

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ESTRING 7,5 mikrograma na 24 ur vaginalni dostavni sistem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En vaginalni obroček vsebuje:

2,0 mg estradiol hemihidrata, kar ustreza 1,94 mg estradiola.

En obroček sprosti povprečno 7,5 mikrograma estradiola na 24 ur v obdobju 90 dni.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

vaginalni dostavni sistem

Delno prosojen obroček, izdelan iz silikonskega elastomera z belkastim jedrom, ki vsebuje estradiol hemihidrat. Obroček ima naslednje mere: zunanji premer - 55 mm, premer na prerezu - 9 mm, premer jedra - 2 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje atrofičnega vaginitisa (zaradi pomanjkanja estrogena) pri ženskah v postmenopavzi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo ESTRING vaginalni dostavni sistem je zdravilo za vaginalno uporabo, ki vsebuje samo estrogen.

Odrasli, vključno s starejšimi osebami (≥ 65 let)

V zgornjo tretjino nožnice je treba vstaviti en obroček. Ko je vstavljen, ga je treba pustiti v nožnici neprekinjeno 90 dni in ga po potrebi zamenjati. Za začetek in nadaljevanje zdravljenja simptomov postmenopavze je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek, trajanje uporabe pa mora biti čim krajše (glejte tudi poglavje 4.4). Najdaljše priporočljivo obdobje neprekinjenega zdravljenja je dve leti.

Pri ženskah z ugotovljeno amenorejo ali ženskah z dolgimi presledki med spontanimi menstruacijami se zdravljenje lahko začne kadarkoli. Bolnice, ki prehajajo s cikličnega ali neprekinjenega zaporednega zdravljenja, morajo končati cikel, počakati, da mine odtegnitvena krvavitev, nato pa preiti na zdravilo ESTRING vaginalni dostavni sistem. Bolnice, ki prehajajo z neprekinjenega zdravljenja s kombiniranim zdravilom, lahko začnejo zdravljenje kadarkoli.

Pri zdravilih z estrogenom za vaginalno uporabo, pri katerih sistemska izpostavljenost estrogenu ostaja v normalnem postmenopavznem območju (zdravilo ESTRING vaginalni dostavni sistem), ni priporočljivo dodajati progestogena (glejte tudi poglavje 4.4).

Kako vstaviti zdravilo ESTRING v nožnico

- Bolnica naj se namesti v udoben položaj.
- Z eno roko naj razpre kožne gube okrog nožnice.
- Z drugo roko naj stisne obroček, tako da bo ovalne oblike.
- Obroček naj potisne v nožnico, kolikor daleč lahko, navzgor in nazaj proti križu.

Kako odstraniti zdravilo ESTRING iz nožnice

- Bolnica naj se namesti v udoben položaj.
- V nožnico naj vstavi prst in z njim prime obroček.
- Obroček naj nežno izvleče navzdol in naprej.

Podrobna navodila za odstranjevanje in vstavljanje obročka so na voljo v navodilu za uporabo, ki je priloženo vsakemu pakiranju.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila ESTRING vaginalni dostavni sistem pri pediatrični populaciji ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- Diagnosticiran rak dojk, rak dojk v preteklosti ali sum na raka dojk;
- Diagnosticirani, od estrogenov odvisni maligni tumorji (npr. rak endometrija) ali sum nanje;
- Nediagnosticirana krvavitev iz spolovil;
- Nezdravljena hiperplazija endometrija;
- Predhodna ali obstoječa venska tromboembolija (globoka venska tromboza, pljučna embolija);
- Diagnosticirane bolezni, ki povečujejo nagnjenost k trombozi (npr. pomanjkanje proteina C, proteina S ali antitrombina, glejte poglavje 4.4);
- Aktivna ali nedavna arterijska tromboembolična bolezen (npr. angina pectoris, miokardni infarkt);
- Akutna bolezen jeter ali bolezen jeter v anamnezi, dokler se vrednosti testov delovanja jeter ne vrnejo na normalo;
- Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- Porfirija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) se lahko uporablja za zdravljenje simptomov postmenopavze le, če simptomi negativno vplivajo na kakovost življenja. V vsakem primeru je treba vsaj enkrat na leto natančno oceniti tveganja in koristi, HNZ pa se lahko nadaljuje le, če so koristi večje od tveganja.

