

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Estradiol Besins 0,75 mg/potisk transdermalni gel

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Z enim potiskom na črpalko se odmeri 1,25 g odmerka, ki vsebuje 0,75 mg estradiola v obliki estradiol hemihidrata.

En gram transdermalnega gela vsebuje 0,60 mg estradiola v obliki estradiol hemihidrata.

Pomožna snov z znanim učinkom: etanol. Vsak 1,25-gramski odmerek vsebuje 500 mg alkohola (etanola), kar je enakovredno 400 mg/g (40 % t/t).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni gel

Bister ali rahlo opalescenten gel.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Estradiol Besins je indicirano za ženske po menopavzi:

- Kot hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) simptomov pomanjkanja estrogena (pri ženskah, pri katerih je od zadnje menstruacije minilo vsaj 6 mesecev).
- Za preprečevanje osteoporoze pri ženskah po menopavzi z velikim tveganjem za zlome kosti, ki ne prenašajo drugih zdravil, odobrenih za preprečevanje osteoporoze, ali so ta pri njih kontraindicirana (glejte tudi poglavje 4.4).

Z zdravljenjem žensk, starejših od 65 let, ni veliko izkušenj.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Estradiol Besins je zdravilo, ki vsebuje samo estrogen in je indicirano samo za zdravljenje žensk brez maternice. Odmerek je odvisen od potreb posameznice.

Za zdravljenje pomenopavznih simptomov je treba običajno 21 dni (3 tedne) na mesec nanašati najmanjši učinkoviti odmerek 1,25 g na dan (0,75 mg estradiola), čemur sledi obdobje 7 dni (1 teden) brez zdravljenja.

Pri ženskah z nepoškodovano maternico je treba najmanj 12 do 14 dni na mesečni cikel dodajati progesterogen (glejte poglavje 4.4 Hiperplazija in karcinom endometrija), skladno z zdravnikovim predpisom in odobrenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila za progesterogene. Predpisati se smejo samo progesterogeni, odobreni za dopolnitev estrogenskega zdravljenja.

Simptomi menopavze:

En dostavljeni odmerek (to je vsak potisk na črpalko) iz odmernika vsebuje odmerek 1,25 g zdravila Estradiol Besins (0,75 mg estradiola).

Za začetek in nadaljevanje zdravljenja pomenopavznih simptomov je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek in najkrajše trajanje zdravljenja (glejte tudi poglavje 4.4).

Primernost predpisanega odmerka glede na trajajoče znake in simptome menopavze je treba ocenjevati najmanj enkrat letno in po potrebi prilagoditi odmerek.

- Običajni začetni odmerek je en potisk (1,25 g transdermalnega gela, ki vsebuje 0,75 mg estradiola) enkrat na dan. To je največji odmerek. Pri večini žensk ta odmerek uspešno ublaži pomenopavzne simptome.

Po potrebi se lahko odmerek po dveh do treh ciklih zdravljenja prilagodi glede na klinične simptome.

Če ni predhodne diagnoze endometrioze, dodatek progestogena pri histerektomiranih ženskah ni priporočljiv.

Začetek zdravljenja

- | | |
|---|--|
| 1. Ženske po menopavzi ali z zelo redkimi menstruacijskimi cikli: | Zdravljenje z zdravilom Estradiol Besins se lahko uvede na kateri koli dan cikla. |
| 2. Prehod z neprekinjenega kombiniranega HNZ z estrogenom in progestogenom: | Zdravljenje z zdravilom Estradiol Besins se lahko uvede na kateri koli dan cikla. |
| 2. Prehod s cikličnega ali neprekinjenega zaporednega HNZ: | Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Estradiol Besins zaključite terapevtsko zaporedje. |

Preprečevanje osteoporoze:

Najmanjši učinkoviti odmerek za preprečevanje osteoporoze ni znan.

- Najmanjši odmerek zdravila Estradiol Besins, ki je na voljo, je en potisk (1,25 g transdermalnega gela, ki vsebuje 0,75 mg estradiola).

Način uporabe

Novo pakiranje s črpalko je treba pred uporabo pripraviti: Prvi odmerek gela je treba zavreči.

Gel mora nanesti bolnica sama in ne druga oseba. Eno uro po nanosu ne smejo drugi odrasli in otroci priti v stik s predelom kože, ki je bil namazan.

Ustrezni odmerek gela je treba sprostiti in nanesti na čiste, suhe, nepoškodovane predele kože.

Tanko plast gela nanesite na celotno notranjo stran roke in zunanost od zapestja do rame ali največjo mogočo površino nepoškodovane kože. Površina nanosa mora biti čim večja. (Glejte sliko 1)

Običajno je treba na ramo in/ali roko (in/ali notranjo stran stegna) nanesti en potisk iz odmernika.

Površine nanosa:



Roke od zapestja do rame



Notranje strani stegen

Zdravilo Estradiol Besins se mora sušiti 5 minut, preden se koža pokrije s tkanino.

Zdravilo Estradiol Besins se **NE** sme nanesti na dojke ali blizu njih ali na predel vulve.

