

© Iné	✓ ESTRIMAX tbl flm 3x28	⊖ Možno vydávať
-------	--------------------------------	--------------------

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:

Dátum ostatnej revízie:	2019-05-28 16:42:05
Interné číslo záznamu:	1570

Registračné informácie:

Aplikačná forma:	filmom obalené tablety
Registračné číslo produktu:	56/0109/02-S
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	32810
ATC klasifikácia III. stupňa:	HLG03C - Estrogény
ATC klasifikácia IV. stupňa:	HLG03CA - Prirodzené a semisyntetické estrogény, samotné
Stav:	✓ Aktívny
Výdaj:	★ Viazaný
V SR od:	06/2002
Cena orientačne [€]:	

Súhrn charakteristických vlastností lieku [SPC]:

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.:2015/04392-Z1B

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Estrimax

2 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg estradiolu (vo forme 2,07 mg hemihydrátu estradiolu)

Pomocná látka so známym účinkom: 43,43 mg monohydrátu laktózy v každej filmom obalenej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetlé sivé okrúhle bikonvexné tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

• Terapeutické indikácie

Hormonálna substitučná liečba (HSL) príznakov deficitu estrogénov u postmenopauzálnych žien.

Na prevenciu osteoporózy u postmenopauzálnych žien so zvýšeným rizikom vzniku fraktúr, ktoré netolerujú alebo sú pre ne kontraindikované iné lieky schválené na prevenciu osteoporózy. (Pozri tiež časť 4.4).

ESTRIMAX je hlavne pre ženy, ktoré podstúpili hysterektómiu a z tohto dôvodu nevyžadujú kombinovanú estrogénovú/progestagénovú liečbu.

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

- **Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

Estrimax je liek na hormonálnu substitúciu obsahujúci len estrogén. ESTRIMAX sa užíva perorálne, jedna tableta denne bez prerušenia. Na začatie a pokračovanie liečby postmenopauzálnych príznakov má byť použitá najnižšia účinná dávka pre najkratšiu dobu trvania liečby (pozri tiež časť 4.4).

Prestavenie pacientky na vyššiu alebo nižšiu dávku Estrimaxu môže byť indikované, ak je klinická odpoveď pacientky po troch mesiacoch liečby nedostatočná, alebo je nedostatočne tolerovaná. Dávka postačujúca na prevenciu osteoporózy je 1-2 mg estradiolu denne, preto sa obyčajne nepoužíva vyššia dávka na dlhodobú profylaxiu osteoporózy.

U žien bez maternice môže liečba Estrimaxom začať v ľubovoľný deň. U žien s maternicou, u ktorých je prítomná amenorea a sú prestavené zo sekvenčnej HSL, liečba Estrimaxom môže začať na 5. deň krvácania a len v kombinácii s progestagénom, najmenej počas 12-14 dní; ak sú prestavené z kontinuálnej kombinovanej HSL. Liečba Estrimaxom spolu s progestínom môže začať v ľubovoľný deň. Typ a dávka progestagénu má zabezpečiť dostatočné potlačenie estrogénom stimulovanej endometriálnej proliferácie (pozri tiež časť 4.4).

Ak pacientka zabudla užiť tabletu, má túto tabletu užiť hneď, ako je to možné, v priebehu nasledujúcich 12 hodín. Ak prešlo viac ako 12 hodín, táto tableta má byť znehodnotená.

Zabudnutie užitia dávky u žien s maternicou môže zvýšiť pravdepodobnosť krvácania z prieniku a špinenia.

S výnimkou predchádzajúcej diagnózy endometriózy sa neodporúča u hysterektomovaných žien pridávať gestagén.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

- **Kontraindikácie**

- Potvrdená, prekonaná alebo suspektná rakovina prsníka;
 - Potvrdené, prekované alebo suspektné estrogén-dependentné zhubné nádory (napr. karcinóm endometria);
 - Nediagnostikované krvácanie z pošvy;
 - Neliečená hyperplázia endometria;
 - Predchádzajúca alebo súčasná venózna tromboembolická choroba (hlboká žilová trombóza, pulmonálna embólia);
 - Známe trombofilné chorobné poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu (pozri časť 4.4));
 - Aktívne alebo nedávne arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angína pectoris, infarkt myokardu);
 - Akútne ochorenie pečene alebo ochorenie pečene v anamnéze, pri ktorom pečeňové testy nedosiahli normálne hodnoty;
 - Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
 - Porfýria.
- **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Liečba postmenopauzálnych symptómov s HSL má začať len pri príznakoch, ktoré majú nepriaznivý vplyv na kvalitu života. Vo všetkých prípadoch musí byť aspoň raz ročne starostlivo posúdené riziko a prínos a v liečbe HSL sa má pokračovať len tak dlho, pokiaľ prínos prevažuje nad rizikom.