Dokazi glede tveganj, povezanih s HNZ pri zdravljenju prezgodnje menopavze, so omejeni. Vendar je zaradi majhnega absolutnega tveganja pri mlajših ženskah razmerje koristi in tveganj lahko ugodnejše kot pri starejših ženskah.

Zdravstveni pregled/spremljanje

Pregled vsake ženske pred začetkom hormonskega nadomestnega zdravljenja (in v rednih intervalih med zdravljenjem) mora vključevati osebno in družinsko anamnezo. Pri telesnem pregledu je treba upoštevati anamnezo, kontraindikacije (glejte poglavje 4.3) in opozorila (glejte poglavje 4.4) za to zdravilo. Med pregledom vsake posamezne ženske je treba opraviti klinični pregled dojk in medenice, če je to klinično indicirano (in ne kot del rutinskega pregleda). Ženske je treba spodbuditi, da se udeležijo nacionalnega presejalnega programa za raka materničnega vratu (citološki pregled

materničnega vratu) in nacionalnega presejalnega programa za raka dojk (mamografija), kot je primerno za njihovo starost. Spodbujati je treba tudi ozaveščenost o prsih in ženskam svetovati, naj o kakršnihkoli spremembah na svojih dojkah poročajo svojemu zdravniku ali medicinski sestri.

Nekatere ženske morda niso primerne za zdravljenje z zdravilom ESTRING vaginalni dostavni sistem, zlasti tiste s kratko, ozko nožnico zaradi kirurškega posega v preteklosti ali učinkov vaginalne atrofije, ali ženske, pri katerih je stopnja uterovaginalnega prolapsa tako huda, da onemogoči zadržanje obročka.

Poleg tega je treba vse ženske s simptomi/znaki nenormalnega izcedka iz nožnice, neprijetnega občutka v nožnici ali kakršnihkoli vaginalnih krvavitev v celoti pregledati, da se izključijo ulceracija, okužba ali atrofični vaginitis, ki se ne odziva na zdravljenje. Blažji znaki draženja so pogosto prehodni.

Pri vseh ženskah, pri katerih se pojavi vztrajen ali hudo neprijeten občutek zaradi prisotnosti ali pretiranega premikanja obročka, je treba zdravljenje prekiniti. Zdravljenje je treba prekiniti tudi pri bolnicah z znaki ulceracije ali hudega vnetja zaradi atrofičnega vaginitisa, ki se ne odziva na zdravljenje.

Poročali so o redkih primerih priraščanja obročka na vaginalno steno, zaradi česar je bilo vaginalni obroček težje odstraniti. V nekaterih primerih je bilo treba vaginalne obročke odstraniti kirurško.

Bolnice z vaginalno okužbo je treba ustrezno zdraviti. Pri sistemskem zdravljenju se lahko zdravljenje z zdravilom ESTRING vaginalni dostavni sistem nadaljuje brez prekinitve, vendar je treba pri uporabi drugih vaginalnih pripravkov razmisliti o odstranitvi zdravila ESTRING vaginalni dostavni sistem.

Poročali so o nekaj primerih, ko je obroček izpadel ali se premaknil, večinoma pri defekaciji, zato morajo ženske z zaprtjem pred defekacijo odstraniti obroček. Nekatere ženske bodo morda želele odstraniti obroček tudi v drugih primerih, npr. pred spolnim odnosom.

Bolnice na dolgotrajnem zdravljenju s kortikosteroidi ali ženske z boleznimi, ki povzročajo slabše stanje kože, npr. Cushingovo boleznijo, morda ne bodo primerne za zdravljenje, saj imajo lahko vaginalno atrofijo, ki se ne odziva na zdravljenje z estrogeni.

Farmakokinetični profil zdravila ESTRING vaginalni dostavni sistem kaže, da je stopnja sistemske absorpcije estradiola majhna (glejte poglavje 5.2), ker pa gre za zdravilo, ki se uporablja za HNŽ, je treba, zlasti pri dolgotrajni ali ponavljajoči se uporabi tega zdravila, upoštevati naslednja opozorila.

