibítory, naopak vykazujú indukujúce vlastnosti, ak sú užívané súčasne so steroidnými hormónmi. Rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov.

Z klinického hľadiska môže zvýšený metabolizmus estrogénov zapríčiniť zníženie účinku a zmeny v profile maternicového krvácania.

### Účinok estrogénovej HSL na iné lieky

Preukázalo sa, že hormonálna antikoncepcia s obsahom estrogénov významne znižuje plazmatické koncentrácie lamotrigínu pri súčasnom podávaní v dôsledku indukcie glukuronidácie lamotrigínu. To môže obmedziť kontrolu záchvatov. Hoci potenciálna interakcia medzi hormonálnou substitučnou liečbou a lamotrigínom nebola skúmaná, predpokladá sa, že existuje podobná interakcia, ktorá môže viesť k zníženiu kontroly záchvatov u žien používajúcich oba lieky súčasne.

### Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie spôsobené vírusom hepatitídy C (HCV) v liečebnom režime s kombináciou liečiv ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s dasabuvirom a bez dasabuviru boli zvýšenia hodnôt ALT vyššie ako 5-násobok hornej hranice referenčného intervalu (ULN) významne častejšie u žien užívajúcich lieky s obsahom etinylestradiolu, ako sú CHC. U žien, ktoré užívali lieky obsahujúce iné estrogény ako etinylestradiol, napr. estradiol, bola rýchlosť zvýšenia hodnôt ALT podobná ako u žien, ktoré nedostávali žiadne estrogény; vzhľadom na obmedzený počet žien užívajúcich tieto iné estrogény je však potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní kombinácie liečiv ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s dasabuvirom alebo bez dasabuviru, a tiež s režimom glekaprevir/pibrentasvir (pozri časť 4.4).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Tento liek nie je indikovaný počas gravidity. Ak počas liečby estradiolom dôjde k otehotneniu, liečba sa musí okamžite ukončiť. Výsledky väčšiny doterajších epidemiologických štúdií týkajúcich sa neúmyselnej expozície plodu estrogénom nenaznačujú žiadne teratogénne alebo fetotoxické účinky.

### Dojčenie

Estradiol Besins nie je indikovaný v období dojčenia.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Estradiol nemá žiadny známy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Klinické skúsenosti:

V klinických skúšaní sa nežiaduce účinky lieku vyskytli u menej ako 10 % pacientok. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú citlivosť prsníkov/bolesť prsníkov, bolesť brucha, edém a bolesť hlavy. Počas liečby Estradiolom Besins sa môžu vyskytnúť ďalej uvedené nežiaduce účinky.

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                 | <b>Veľmi časté<br/>≥ 1/10</b> | <b>Časté<br/>≥ 1/100;<br/>&lt; 1/10</b>                      | <b>Menej časté<br/>≥ 1/1 000;<br/>&lt; 1/100</b> | <b>Zriedkavé<br/>≥ 1/10 000;<br/>&lt; 1/1 000</b> |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Psychické poruchy</b>                                          |                               | Depresia                                                     |                                                  |                                                   |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                                  |                               | Bolesť hlavy                                                 |                                                  |                                                   |
| <b>Poruchy oka</b>                                                |                               |                                                              | Abnormálne videnie                               |                                                   |
| <b>Poruchy ciev</b>                                               |                               |                                                              | Venózna embólia                                  |                                                   |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>                        |                               | Abdominálna bolesť alebo nauzea                              | Dyspepsia, vracanie, flatulencia alebo nadúvanie |                                                   |
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>                            |                               |                                                              | Cholelitiáza                                     |                                                   |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                          |                               |                                                              | Vyrážka alebo urtikária                          |                                                   |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> |                               | Kŕče v nohách                                                |                                                  |                                                   |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>                   |                               | Citlivosť prsníkov, zväčšenie prsníkov alebo bolesť prsníkov |                                                  |                                                   |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                 |                               | Edém                                                         |                                                  |                                                   |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>                           |                               | Zvýšenie telesnej hmotnosti                                  |                                                  |                                                   |