Bolnici je treba svetovati temeljito umivanje rok z milom in vodo po nanosu gela. Še najmanj eno uro po nanosu zdravila Estradiol Besins se odsvetujeta umivanje zdravljenega kože ali nanos drugih izdelkov za kožo.

Če bolnica pozabi nanesti odmerek in je do naslednjega odmerka še več kot 12 ur, je treba izpuščeni odmerek nanesti in normalno odmerjanje nadaljevati naslednji dan. Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, je najbolje počakati in naslednji odmerek nanesti kot običajno.

Bolnicam je treba odsvetovati hkraten nanos dveh odmerkov.

Izpuščen odmerek lahko poveča verjetnost vmesne krvavitve in krvavega izcedka (*angl. spotting*).

Bolnici je treba svetovati, da si v primeru nenamerne stika z drugo osebo in zdravljenim kožnim predelom bolnice, ki ni bilo umito ali pokrito z oblačili, druga oseba predel stika s kožo čim prej umije z milom in vodo.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Estradiol Besins pri pediatrični populaciji ni primerna.

4.3 Kontraindikacije

- Obstoječi ali preboleli rak dojk ali sum na raka dojk.
- Znani maligni tumorji, odvisni od estrogena (npr. rak endometrija), ali sum nanje.
- Nepojasnjena genitalna krvavitvev.
- Nezdravljena hiperplazija endometrija.
- predhodna ali obstoječa idiopatska venska tromboza (globoka venska tromboza, pljučna embolija)
- Znane trombofilne bolezni (npr. pomanjkanje beljakovine C, beljakovine S ali antitrombina, glejte poglavje 4.4.)
- Aktivna ali nedavna arterijska tromboembolična bolezen (npr. angina, miokardni infarkt).
- Bolezen jeter ali bolezen jeter v anamnezi, dokler se izvidi preiskav delovanja jeter ne vrnejo v območje normalnih vrednosti;
- Znana preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- Porfirija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- Za zdravljenje pomenopavznih simptomov, je treba HNZ uvesti samo, če simptomi negativno vplivajo na kakovost življenja. V vseh primerih je treba vsaj enkrat letno natančno oceniti koristi in tveganja ter zdravljenje s HNZ nadaljevati, dokler so koristi večje od tveganj.
- Dokazi o tveganjih, povezanih z uporabo HNZ pri zdravljenju prezgodnje menopavze, so omejeni. Zaradi majhnega absolutnega tveganja pri mlajših ženskah je lahko razmerje med koristmi in tveganji pri teh ženskah ugodnejše kot pri starejših ženskah.

Zdravniški pregled in spremljanje:

Pred uvedbo ali ponovno uvedbo HNZ je treba pridobiti popolno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Telesni pregled (vključno s pregledom medenice in dojk) naj bo opravljen skladno z anamnezo ter po kontraindikacijah in opozorilih za uporabo. Med zdravljenjem so priporočeni redni

kontrolni pregledi, katerih pogostost in narava naj bosta prilagojeni posameznici. Ženske je treba poučiti, katere spremembe dojk morajo sporočiti zdravniku ali medicinski sestri (glejte poglavje »Rak dojk« spodaj). Preiskave, vključno z ustreznimi metodami slikanja, npr. mamografijo, je treba opravljati skladno s trenutno sprejetimi presejalnimi praksami, prilagojenimi kliničnim potrebam posameznice.

Stanja, ki jih je treba nadzorovati:

Če je prisotno katero koli od naslednjih stanj ali se je pojavilo v preteklosti in/ali močno poslabšalo v nosečnosti ali med prejšnjim hormonskim zdravljenjem, je treba bolnico skrbno nadzorovati.

Upoštevati je treba, da se lahko te bolezni ob zdravljenju z zdravilom Estradiol Besins ponovijo ali poslabšajo, zlasti:

- leiomiom (maternični fibroidi) ali endometrioza;
- dejavniki tveganja za tromboembolične motnje (glejte spodaj);
- dejavniki tveganja za tumorje, odvisne od estrogena (npr. dedovanje v prvem kolenu pri raku dojk);
- hipertenzija;
- motnje delovanja jeter (npr. adenom jeter);
- sladkorna bolezen s prizadetostjo ožilja ali brez nje;
- holelitiaza;
- migrena ali (hud) glavobol;
- sistemski eritematozni lupus (SLE);
- hiperplazija endometrija v anamnezi (glejte spodaj);
- epilepsija;
- astma;
- otoskleroza.

Razlogi za takojšnjo prenehanje zdravljenja

Zdravljenje je treba prekiniti v primeru odkritja kontraindikacije in v naslednjih primerih:

- zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter;
- znatno povišanje krvnega tlaka;
- nov pojav glavobola migrenske vrste;
- nosečnost.

Hiperplazija in karcinom endometrija:

- Pri ženskah z nepoškodovano maternico se tveganje za hiperplazijo in karcinom endometrija poveča pri dolgotrajnem dajanju samih estrogenov. Tveganja za raka endometrija, o katerem poročajo pri uporabnicah samih estrogenov, je od 2- do 12-krat večje v primerjavi z neuporabnicami, odvisno od trajanja zdravljenja in odmerka estrogena (glejte poglavje 4.8).