Bolezni/stanja, pri katerih je potreben nadzor

Če se pojavi katerakoli od naslednjih bolezni oziroma če se je katerakoli od njih pojavila že prej in/ali se je med nosečnostjo ali predhodnim hormonskim nadomestnim zdravljenjem poslabšala, je treba bolnico skrbno nadzorovati. Treba je upoštevati, da se med zdravljenjem z zdravilom ESTRING vaginalni dostavni sistem take bolezni lahko ponovijo ali poslabšajo, zlasti:

- leiomiom (maternični miomi) ali endometrijoza;
- dejavniki tveganja za tromboembolične motnje (glejte spodaj);
- dejavniki tveganja za nastanek od estrogenov odvisnih tumorjev, npr. dedno nagnjenje za raka dojk v 1. kolenu;
- hipertenzija;
- bolezni jeter (npr. adenom jeter);
- sladkorna bolezen s prizadetostjo žilja ali brez nje;
- holelitiaza;
- migrena ali (hud) glavobol;
- sistemski eritematozni lupus;
- hiperplazija endometrija v anamnezi (glejte spodaj);

- epilepsija;
- astma;
- otoskleroza.

Farmakokinetični profil zdravila ESTRING kaže, da je stopnja sistemske absorpcije estradiola med zdravljenjem zelo majhna (glejte poglavje 5.2). Zaradi tega je ponovni pojav oziroma poslabšanje zgoraj navedenih bolezni manj verjetno kot pri sistemskem zdravljenju z estrogeni.

Razlogi za takojšnjo prekinitev zdravljenja

Zdravljenje je treba prekiniti, če se odkrije kontraindikacija ter v naslednjih primerih:

- zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter;
- pomembno zvišanje krvnega tlaka;
- napad migrenskega glavobola, ki se pojavi na novo;
- nosečnost.

Hiperplazija in karcinom endometrija

Ženske z nepoškodovano maternico z nenormalnimi krvavitvami neznane etiologije ali ženske z nepoškodovano maternico, ki so se v preteklosti zdravile z estrogenskimi monoterapijami, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom ESTRING pregledati posebej pozorno, da se izključi hiperstimulacija/maligna bolezen endometrija.

Pri ženskah z nepoškodovano maternico je pri dolgotrajni uporabi estrogenov (kot monoterapije) tveganje za hiperplazijo endometrija in karcinom povečano.

Pri zdravilih z estrogenom za vaginalno uporabo, pri katerih sistemska izpostavljenost estrogenu ostaja v normalnem postmenopavznem območju (zdravilo ESTRING vaginalni dostavni sistem), ni priporočljivo dodajati progestogena.

Na splošno se hormonskega nadomestnega zdravljenja z estrogenom ne sme predpisati za več kot 1 leto brez dodatnega kliničnega pregleda, vključno z ginekološkim pregledom.

Varnost endometrija pri dolgotrajni (več kot enoletni) ali ponavljajoči se uporabi lokalno uporabljenega estrogena v nožnici je negotova. Zato je treba pri morebitni ponovitvi zdravljenje oceniti vsaj enkrat na leto, pri tem pa je treba biti posebej pozoren na kakršnekoli simptome hiperplazije ali karcinoma endometrija.

Ženskam je treba svetovati, da se obrnejo na svojega zdravnika, če se med zdravljenjem z zdravilom ESTRING pojavi vaginalna krvavitev ali krvavkast izcedek. Če se kadarkoli med zdravljenjem pojavi vaginalna krvavitev ali krvavkast izcedek, je treba poiskati vzrok s preiskavami, ki lahko vključujejo tudi biopsijo endometrija za izključitev malignih sprememb endometrija.

Stimulacija z estrogenom, ki se uporablja kot monoterapija, lahko povzroči predmaligne ali maligne spremembe v rezidualnih žariščih endometrioze. Zato se pri uporabi tega zdravila pri ženskah, ki so jim opravili histerektomijo zaradi endometrioze, svetuje previdnost, zlasti če je znano, da imajo rezidualno endometrioze.

Spodaj navedena tveganja so povezana s sistemskim HNZ in se v manjši meri nanašajo na zdravila z estrogenom za vaginalno uporabo, pri katerih sistemska izpostavljenost estrogenu ostaja v normalnem postmenopavznem območju. Kljub temu je pri dolgotrajni ali ponavljajoči se uporabi tega zdravila ta tveganja treba upoštevati.

Rak dojke

Epidemiološki dokazi iz velike metaanalize ne kažejo na povečano tveganje za raka dojke pri ženskah brez raka dojke v anamnezi, ki uporabljajo majhne odmerke vaginalno apliciranih estrogenov. Ni znano, ali majhni odmerki vaginalno apliciranih estrogenov spodbujajo ponovitev raka dojke.

Rak jajčnikov

Rak jajčnikov je bistveno redkejši od raka dojke.