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Okrem vyššie uvedených nežiaducich účinkov lieku boli spontánne hlásené aj tie uvedené nižšie, ktoré sú podľa celkového posúdenia považované za pravdepodobne súvisiace s liečbou Estradiolom Besins. Počet hlásení týchto spontánnych nežiaducich účinkov lieku je veľmi zriedkavý (< 1/10 000, neznámy (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)). Skúsenosti po uvedení lieku na trh sú ovplyvnené nedostatkom hlásení s ohľadom na triviálne a dobre známe nežiaduce účinky lieku. Uvedené frekvencie by sa preto mali interpretovať s ohľadom na túto skutočnosť:

- Poruchy imunitného systému: Generalizované reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaktická reakcia/šok)
- Poruchy nervového systému: Zhoršenie migrény, mozgová príhoda, závraty, depresia
- Poruchy tráviaceho traktu: Hnačka
- Poruchy kože a podkožného tkaniva: Alopécia
- Poruchy reprodukčného systému a prsníkov: Nepravidelné vaginálne krvácanie\*

- Laboratórne a funkčné vyšetrenia: Zvýšený krvný tlak

V súvislosti s liečbou inými estrogénmi boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky:

- Infarkt myokardu, kongestívne ochorenie srdca
- Venózna tromboembólia, t. j. hlboká žilová trombóza dolnej končatiny alebo panvovej žily a pľúcna embólia.
- Ochorenie žlčníka
- Poruchy kože a podkožného tkaniva: chloazma, multiformný erytém, nodózný erytém, vaskulárna purpura, pruritus
- Vaginálna kandidóza
- Benígne a malígne nádory závislé od estrogénu, napr. rakovina endometria (pozri časť 4.4), hyperplázia endometria alebo zväčšenie myómov maternice\*
- Insomnia
- Epilepsia
- Porucha libida NOS (bližšie neurčená)
- Zhoršenie astmy
- Pravdepodobná demencia (pozri časť 4.4).

\*U ženy bez hysterektómie

### Riziko rakoviny prsníka

Zvýšené riziko u žien užívajúcich len estrogénovú liečbu je nižšie, ako riziko u žien užívajúcich kombinácie estrogénu-gestagénu.

Miera rizika závisí od dĺžky užívania (pozri časť 4.4).

Ďalej sú uvedené odhady absolútneho rizika na základe výsledkov najväčšieho randomizovaného, placebom kontrolovaného skúšania (štúdia WHI) a najväčšej metaanalýzy prospektívnych epidemiologických štúdií.

### **Najväčšia metaanalýza prospektívnych epidemiologických štúdií**

**Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

| Vek pri začatí HSL (roky)                                                                                                                                              | Výskyt na 1 000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 5 rokov (50–54 rokov)* | Pomer rizika | Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich HSL po 5 rokoch |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------|
| <b>HSL obsahujúca len estrogény</b>                                                                                                                                    |                                                                                      |              |                                                          |
| 50                                                                                                                                                                     | 13,3                                                                                 | 1,2          | 2,7                                                      |
| <b>Kombinovaná liečba estrogénom-gestagénom</b>                                                                                                                        |                                                                                      |              |                                                          |
| 50                                                                                                                                                                     | 13,3                                                                                 | 1,6          | 8,0                                                      |
| *Odvodené z východiskovej miery výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m <sup>2</sup> )                                                                    |                                                                                      |              |                                                          |
| Poznámka: Vzhľadom na to, že sa východisková incidencia rakoviny prsníka v jednotlivých krajinách EÚ líši, úmerne sa zmení aj počet ďalších prípadov rakoviny prsníka. |                                                                                      |              |                                                          |