Po prenehanju zdravljenja lahko tveganje ostane povečano še najmanj 10 let.

Odmerek je en potisk (1,25 g transdermalnega gela, ki vsebuje 0,75 mg estradiola) enkrat na dan.

- Ciklično dodajanje progestogena najmanj 12 do 14 dni na mesečni cikel pri

nehisterektomiranih ženskah preprečuje čezmerno tveganje, povezano s HNZ s samimi estrogeni.

- Varnost dodajanja progesteronov za endometrijo ni dokazana.
- V prvem mesecu zdravljenja se lahko pojavita prebojna krvavitev in krvavi izcedek. Če se po določenem času zdravljenja pojavi prebojna krvavitev ali krvavi izcedek ali če se to nadaljuje po ukinitvi zdravljenja, je treba odkriti vzrok, kar lahko vključuje biopsijo endometrija za izključitev raka endometrija.
- Nezavirana stimulacija z estrogenom lahko povzroči predrakavo ali rakavo preobrazbo v rezidualnih žariščih endometrioze. Dodatek progesterona nadomestnemu zdravljenju z estrogenom pride torej v poštev pri ženskah, pri katerih je bila opravljena histerektomija zaradi endometrioze, če je znano, da imajo rezidualna žarišča endometrioze.

Rak dojk:

Splošni dokazi kažejo povečano tveganje za raka dojk pri ženskah, ki jemljejo kombinirani estrogenski-progesteronski ali samo estrogenski HNZ, ki je odvisno od trajanja jemanja HNZ.

Kombinirano estrogensko-progesteronsko zdravljenje

Randomizirano, s placebom nadzorovano preskušanje, študija *Women's Health Initiative* (WHI), in metaanaliza prospektivnih epidemioloških študij so skladno pokazale povečano tveganje za raka dojk pri ženskah, ki v okviru HNZ jemljejo kombinacijo estrogena in progesterona, ki se pokaže po približno 3 (1-4) letih (glejte poglavje 4.8).

Samo estrogensko zdravljenje

Preskušanje WHI ni pokazalo večjega tveganja za raka dojk pri histerektomiranih ženskah, ki so uporabljale samo estrogenski HNZ. V opazovalnih študijah so večinoma poročali o majhnem povečanju tveganja za diagnozo raka dojk, ki je manjše kot pri uporabnicah estrogensko-progesteronskih kombinacij (glejte poglavje 4.8).

Rezultati velike metaanalize so pokazali, da se po prekinitvi zdravljenja povečano tveganje sčasoma zmanjša, čas, potreben za vrnitev na izhodiščno stanje, pa je odvisen od trajanja predhodne uporabe HNZ. Če se je ženska HNZ uporabljala več kot pet let, lahko tveganje obstaja še 10 let ali več.

HNZ, natančneje estrogensko-progesteronsko kombinirano zdravljenje, poveča gostoto mamografskih slik, kar lahko negativno vpliva na radiološko prepoznavanje raka dojk.

Rak jajčnikov:

Rak jajčnikov je bistveno redkejši od raka dojk. Epidemiološki dokazi obširne metaanalize kažejo rahlo povečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogenski ali kombinacijo estrogensko-progesteronskega HNZ, kar postane očitno po 5 letih uporabe in se po prenehanju sčasoma zmanjša.

Nekatere druge študije, vključno s preskušanjem WHI, kažejo, da je uporaba kombiniranih HNZ lahko povezana s podobnim ali rahlo manjšim tveganjem (glejte poglavje 4.8).

Venska tromboembolija:

Sistemi HNZ je povezan z 1,3–3-krat večjim tveganjem nastanka venske tromboembolije (VTE), tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Pojav takega dogodka je verjetnejši v prvem letu HNZ kot pozneje (glejte poglavje 4.8).

Bolnice z znanimi trombofiličnimi nepravilnostmi so izpostavljene povečanemu tveganju za VTE in HNZ lahko prispeva k temu tveganju. HNZ je zato pri teh bolnicah kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Splošno priznani dejavniki tveganja za VTE vključujejo uporabo estrogenov, višjo starost, večjo operacijo, dolgotrajno imobilizacijo, debelost (ITM > 30 kg/m²), nosečnost/poporodno obdobje, sistemski eritematozni lupus (SLE) in raka. O morebitni vlogi krčnih žil pri VTE ni soglasja.

Tako kot pri vseh bolnikih po operaciji so po operaciji potrebni profilaktični ukrepi za preprečevanje VTE. Če bo elektivni operaciji sledila dolgotrajna imobilizacija, je 4 do 6 tednov pred tem priporočljivo začasno prekiniti HNZ. Zdravljenje se ne sme ponovno začeti, dokler ni ženska popolnoma mobilizirana.

Pri ženskah, ki nimajo VTE v osebni anamnezi, vendar imajo sorodnika v prvem kolenu z anamnezo tromboze v mladosti, se lahko bolnicam ponudi presejanje po natančni poučitvi o njegovih omejitvah (s presejanjem se ugotovi samo določen delež trombofiličnih okvar).