Epidemiološki dokazi obširne metaanalize kažejo na rahlo povečano tveganje pri ženskah, ki jemljejo zdravila za sistemske HNZ, ki vsebujejo samo estrogen, kar se pokaže v 5-ih letih uporabe in se po prekinitvi sčasoma zmanjša.

Venska trombembolija

Sistemske HNZ je povezano z 1,3- do 3-kratnim povečanjem tveganja za nastanek venske trombembolije (VTE), tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Pojav takšnega dogodka je verjetnejši v prvem letu HNZ kot pozneje (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnicah z diagnosticiranimi boleznimi, ki povečujejo nagnjenost k trombozi, je tveganje za VTE povečano, HNZ pa lahko to tveganje še poveča. HNZ je zato pri teh bolnicah kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Splošno znani dejavniki tveganja za VTE vključujejo uporabo estrogenov, višjo starost, večji kirurški poseg, dolgotrajno imobilizacijo, debelost (ITM > 30 kg/m²), nosečnost/poporodno obdobje, sistemski eritematozni lupus, in raka. Soglasja o morebitni vlogi varikoznih ven na VTE ni.

Kot pri vseh bolnicah po kirurškem posegu je treba razmisliti o preventivnih ukrepih za preprečevanje VTE po posegu. Če elektivnemu kirurškemu posegu sledi daljša imobilizacija, je priporočljivo začasno prekiniti HNZ 4 do 6 tednov pred posegom. Zdravljenje se ne sme začeti znova, dokler bolnica ni povsem mobilna.

Pri ženskah, ki nimajo VTE v osebni anamnezi, vendar imajo sorodnika v prvem kolenu z anamnezo tromboze v mladosti, se lahko ponudi presejalni pregled, po temeljitem svetovanju o omejitvah le-tega (pri presejalnih pregledih se odkrije le del bolezni, ki povečujejo nagnjenost k trombozi).

Če se odkrije okvara, ki povečuje nagnjenost k trombozi in ki sovpada s trombozo pri družinskih članih, ali če je okvara »huda« (npr. pomanjkanje antitrombina, proteina S ali proteina C, ali kombinacija okvar), je HNZ kontraindicirano.

Pri ženskah, ki se že kronično zdravijo z antikoagulantmi, je treba previdno pretehtati koristi in tveganja HNZ.

Če se po začetku zdravljenja pojavi VTE, je treba zdravljenje prekiniti. Bolnice je treba opozoriti, naj nemudoma obiščejo svojega zdravnika, če se pojavijo morebitni simptomi trombembolije (npr. boleče otekanje noge, nenadna bolečina v prsnem košu, dispneja).

Koronarna arterijska bolezen (KAB)

Zdravljenje samo z estrogenom

V randomiziranih nadzorovanih študijah niso ugotovili povečanega tveganja za KAB pri ženskah, ki so jim opravili histerektomijo in ki so prejemale sistemske HNZ samo z estrogenom.

Ishemična kap

Sistemsko zdravljenje samo z estrogenom je povezano z do 1,5-kratnim povečanjem tveganja za ishemično kap. Relativno tveganje se ne spremeni s starostjo ali pretekom časa od nastopa menopavze. Vendar, ker je osnovno tveganje za možgansko kap močno odvisno od starosti, se celokupno tveganje za možgansko kap pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, povečuje s starostjo (glejte poglavje 4.8).

Druga stanja

Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine v telesu, zato je treba bolnice z okvaro delovanja srca ali ledvic pozorno spremljati.

Uporaba eksogenih estrogenov lahko inducira ali poslabša simptome hereditarne ali pridobljenega angioedema.

Ženske, ki že imajo hipertrigliceridemijo, je treba med nadomestnim estrogenskim ali hormonskim nadomestnim zdravljenjem skrbno spremljati, ker so v redkih primerih pri zdravljenju takšnih bolnic z estrogenom poročali o hudem povečanju vrednosti trigliceridov v plazmi, ki je vodilo v pankreatitis.

Povezava med obstoječo hipertrigliceridemijo in vaginalnim zdravljenjem z majhnim odmerkom estrogena ni znana.