### **Odhadované ďalšie riziko rakoviny prsníka po 10 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

| Vek pri začatí HSL (roky)                       | Výskyt na 1 000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 10 rokov (50–59 rokov)* | Pomer rizika | Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich HSL po 10 rokoch |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>HSL obsahujúca len estrogény</b>             |                                                                                       |              |                                                           |
| 50                                              | 26,6                                                                                  | 1,3          | 7,1                                                       |
| <b>Kombinovaná liečba estrogénom-gestagénom</b> |                                                                                       |              |                                                           |

|                                                                                                                                                                                |      |     |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
| 50                                                                                                                                                                             | 26,6 | 1,8 | 20,8 |
| *Odvozené z východiskovej miery výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m <sup>2</sup> )                                                                            |      |     |      |
| Poznámka: Vzhľadom na to, že sa východisková incidencia rakoviny prsníka v jednotlivých krajinách EÚ líši, proporcionálne sa zmení aj počet ďalších prípadov rakoviny prsníka. |      |     |      |

### Štúdie United States WHI – Ďalšie riziko vzniku rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania lieku

| Vekové rozmedzie (roky)                                                                                                                                                                              | Incidenca na 1 000 žien v skupine s placebom počas 5 rokov | Pomer rizika a 95 % IS | Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich HSL počas 5 rokov (95 % IS) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>CEE len estrogény</b>                                                                                                                                                                             |                                                            |                        |                                                                      |
| 50-79                                                                                                                                                                                                | 21                                                         | 0,8 (0,7-1,0)          | -4 (-6-0)*                                                           |
| <b>CEE+MPA estrogén-gestagén**</b>                                                                                                                                                                   |                                                            |                        |                                                                      |
| 50-79                                                                                                                                                                                                | 17                                                         | 1,2 (1,0-1,5)          | +4 (0-9)                                                             |
| * WHI štúdia so ženami bez maternice, ktoré nevykazovali zvýšené riziko rakoviny prsníka.                                                                                                            |                                                            |                        |                                                                      |
| ** Keď bola analýza obmedzená na ženy, ktoré pred štúdiou neužívali HSL, počas prvých 5 rokov nebolo zjavné žiadne zvýšené riziko. po 5 rokoch bolo riziko vyššie ako u žien, ktoré nepoužívali HSL. |                                                            |                        |                                                                      |

### Riziko rakoviny endometria

#### Ženy s maternicou po menopauze

Riziko rakoviny endometria je asi u 5 z každých 1 000 žien s maternicou, ktoré neužívajú HSL.

U žien s maternicou sa užívanie len estrogénovej HSL neodporúča, pretože to zvyšuje riziko rakoviny endometria (pozri časť 4.4).

V závislosti od dĺžky užívania samotných estrogénov a dávky estrogénov, nárast rizika rakoviny endometria sa v epidemiologických štúdiách líšil v rozmedzí od 5 do 55 ďalších prípadov diagnostikovaných u každých 1 000 žien vo veku 50 až 65 rokov.

Pridanie gestagénu k len estrogénovej liečbe počas najmenej 12 dní cyklu môže zabrániť tomuto zvýšenému riziku. V štúdiu Million Women Study používanie kombinovanej (sekvenčnej alebo kontinuálnej) HSL počas 5 rokov, nezvýšilo riziko rakoviny endometria (RR 1,0 [0,8-1,2]).

### Rakovina vaječníkov

Dlhodobé používanie estrogénovej alebo kombinovanej etrogénovej-gestagénovej HSL súvisí s mierne zvýšeným rizikom diagnostiky rakoviny vaječníkov (pozri časť 4.4).

Metaanalýza z 52 epidemiologických štúdií uvádza zvýšené riziko rakoviny vaječníkov u žien, ktoré v súčasnosti užívajú HSL, v porovnaní so ženami, ktoré HSL nikdy nepoužívali (RR 1,43; 95 % IS 1,31 až 1,56). U žien vo veku od 50 do 54 rokov, ktoré užívajú HSL 5 rokov, pripadá na 2 000 žien približne 1 prípad navyše. Približne u dvoch žien z 2 000 vo veku 50 až 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, bude v priebehu 5 rokov diagnostikovaná rakovina vaječníkov.