Če se ugotovi trombofilična okvara, ki se pri družinskih članih povezuje s trombozo, ali če je okvara »huda« (npr. pomanjkanje antitrombina, beljakovine S ali beljakovine C ali kombinacija okvar), je HNZ kontraindiciran.

Pri ženskah, ki so na kroničnem zdravljenju z antikoagulantnimi zdravili, je treba skrbno razmisliti o razmerju med koristjo in tveganjem pri uporabi HNZ.

Če se pojavi VTE po začetku zdravljenja, je treba zdravljenje ukiniti. Bolnicam je treba povedati, naj se ob pojavu potencialnega tromboemboličnega simptoma (npr. bolečega otekanja noge, nenadne bolečine v prsnem košu, dispneje) takoj obrnejo na zdravnika.

Bolezen koronarnih arterij (BKA)

Iz randomiziranih nadzorovanih preskušanj ni dokazov o zaščiti žensk z BKA ali brez nje, ki so prejemale kombinirani estrogensko-progestogenski ali samo estrogenski HNZ, pred miokardnim infarktom.

Kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje

Relativno tveganje za BKA je pri uporabi kombiniranega estrogensko-progestogenskega HNZ rahlo povečano. Ker je izhodiščno absolutno tveganje za bolezen koronarnih arterij zelo odvisno od starosti, je število dodatnih primerov BKA zaradi uporabe estrogena + progestogena pri zdravih ženskah blizu menopavze zelo majhno, vendar se s starostjo poveča.

Samo estrogensko zdravljenje

Randomizirani nadzorovani podatki niso pokazali povečanega tveganja za BKA pri histerektomiranih ženskah, ki so uporabljale samo estrogensko zdravljenje.

Ishemična kap

Kombinirano estrogensko-progestogensko in samo estrogensko zdravljenje sta povezana z do 1,5-kratnim povečanjem tveganja za ishemično kap. Relativno tveganje ni odvisno od starosti ali časa od menopavze. Ker pa je izhodiščno tveganje za možgansko kap zelo odvisno od starosti, se splošno tveganje za možgansko kap pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, s starostjo povečuje (glejte poglavje 4.8).

Druga stanja:

Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine, zato je treba bolnice s srčno ali ledvično disfunkcijo natančno opazovati.

Ženske z obstoječo hipertrigliceridemijo je treba med estrogenskim nadomestnim ali hormonskim nadomestnim zdravljenjem skrbno spremljati, saj so pri estrogenskem zdravljenju pri tej motnji poročali o redkih primerih velikega porasta plazemskih trigliceridov, kar je pripeljalo do pankreatitisa.

Estrogeni zvišujejo raven tiroksin vežočega globulina (TBG – *thyroxin binding globulin*), kar vodi v porast skupne ravni ščitničnih hormonov v obtoku, merjene s PBI (*protein-bound iodine*, beljakovine vežočji jod), ravni T4 (izmerjene s kromatografijo ali radioimunsko analizo) ali ravni T3 (izmerjene z radioimunsko analizo). Privzem T3 s smolami je zmanjšan, kar je posledica zvišane ravni TBG. Ravni prostega T4 in prostega T3 ostaneta nespremenjeni. V serumu so lahko zvišane ravni drugih vežočih beljakovin, npr. kortikoide vežočega globulina (CBG – *corticoid binding globulin*) ali spolne hormone vežočega globulina (SHBG – *sex hormone-binding globulin*), kar vodi v zvišanje ravni kortikosteroidov in spolnih steroidov v obtoku. Proste ali biološko aktivne koncentracije hormonov se ne spremenijo. Zvišajo se lahko tudi ravni drugih plazemskih beljakovin (substrata angiotenzinogen/renin, alfa-1-antitripsina, ceruloplazmina).

HNZ ne izboljša kognitivne funkcije. Obstaja nekaj dokazov o večjem tveganju za verjeten razvoj demence pri ženskah, ki začnejo uporabljati stalno kombinirani ali samo estrogenski HNZ po 65. letu starosti.

Zdravilo Estradiol Besins vsebuje etanol

To zdravilo vsebuje 500 mg alkohola (etanola) v vsakem 1,25-gramskem odmerku, kar je enakovredno 400 mg/g (40 % t/t). Na poškodovani koži lahko povzroči pekoč občutek.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnova estrogenov se lahko poveča pri sočasni uporabi snovi, za katere je znano, da inducirajo encime za presnovo zdravil, natančneje encime citokroma P450, npr. antiepileptiki (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) in protimikrobna zdravil (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Ritonavir in nelfinavir sta sicer znana kot močna encimska zaviralca, vendar pri sočasni uporabi s steroidnimi hormoni izkazujeta nasprotno, indukcijske lastnosti. Pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko povzročijo presnovo estrogenov.

Ob transdermalnem dajanju se učinku prvega prehoda v jetrih izognemo, zato encimski induktorji na transdermalno aplicirane estrogene morda delujejo manj učinkovito kot na peroralne hormone.

Klinično lahko povečana presnova estrogenov privede do zmanjšane učinka in sprememb profila materničnih krvavitev.