Pretože skúsenosti s liečbou žien s predčasnou menopauzou (kvôli zlyhávaniu vaječníkov alebo chirurgickému zákroku) sú obmedzené, dôkazy o rizikách spojených s HSL sú tiež obmedzené v liečbe predčasnej menopauzy. Vzhľadom na nízku úroveň absolútneho rizika u mladších žien, môže byť pomer prínosu a rizika priaznivejší ako u starších žien.

Lekárske vyšetrenie/sledovanie

Pred začatím alebo obnovením HSL sa musí odobrať úplná osobná a rodinná anamnéza pacientky. Fyzikálne vyšetrenia (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) môžu poukázať na kontraindikácie a nebezpečenstvá použitia. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a zameranie sa prispôsobuje jednotlivkej pacientke. Všetky zistené zmeny na prsníkoch musia ženy oznámiť lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri nižšie časť „Karcinóm prsníka“). Vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích metód, napr. mamografie, sa majú vykonávať v súlade so súčasne akceptovanou skriningovou praxou, modifikované podľa klinických potrieb jednotlivkej pacientky.

Stavy, ktoré vyžadujú dohľad

Ak sú prítomné nasledujúce stavy, príp. sa objavili predtým a/alebo sa zhoršili počas tehotenstva alebo po predchádzajúcej hormonálnej liečbe, pacientka sa má veľmi pozorne sledovať. Je treba mať na pamäti, že sa počas liečby Estrimaxom tieto stavy môžu opakovať alebo zhoršiť, a to najmä:

- Leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza
- Rizikové faktory tromboembolických porúch (pozri nižšie)
- Rizikové faktory pre estrogén-dependentné nádory, napr. prvý stupeň dedičnosti nádoru prsníka
- Hypertenzia
- Ochorenia pečene (napr. adenóm pečene)
- Diabetes mellitus s vaskulárnym postihnutím alebo bez neho
- Žlčové kamene
- Migréna alebo (silné) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- Endometriálna hyperplázia v anamnéze (pozri nižšie)
- Epilepsia
- Astma
- Otokleróza

Dôvody na okamžité ukončenie liečby

Liečba sa musí ukončiť v prípade objavenia sa kontraindikácie a v nasledujúcich prípadoch:

- Žltacka alebo zhoršenie pečeňových funkcií,
- Významné zvýšenie krvného tlaku,
- Nový výskyt migrenóznych bolestí hlavy,
- Gravidita.

Hyperplázia endometria a karcinóm

U žien s intaktnou maternicou je zvýšené riziko hyperplázie endometria a karcinómu, keď sú estrogény podávané samostatne dlhšie obdobie. Hlásené zvýšenie rizika rakoviny endometria u žien užívajúcich samotné estrogény je 2 až 12-násobne vyššie v porovnaní s neužívajúcimi ženami, v závislosti od dĺžky liečby a dávky estrogénov (pozri časť 4.8). Po ukončení liečby môže zostať zvýšené riziko počas najmenej 10 rokov.

Pridanie progestagénov počas najmenej 12 dní cyklu u nehysterektomizovaných žien

zabraňuje zvýšenému riziku spojenému s HSL so samotnými estrogénmi.

Pri perorálnych dávkach estradiolu > 2 mg nebola endometriálna bezpečnosť pridávaných gestagénov sledovaná.

Počas prvých mesiacov liečby sa môže objaviť krvácanie z prieniku a špinenie u žien s intaktnou maternicou. Ak sa krvácanie z prieniku alebo špinenie objaví po určitom čase počas liečby, alebo ak pretrváva po prerušení liečby, musí byť zistená príčina krvácania. Vyšetrenie môže zahŕňať biopsiu sliznice maternice na vylúčenie malignity endometria.