### Riziko venóznej tromboembólie

HSL súvisí s 1,3 až 3-násobným zvýšením relatívneho rizika výskytu venóznej tromboembólie (VTE), t.j. hlbkej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. Výskyt takýchto prípadov je pravdepodobnejší v prvých rokoch používania HSL (pozri časť 4.4). Výsledky štúdií WHI sú uvedené ďalej:

#### Štúdie WHI – Dodatočné riziko vzniku VTE po 5 rokoch užívania

| Vekové rozmedzie (roky)         | Výskyt na 1 000 žien v skupine s placebom počas 5 rokov | Pomer rizika a 95 % IS | Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich HSL za 5 rokov (95 % IS) |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Len estrogény perorálne*</b> |                                                         |                        |                                                                   |

|                                                           |   |               |           |
|-----------------------------------------------------------|---|---------------|-----------|
| 50-59                                                     | 7 | 1,2 (0,6-2,4) | 1 (-3-10) |
| <b>Kombinovaná liečba estrogénom-gestagénom perorálne</b> |   |               |           |
| 50-59                                                     | 4 | 2,3 (1,2-4,3) | 5 (1-13)  |

\* Štúdiá so ženami bez maternice

### **Riziko ischemickej choroby srdca**

Riziko vzniku ischemickej choroby srdca je mierne vyššie u žien vo veku nad 60 rokov, ktoré používali kombinovanú estrogénovú-gestagénovú HSL (pozri časť 4.4).

### **Riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody**

Užívanie len estrogénovej a estrogénovej-gestagénovej liečby súvisí s až 1,5-násobne zvýšeným relatívnym rizikom ischemickej cievnej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody sa počas užívania HSL nezvyšuje.

Toto relatívne riziko nezávisí od veku alebo dĺžky užívania, ale základné riziko významne súvisí s vekom. Celkové riziko mozgovej príhody u žien užívajúcich HSL sa s vekom zvyšuje (pozri časť 4.4).

### **Kombinované všetky WHI štúdie – Dodatočné riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody\* po 5 rokoch užívania**

| Vekové rozmedzie (roky) | Výskyt na 1 000 žien v skupine s placebom počas 5 rokov | Pomer rizika a 95 % IS | Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich HSL počas 5 rokov (95 % IS) |
|-------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 50-59                   | 8                                                       | 1,3 (1,1-1,6)          | 3 (1-5)                                                              |

\* Žiadna diferenciácia medzi ischemickou a hemoragickou cievnu mozgovou príhodou vykonaná nebola.

### **Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie**

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Predávkovanie sa môže prejaviť nevoľnosťou a vracaním. Liečba má byť symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Prirodzené a semisyntetické estrogény, samotné, ATC kód: G03CA03

Liečivo, syntetický 17 $\beta$ -estradiol, je chemicky a biologicky identické s endogénnym ľudským estradiolom. Nahrádza stratu produkcie estrogénu u žien v menopauze a zmierňuje symptómy menopauzy.

Zmiernenie symptómov menopauzy sa dosiahne počas niekoľkých prvých týždňov liečby.

Estrogény zabraňujú úbytku kostnej hmoty po menopauze alebo ovariektómii.

Nedostatok estrogénu v menopauze súvisí so zvyšujúcim sa kostným obratom a znížením obsahu kostnej hmoty. Účinok estrogénov na minerálnu densitu kostí závisí od dávky.

Zdá sa, že ochrana je účinná, pokiaľ liečba pokračuje. Po vysadení HSL dochádza k úbytku kostnej hmoty podobnou rýchlosťou ako u neliečených žien.