Zdravljenje s površinsko aktivnimi snovmi (npr. natrijevim lavrilsulfatom) ali drugimi zdravili, ki spremenijo zgradbo ali funkcijo pregrade, lahko odstrani zdravilo, vezano na kožo, in s tem spremeni transdermalni tok. Bolnicam se zato odsvetuje uporaba močnih čistil in detergentov (npr. izdelkov z benzalkonijevim ali benzotonijskim kloridom), izdelkov za nego kože z adstringenti z visoko vsebnostjo alkohola, izdelkov za zaščito pred soncem in keratolitikov (npr. salicilna kislina, mlečna kislina).

Izogibati se je treba uporabi sočasnih zdravil za kožo, ki vplivajo na nastajanje kožnih celic (npr. citotoksičnih zdravil).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Estradiol Besins v nosečnosti ni indicirano. Pri zanositvi ali sumu na zanositev med zdravljenjem z zdravilom Estradiol Besins je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

Grozeči splav in supresija dojenja nista indikaciji za estrogensko zdravljenje.

Rezultati večine do zdaj opravljenih epidemioloških raziskav o nenamerni izpostavitvi plodov estrogenom ne kažejo teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

Dojenje

Zdravilo Estradiol Besins ni indicirano med dojenjem.

Plodnost

Zdravilo Estradiol Besins ni indicirano pri plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Estradiol Besins nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželjeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki so na splošno blagi in redko zahtevajo ukinitvev zdravljenja. Morebitni neželeni učinki se običajno pojavijo v prvih mesecih zdravljenja.

Neželeni učinki, opaženi pri zdravilih za HNZ, ki se uporabljajo po menopavzi, so navedeni v spodnji preglednici:

Pogostost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$) ali redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$).

Organski sistem	Pogosti NU ($\geq 1/100$ do < $1/10$)	Občasni NU ($\geq 1/1.000$ do < $1/100$)	Redki NU ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$)
Presnovne in prehranske motnje			glukozna intoleranca
Psihiatrične motnje		depresija nihanja razpoloženja	sprememba libida
Bolezni živčevja	glavobol	vrtočlavica migrena	poslabšanje epilepsije
Bolezni prebavil	navzea bolečine v trebuhu	flatulenca bruhanje	
Očesne bolezni			neprenašanje kontaktnih leč
Žilne bolezni		venska tromboembolija	arterijska hipertenzija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			nepravilnosti testov jetrne funkcije holestaza in zlatenica
Bolezni kože in podkožja		pruritus	obarvanje kože akne
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečina v kosteh
Motnje reprodukcije in dojk	otekanje dojk/bolečina v dojkah povečanje dojk dismenoreja, menoragija, metroragija, levkoreja hiperplazija endometrija	benigna novotvorba v dojkah povečanje volumna materničnih fibroidov leiomiom vaginitis/vaginalna kandidoza	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	sprememba telesne mase (povečanje ali zmanjšanje) zastajanje vode s perifernimi edemi	astenija	anafilaktična reakcija (pri ženskah z alergijsko reakcijo v preteklosti)

V zvezi z estrogensko-progestogenskim zdravljenjem so poročali tudi o drugih neželenih učinkih:

- Bolezni žolčnika
- Bolezni kože in podkožnega tkiva: kloazma, multiformni eritem, žilna purpura.
- Verjetna demenca po 65. letu starosti (glejte poglavje 4.4).

Tveganje za raka dojk

- Pri ženskah, ki so jemale kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje več kot 5 let, so poročali o dvakratno povečanem tveganju za diagnozo raka dojk.
- Vsako povečano tveganje za uporabnice samo estrogenskega zdravljenja je manjše kot pri uporabnicah kombinacije estrogena in progestogena.
- Raven tveganja je odvisna od trajanja uporabe (glejte poglavje 4.4).

Predstavljene so ocene absolutnega tveganja, ki temeljijo na rezultatih največjega randomiziranega, s placebom nadzorovanega preskušanja (študija WHI) in največje metaanalize prospektivnih epidemioloških študij.

Največja metaanaliza prospektivnih epidemioloških študij

Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojk po 5 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m²)

Starost ob začetku HNZ (leta) (v letih)	Incidenca na 1000 žensk, ki nikoli niso uporabljale HNZ, v obdobju 5 let (50-54 let) *2	Razmerje tveganj	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ po 5 letih
Samo estrogenski HNZ			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinacija estrogena in progestogena			
50	13,3	1,6	8,0
*2 Povzeto po izhodiščnih stopnjah pojavnosti v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/ m ²)			
Opomba: Ker se pojavnost raka dojk v ozadju razlikuje po državah EU, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka dojk.			

Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojk po 10 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m²)

Starost ob začetku HNZ (leta)	Incidenca na 1000 žensk, ki nikoli niso uporabljale HNZ, v obdobju 10 let (50-59 let) *	Razmerje tveganj	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ po 10 letih
Samo estrogenski HNZ			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinacija estrogena in progestogena			
50	26,6	1,8	20,8
* Povzeto po izhodiščnih stopnjah pojavnosti v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/ m ²)			
Opomba: Ker se pojavnost raka dojk v ozadju razlikuje po državah EU, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka dojk.			