Nekontrolovaná estrogénová stimulácia môže viesť k premalígnej alebo malígnej transformácii vo zvyškových ohniskách endometriózy. Z tohto dôvodu sa má pridávanie progesterónov k estrogénovej substitučnej liečbe zvážiť u žien, ktoré kvôli endometrióze podstúpili hysterektómiu, ak je známe, že išlo o reziduálnu endometriózu.

Karcinóm prsníka

„The Women’s Health Initiative study“ (WHI) nezistila žiadne zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien po hysterektómii užívajúcich samotnú estrogénovú HSL. Observačné štúdie väčšinou zaznamenali malé zvýšenie rizika diagnostikovania rakoviny prsníka, ktoré je podstatne nižšie ako to, ktoré sa zistilo u žien užívajúcich kombinácie estrogén-progestagén (pozri časť 4.8).

Nadmerné riziko sa stáva evidentné po niekoľkých rokoch užívania, ale návrat k normálnym hodnotám je po niekoľkých (najviac 5) rokoch od ukončenia liečby.

HSL, najmä kombinovaná estrogénová-progestagénová liečba, zvyšuje hustotu mamografického zobrazenia, čo môže mať nepriaznivý vplyv na rádiologickú detekciu rakoviny prsníka.

Rakovina vaječníkov

Rakovina vaječníkov je oveľa zriedkavejšia ako rakovina prsníka. Dlhodobé (najmenej 5 - 10 rokov) užívanie produktov HSL so samotnými estrogénmi bolo spojené s miernym zvýšeným rizikom rakoviny vaječníkov (pozri časť 4.8). Niektoré štúdie naznačujú, vrátane štúdie WHI, že dlhodobé užívanie kombinovanej HSL môže spôsobiť podobné alebo mierne menšie riziko (pozri časť 4.8).

Venóznny tromboembolizmus

HSL je spojená s 1,3 až 3-násobným rizikom vzniku venózneho tromboembolizmu (VTE), t.j. s hlbokou žilovou trombózou alebo s pľúcnou embóliou. Objavenie sa

takýchto prípadov je pravdepodobnejšie v prvom roku HSL ako neskôr (pozri časť 4.8).

Pacientky so známymi trombofilnými stavmi majú zvýšené riziko VTE a HSL môže k tomuto riziku prispievať. HSL je preto kontraindikovaná u týchto pacientok (pozri časť 4.3).

Všeobecne známe rizikové faktory VTE zahŕňajú užívanie estrogénov, vyšší vek, veľký chirurgický zákrok, dlhodobú imobilizáciu, obezitu ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), graviditu/popôrodné obdobie, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Neexistuje žiadny jednotný názor na možnú úlohu varikózných žíl pri VTE.

Ako u všetkých pacientok po operácii, má sa pamätať na profylaktické opatrenia kvôli prevencii VTE po operácii. Ak nasleduje dlhodobá imobilizácia po elektívnej chirurgii, odporúča sa dočasné prerušenie HSL 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba sa nemá znovu začať,okiaľ nie je žena úplne pohyblivá.

U žien, ktoré nemajú v osobnej anamnéze VTE, ale ktoré majú trombózu v anamnéze u príbuzných prvého stupňa v mladom veku, sa môže uvažovať o skríningu, po starostlivom zvážení s ohľadom na jeho obmedzenia (iba časť trombofilických defektov je identifikovaná skríningom).

Ak je identifikovaná trombofilická porucha, ktorá sa vylučuje s trombózou u rodinných príslušníkov alebo je „závažná“ (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S alebo proteínu C, alebo kombinácia defektov), HSL je kontraindikovaná.

Ženy, ktoré už sú na chronickej antikoagulačnej liečbe, vyžadujú starostlivé posúdenie prínosu/rizika užívania HSL.

Ak sa VTE vyvíja po začatí liečby, liek má byť vysadený. Pacientky, len čo zbadajú možné tromboembolické príznaky (napr. bolestivý opuch dolnej končatiny, náhla bolesť v hrudi, dýchavičnosť), majú okamžite navštíviť svojho lekára.