Dôkazy zo štúdie WHI a metaanalýzy štúdií ukazujú, že súčasné užívanie HSL samostatne alebo v kombinácii s gestagénom, podávaným prevažne zdravým ženám, znižuje riziko zlomenín bedrového kĺbu, stavcov a iných osteoporotických zlomenín. HSL môže tiež zabrániť zlomeninám u žien s nízkou densitou kostí a/alebo potvrdenou osteoporózou, ale dôkazy o tom sú obmedzené.

Účinky perorálneho podávaného 17 $\beta$ -estradiolu na minerálnu densitu kostí sa skúmali v 2-ročnom randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní u žien krátko po menopauze (n=166 vrátane podávania 2 mg 17 $\beta$ -estradiolu). Podávanie 2 mg 17 $\beta$ -estradiolu významne zabránilo úbytku kostnej hmoty v lumbálnej časti chrbtice a celého bedra v porovnaní so ženami, ktorým sa podávalo placebo. Celkový rozdiel v priemernej percentuálnej zmene minerálnej denzity kostí oproti placebo bol pre 2 mg 5,3 % v lumbálnej časti chrbtice, 3,9 % v krčku stehennej kosti. Zodpovedajúce čísla pre trochanter boli 3,2 % po 2 rokoch liečby.

Percento žien, ktoré si udržali alebo zvýšili BMD (minerálnu densitu kostí) v lumbálnej časti chrbtice počas liečby, bolo 68 % u žien liečených 2 mg perorálne podávaného 17 $\beta$ -estradiolu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Perorálne podávaný mikronizovaný 17 $\beta$ -estradiol vo forme v akej sa nachádza v lieku Estradiol Besins, sa po užití 2 mg rýchlo a účinne absorbuje z gastrointestinálneho traktu a dosahuje maximálnu plazmatickú koncentráciu približne 44 pg/ml (rozsah 30–53 pg/ml) v priebehu 4–6 hodín. 17 $\beta$ -estradiol má polčas približne 14–16 hodín. Viac ako 90 % 17 $\beta$ -estradiolu sa viaže na plazmatické proteíny.

17 $\beta$ -estradiol sa oxiduje na estrón, ktorý sa zase premieňa na estrón-sulfát. Obe transformácie prebiehajú hlavne v pečeni. Estrogény sa vylučujú do žlče a potom podliehajú reabsorpcii z čreva. Počas tejto enterohepatálnej cirkulácie dochádza k degradácii. 17 $\beta$ -estradiol a jeho metabolity sa vylučujú močom (90–95 %) ako biologicky neaktívne glukuronidové a sulfátové konjugáty alebo stolicou (5–10 %) väčšinou nekonjugované.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Akútna toxicita estrogénov je nízka. Vzhľadom na výrazné rozdiely medzi živočíšnymi druhmi a medzi zvieratami a ľuďmi majú predklinické výsledky obmedzenú predpovednú hodnotu na použitie estrogénov u ľudí.

V pokusoch na zvieratách vykazovali estradiol a estradiol-valerát embryoletálny účinok už pri relatívne nízkych dávkach; boli pozorované malformácie urogenitálneho traktu a feminizácia plodov mužského pohlavia.

Predklinické údaje získané na základe konvenčných štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí okrem tých, ktoré sú uvedené v iných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Štúdie hodnotenia environmentálnych rizík ukázali, že estradiol môže predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 6.6).

# **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

## **6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety:  
monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
hypromelóza  
stearát horečnatý

Obal tablety:  
polyvinylalkohol (E-1203)  
makrogol 4000 (E-1521)  
oxid titaničitý (E-171)  
mastenec (E-553b)  
hliníkový lak indigokarmínu (E-132)

## **6.2 Inkompatability**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Balené v blistroch z polyvinylchloridu (PVC) pokrytých polyvinylidénchloridom (PVDC) zatavených hliníkovou (Al) fóliou.

Dostupné v nasledujúcich veľkostiach balenia: 28 a 3 x 28 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

56/0373/25-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2025