Študije WHI v Združenih državah Amerike – dodatno tveganje za raka dojk po 5 letih uporabe

Starostni razpon (v letih)	Pojavnost na 1000 žensk v skupini, ki je jemala placebo, v 5 letih	Razmerje tveganj in 95-% IZ	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ v 5 letih (95 % IZ)
Samo KKE (konjugirani konjski estrogen)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0) *3
KKE + MPA estrogen-progestogen‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)
*3: Študija WHI pri ženskah brez maternice, ki ni pokazala povečanega tveganja za raka dojk. ‡ Ko je bila analiza omejena na ženske, ki pred študijo niso uporabljale HNZ, v prvih 5 letih zdravljenja tveganje ni bilo očitno povečano; po 5 letih je bilo tveganje večje kot pri neuporabnicah.			

Tveganje za raka endometrija

Ženske po menopavzi z maternico

Tveganje za raka endometrija je približno 5 na vsakih 1000 žensk z maternico, ki ne uporabljajo HNZ.

Pri ženskah z maternico uporaba HNZ samo z estrogenom ni priporočljiva, saj poveča tveganje za raka endometrija (glejte poglavje 4.4).

Glede na trajanje uporabe samega estrogena in odmere estrogena je povečanje tveganja za raka endometrija v epidemioloških raziskavah variiralo med 5 in 55 dodatnimi primeri, diagnosticiranimi na vsakih 1000 žensk med 50. in 65. letom.

To povečano tveganje se lahko prepreči z dodajanjem progestogena zdravljenju s samim estrogenom za najmanj 12 dni na cikel. V študiji *Million Women Study* 5-letna uporaba kombiniranega (zaporednega ali neprekinjenega) HNZ ni povečala tveganja za raka endometrija (RR 1,0 (0,8–1,2)).

Rak jajčnikov

Dolgotrajna uporaba samega estrogena ali kombiniranega estrogeno-progestogenskega HNZ je bila povezana z rahlo povečanim tveganjem za diagnozo raka jajčnikov (glejte poglavje 4.4).

Metaanaliza 52 epidemioloških študij je pokazala povečano tveganje za raka jajčnikov pri ženskah, ki trenutno uporabljajo HNZ, v primerjavi z ženskami, ki niso nikoli uporabljale HNZ (RT 1,43, 95-% IZ: 1,31–1,56). Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, je 5-letna uporaba HNZ povzročila približno en dodaten primer na 2000 uporabnic. Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki ne jemljejo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju raka jajčnikov diagnosticirali pri 2 ženskah od 2000.

Tveganje za vensko tromboembolijo

HNZ je povezan z 1,3–3-krat večjim tveganjem za vensko tromboembolijo (VTE), tj. globoko vensko trombozo ali pljučno embolijo. Pojav takega dogodka je verjetnejši v prvem letu HNZ kot pozneje (glejte poglavje 4.4). Spodaj so predstavljeni rezultati študij WHI:

Študije WHI – dodatno tveganje za vensko tromboembolijo po 5 letih uporabe

Starostni razpon (v letih)	Pojavnost na 1000 žensk v skupini, ki je jemala placebo, v 5 letih	Razmerje tveganj in 95-% IZ	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ
Samo peroralni estrogen *4			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Peroralni kombinirani estrogen-progestogen			

50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)
*4 Študija pri ženskah brez maternice			

Tveganje za bolezen koronarnih arterij

Tveganje za bolezen koronarnih arterij je nekoliko povečano pri uporabnicah kombiniranega estrogensko-progestogenskega HNZ, starejših od 60 let (glejte poglavje 4.4).

Tveganje za ishemično možgansko kap

Uporaba samo estrogenskega in estrogensko-progestogenskega zdravljenja je povezana z do 1,5-kratnim povečanjem relativnega tveganja za ishemično možgansko kap. Tveganje za hemoragično možgansko kap se med uporabo HNZ ne poveča.

To relativno tveganje ni odvisno od starosti ali trajanja uporabe, ker pa je od starosti močno odvisno izhodiščno tveganje, se skupno tveganje za možgansko kap pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, s starostjo povečuje; glejte poglavje 4.4.

Vse študije WHI skupaj – dodatno tveganje za ishemično kap*5 v 5 letih uporabe

Starostni razpon (v letih)	Pojavnost na 1000 žensk v skupini, ki je jemala placebo, v 5 letih	Razmerje tveganj in 95-% IZ	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ v 5 letih
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)
*5: Ni bilo razlikovanja med ishemično in hemoragično možgansko kapjo.			

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih reakcijah po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateri koli domnevni neželeni reakciji na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolečina v dojkah ali čezmerna tvorba cervikalne sluzi lahko kaže na prevelik odmerek, o akutnem prevelikem odmerjanju pa niso poročali in verjetno ne bi povzročilo težav. Preveliko odmerjanje estrogena lahko povzroči navzeo, pojavi se lahko tudi odtegnitvena krvavitev. Ni specifičnih antidotov, zdravljenje pa mora biti simptomatsko.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Oznaka ATC: G03CA03

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil – naravni in polysintezni estrogeni, enokomponentna zdravila.