Ochorenie koronárnych artérií (CAD)

V randomizovaných kontrolných štúdiách nie je žiaden dôkaz o ochrane pred infarktom myokardu u žien s existujúcim ochorením CAD alebo bez neho, ktoré dostávali kombinovanú estrogénovú-progestagénovú alebo len estrogénovú HSL.

Randomizované kontrolné údaje nepoukazujú na zvýšené riziko CAD u žien po hysterektómii liečených samotnými estrogénmi.

Ischemická cievna mozgová príhoda

Kombinovaná estrogénová-progestagénová liečba a liečba samotnými estrogénmi sú

spojené až s 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Toto relatívne riziko sa nemení vekom alebo časom od menopauzy. Avšak, pretože základné riziko mozgovej príhody je silne závislé od veku, celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL, bude rásť s vekom (pozri časť 4.8).

Iné stavy

Estrogény môžu spôsobovať retenciu tekutín, preto majú byť pacientky so srdcovou alebo obličkovou dysfunkciou starostlivo sledované. Počas estrogénovej substitučnej liečby alebo HSL sa majú starostlivo sledovať pacientky s preukázanou hypertriglyceridémiou, pretože sa počas estrogénovej liečby žien s týmto nálezom vyskytli zriedkavé prípady významného zvýšenia plazmatických triglyceridov s následnou pankreatitídou.

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroxín (TBG), následkom čoho dochádza ku zvýšeniu hladiny cirkulujúcich hormónov štítnej žľazy, ktoré sa merajú vyšetrením hladín jódu viazaného na proteíny (PBI), hladín T4 (stĺpcovou analýzou alebo rádioimunoanalyticky) alebo hladín T3 (rádioimunoanalyticky). Vychytávanie T3 klesá následkom zvýšeného TBG. Koncentrácie voľného T4 a voľného T3 sa nemenia. Môže dochádzať aj ku zvýšeniu hladín iných väzobných proteínov v sére, t.j. globulínu viažuceho kortikoidy (CBG) a globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG), následkom čoho je zvýšenie hladín cirkulujúcich kortikosteroidov alebo pohlavných steroidných hormónov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sa nemenia. Môže dochádzať aj k zvýšeniu hladín iných plazmatických proteínov (substrát angiotenzín/renín, alfa-1-antitrypsín, ceruloplazmín).

HSL nezlepšuje kognitívne funkcie. Existujú dôkazy o zvýšení rizika novej demencie u žien, ktoré začali užívať kontinuálnu kombinovanú HSL alebo HSL so samotnými estrogénmi po 65. roku života.

Estrimax obsahuje monohydrát laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

• **Liekové a iné interakcie**

Metabolizmus estrogénov sa môže zvyšovať pri súčasnom užívaní liečiv, ktoré indukujú enzýmy metabolizujúce liečivá, a to enzýmy cytochrómu P450, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a antiinfektíva (rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz).

Hoci sú ritonavir a nelfinavir silnými inhibítormi, pri súčasnom užívaní so steroidnými hormónmi vykazujú naopak indukčné pôsobenie. Metabolizmus estrogénov môžu

ZSILNIAVANIE OBVALENIE TABLETY

indukovať rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

Klinicky sa zvýšený metabolizmus estrogénov môže manifestovať ich zníženým účinkom a zmenami profilu maternicového krvácania.

• Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Estrimax nie je indikovaný počas gravidity. Ak sa gravidita zistí počas liečby Estrimaxom, liečba sa má okamžite prerušiť.

Výsledky väčšiny epidemiologických štúdií popisujúce neúmyselnú expozíciu plodu estrogénom nenaznačujú teratogénny alebo embryotoxický účinok.

Dojčenie

Estrimax nie je indikovaný počas dojčenia.

• Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je známy vplyv Estrimaxu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

• Nežiaduce účinky

Klinické skúsenosti:

V klinických štúdiách sa u menej ako 10 % pacientok vyskytli nežiaduce účinky. Najčastejšie zaznamenané nežiaduce účinky sú citlivosť/bolestivosť prsníkov, bolesť brucha, opuch a bolesť hlavy.

Počas liečby Estrimaxom sa môžu objaviť nižšie uvedené nežiaduce účinky:

	Časté	Menej časté
Trieda orgánových systémov	≥1/100 až	≥1/1 000 až
	<1/10	<1/100
Psychické poruchy	Depresia	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	