Učinkovina, 17 β -estradiol, je kemično in biološko enaka endogenemu človeškemu estradiolu. Nadomešča izgubo tvorbe estrogena pri ženskah v menopavzi in blaži simptome menopavze. Zdravilo Estradiol Besins preprečuje izgubo kostnine po menopavzi ali ovariektomiji.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Estradiol Besins spada v skupino naravnih fizioloških estrogenov. Učinkovina je kemično in biološko enaka endogenemu človeškemu estradiolu. Omogoča sistemsko dajanje 17 β -estradiola z nanosom na nepoškodovano kožo. Nadomešča izgubo tvorbe estrogena pri ženskah po menopavzi ali ovariektomiji in blaži simptome menopavze. Estrogeni preprečujejo izgubo kostnine po menopavzi ali ovariektomiji.

Estrogeni tvorijo kompleks s specifičnim receptorjem, ki predvsem spodbuja sintezo DNA in beljakovin na znotrajcelični ravni, in s tem presnovno učinkujejo na »ciljne« organe. Najaktivnejši estrogen na ravni receptorjev je estradiol, ki ga od menarhe do menopavze tvorijo predvsem ovarijski folikli. Zdravilo Estradiol Besins zato estrogensko učinkuje na glavne »ciljne« organe – ne samo na jajčnike, endometrij in dojke, ampak tudi na hipotalamus, hipofizo, vagino, sečnico in jetra – podobno, kot je običajno videti v folikularni fazi.

S transdermalnim dajanjem zdravila Estradiol Besins se izognemo učinku prvega prehoda skozi jetra, ki je odgovoren za povečano sintezo angiotenzinogena, VLDL, lipoproteinov (trigliceridov) in nekaterih koagulacijskih faktorjev.

Informacije iz kliničnih preskušanj

Ublažitev simptomov menopavze:

Ublažitev simptomov menopavze je bila dosežena v prvih nekaj tednih zdravljenja.

Profil odtegnitvene krvavitve ali stopnja amenoreje sta odvisna od individualne sheme odmerjanja estrogena-progestogena.

Preprečevanje osteoporoze:

Pomanjkanje estrogena v menopavzi je povezano s povečano spremembo kosti in upadanjem kostne mase.

Učinek estrogenov na mineralno gostoto kosti je odvisen od odmerka. Zaščita se zdi učinkovita tako dolgo, kolikor traja zdravljenje. Po ukinitvi HNZ se kostna masa izgublja s podobno hitrostjo kot pri nezdravljenih ženskah.

Podatki iz preskušanja WHI in metaanaliziranih preskušanj kažejo, da trenutna uporaba HNZ samostojno ali v kombinaciji s progestogenom – predvsem pri zdravih ženskah – zmanjša tveganje za zlome kolka, vretenc in druge osteoporotične zlome. HNZ lahko preprečuje tudi tveganje za zlome pri ženskah z majhno kostno gostoto in/ali potrjeno osteoporozo, vendar je dokazov za to malo.

Po 2 letih zdravljenja z 2,5 g zdravila Estradiol Besins (2 potiska na dan) se je mineralna kostna gostota (MKG) ledvene hrbtenice povečala za od $1,2 \pm 0,5$ % do $5,6 \pm 2,9$ % (povprečje \pm SD). Po 3 letih zdravljenja z 2,5 g zdravila Estradiol Besins se je mineralna kostna gostota (MKG) ledvene hrbtenice povečala za od $1,2 \pm 0,9$ %/leto do $4,7 \pm 3,2$ %. Ta sprememba MKG je bila podobna, kot so jo ugotovili pri peroralnem dajanju konjugiranih konjskih estrogenov (KKE) v dnevni odmerku 0,625 mg/dan. Odstotek žensk, ki so MKG v ledvenem predelu med zdravljenjem ohranile ali pridobile, je bil 90 %.

Zdravilo Estradiol Besins je imelo učinek tudi na MKG kolka. Pomembna izguba za $1,3 \pm 0,3$ %/leto je bila ugotovljena v proksimalni stegnenici v kontrolni skupini z estriolom, v skupini z zdravilom Estradiol Besins pa ni bila ugotovljena pomembna sprememba. Razlika med obema skupinama je bila pomembna ($p < 0,05$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetične študije kažejo, da se ob topičnem nanašanju na velik predel kože v hlapnem topilu perkutano absorbira v žilje približno 10 odstotkov estradiola, ne glede na starost bolnice.

Dnevno nanašanje 2,5 g ali 5 g zdravila Estradiol Besins na površino najmanj 750 cm² privede do postopnega povečanja ravni estrogena v krvi do stanja dinamičnega ravnovesja po približno 3–5 dneh in zagotavlja koncentracijo estradiola in estrona v obtoku, ki je po njunih absolutnih koncentracijah in razmerju enakovredna koncentracijam in razmerju v zgodnji srednji folikularni fazi menstruacijskega cikla.

Zdravilo Estradiol Besins so enkrat dnevno nanašali na posteriorno površino roke od zapestja do rame 14 dni zapored pri 17 ženskah po menopavzi.

12. dan je bila največja serumska koncentracija (C_{maks}) estradiola 117 pg/ml, in 128 pg/ml estrona.

Po odmerku povprečni koncentraciji estradiola in estrona v serumu ($C_{povprečni}$) pri 24-urnem intervalu odmerjanja po aplikaciji 2,5 g zdravila Estradiol Besins 12. dne sta bili 76,8 pg/ml za estradiol in 95,7 pg/ml za estron.

11. in 13. dan sta bili izmerjeni najnižji plazemski vrednosti (C_{min}): C_{min} A je bila ugotovljena absolutna najnižja koncentracija v 24-urnem intervalu odmerjanja, C_{min} B pa je bila najnižja koncentracija v 24 urah po odmerku. 12. dan po aplikaciji 2,5 g zdravila Estradiol Besins sta bili vrednosti C_{min} A za estradiol 42,1 pg/ml in 69,2 pg/ml za estron. Vrednosti C_{min} B sta bili 68,8 pg/ml za estradiol in 90,2 pg/ml za estron.

Absorpcija transdermalnih estrogenov obide učinek prvega prehoda skozi jetra. Zdi se, da so tako dosežene stabilnejše serumske ravni estradiola brez suprafizioloških koncentracij v jetrih. Zaradi izoginitve presnovi prvega prehoda ima transdermalno hormonsko zdravljenje morda manj izrazite učinke na sintezo beljakovin v jetrih, npr. vnetnih označevalcev, označevalcev koagulacije in fibrinolize, trigliceridov in beljakovin, ki vežejo steroide, peroralno hormonsko zdravljenje pa ima izrazitejšo hiperkoagulacijske učinke ter povečano sintezo C-reaktivnega proteina in fibrinolitičnih označevalcev.

Porazdelitev

Estradiol se obsežno veže na plazemske beljakovine, predvsem na spolne hormone vežeči globulin (SHBG) in v manjši meri na albumin. Samo približno 2 % ga je prostega in biološko aktivnega. Porazdelitev nevezanega estradiola v tkivih je hitra in široka.

Presnova

Peroralno dani estrogeni se v precejšnji meri presnovijo v prebavilih in pri prvem prehodu skozi jetra, kar ima neugodne posledice, npr. spremembe sinteze in presnove beljakovin v jetrih. Nasprotno transdermalni estrogeni ponujajo boljši način dostave zdravila s prenosom estrogena neposredno v sistemski obtok, pri čemer se črevesna stena in presnova pri prvem prehodu skozi jetra obide, zato so ravni estradiola in estrona zelo podobne kot pri ženskah pred menopavzo.

Po sistemski absorpciji se transdermalno aplicirani estradiol presnovi enako kot endogeni hormon. Estradiol se presnovi predvsem v jetrih v estron, pozneje pa v estriol, epiestriol in kateholne estrogene, ki se nato konjugirajo v sulfate in glukuronide. Presnova vključuje več izoenzimov CYP, predvsem pa jo posreduje encim CYP3A4. Estriol se glukuronidira z encimom UGT1A1. Presnovki estradiola se prenesejo v enterohepatični obtok.

Izločanje

Izločanje poteka predvsem z urinom (v obliki konjugiranih presnovkov). Z blatom se izloči samo majhna količina.

Ob ustavitvi zdravljenja se koncentracije estradiola in konjugiranega estradiola v urinu vrnejo na izhodiščno vrednost v približno 76 urah.

Linearnost/nelinearnost

V prvih urah po nanosu gela (od 2 do 12 ur) ravni estradiola dosežejo vrednosti, ki so neposredno sorazmerne velikosti odmerka.-Po več odmerkih ravni estradiola kažejo od odmerka odvisno, vendar manj

kot odmerku sorazmerno povečanje C_{maks} in $AUC_{0-24 h}$: V študiji so poročali, da so bile povprečne ravni estradiola v serumu po 11 do 13 dneh v območju med $68,1 \pm 27,4$ pg/ml (pri dnevnem odmerku, ki je vseboval 1,5 mg estradiola) in $102,9 \pm 39,9$ pg/ml (pri dnevnem odmerku, ki je vseboval 3 mg estradiola). Podatkov o učinkih estradiola pri ženskah, starejših od 65 let, je malo (glejte poglavje 4.1 Indikacije).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ni drugih ustreznih podatkov razen tistih, ki so že navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

etanol, 96-odstotni,

karbomer,

trolamin,

prečiščena voda.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Večodmerni vsebnik z odmerno črpalko, ki jo sestavljata plastenka iz polipropilena (PP), opremljena z mošnjčkom iz polietilena nizke gostote (LDPE), in odmerni ventil iz polipropilena (PP).

Vsaka plastenka vsebuje 80 g transdermalnega gela, vsako odmerjanje (potisk črpalke) pa dostavi 1,25 g transdermalnega gela (0,75 mg estradiola na potisk). Ena plastenka zadostuje za približno 60 odmerkov.

Velikosti pakiranja:

1 × 80 g,

2 × 80 g,

3 × 80 g.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Laboratoires Besins International
3, rue du Bourg l'Abbé
75003 Pariz
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02730/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

7. 7. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.1.2022