Estrogeni povečajo koncentracijo globulina, ki veže tiroksin (TBG - *Thyroid Binding Globulin*), kar poveča skupno količino ščitničnih hormonov v krvnem obtoku, ocenjeno na podlagi joda, ki se veže na beljakovine (PBI - *Protein-Bound Iodine*), ravni T4 (s kolonsko ali radioimunsko analizo) ali ravni T3 (z radioimunsko analizo). Vezava hormona T3 se zmanjša, kar odraža zvečanje vrednosti TBG. Koncentracije prostega T3 in T4 se ne spremenijo. Poveča se lahko tudi koncentracija drugih vezavnih beljakovin v serumu, tj. transkortina (CBG - *Corticoid Binding Globulin*) in globulina, ki veže spolne hormone (SHBG - *Sex-Hormone-Binding Globulin*), kar poveča vrednosti kortikosteroidov in spolnih steroidov v krvnem obtoku. Koncentracije prostih ali biološko aktivnih hormonov se ne spremenijo. Koncentracije drugih beljakovin v plazmi se lahko povečajo (angiotenzinogen/substrat renina, alfa-1-antitripsin, ceruloplazmin).

Zaradi majhne sistemske absorpcije estradiola pri vaginalni uporabi so lahko učinki na vezavne beljakovine v plazmi manjši kot pri peroralnem jemanju hormonov (glejte poglavje 5.2).

HNZ ne izboljša kognitivne funkcije. Obstajajo dokazi o povečanem tveganju za verjetno demenco pri ženskah, ki začnejo HNZ s kombinacijo estrogena in progestogena ali samo z estrogenom uporabljati po 65. letu starosti.

Po uporabi hormonskih snovi, kot so tiste v zdravilu ESTRING, so v redkih primerih opazili benigne, v še redkejših pa maligne tumorje na jetrih, ki so v posameznih primerih povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve. Če se pojavijo hude bolečine v zgornjem delu trebuha, povečana jetra ali znaki intraabdominalnih krvavitev, je treba pri diferencialni diagnozi upoštevati možnost tumorja na jetrih.

Ženskam, pri katerih obstaja tveganje za zanositev, je treba svetovati, naj uporabljajo nehormonske kontracepcijske metode.

Kot posledica učinka na toleranco za glukozo se lahko spremeni potreba po peroralnih antidiabetikih ali insulinu.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker se estrogen uporablja v nožnici in ker se sprostijo le majhne količine, ni verjetno, da bi se pri uporabi zdravila ESTRING vaginalni dostavni sistem pojavile kakršnekoli klinično pomembne interakcije med zdravili.

Vendar mora zdravnik, ki predpiše zdravilo, vedeti, da se presnova estrogenov lahko poveča pri sočasni uporabi snovi, ki inducirajo encime za presnovo zdravil, predvsem encimov citokroma P450, kot so antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) in zdravila proti okužbam (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Pri vaginalni uporabi se izognemo učinku prvega prehoda v jetrih, zato imajo induktorji encimov morda manjši učinek na vaginalno uporabljene estrogene kot na peroralne hormone.

Čeprav sta ritonavir in nelfinavir znana močna zaviralca, pri sočasni uporabi s steroidnimi hormoni kažeta indukcijske lastnosti. Zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko inducirajo presnovo estrogenov.

S kliničnega vidika lahko povečana presnova estrogenov povzroči zmanjšan učinek in spremembe pri krvavitvah iz maternice.

Pri uporabi drugih vaginalnih pripravkov je treba razmisliti o odstranitvi zdravila ESTRING vaginalni dostavni sistem (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila ESTRING ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi. Če ženska med zdravljenjem z zdravilom ESTRING vaginalni dostavni sistem zanosi, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Rezultati večine do sedaj opravljenih epidemioloških študij v zvezi z nenamernim izpostavljanjem zarodka estrogenom ne kažejo nobenih teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

Dojenje

Zdravila ESTRING se med dojenjem ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Glejte tudi poglavje 4.4.

Neželeni učinki zaradi lokalnega zdravljenja z zdravilom ESTRING, o katerih so v kliničnih preskušanjih z zdravilom ESTRING poročali s pogostnostjo 1/1.000 ali več, ali so o njih poročali na podlagi izkušenj v obdobju trženja zdravila, so navedeni spodaj:

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil, vaginalna okužba		

Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost	
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha, neprijeten občutek v trebuhu, neprijeten občutek v anusu in rektumu		
Bolezni kože in podkožja	splošno srbenje, hiperhidroza		
Bolezni sečil	neprijeten občutek v sečnem mehurju		
Motnje reprodukcije in dojk	neprijeten občutek v vulvi in vagini, pruritus genitalis		vaginalna erozija [#] /vaginalna razjeda [#] , vaginalna adhezija [#]

[#]izkušnje v obdobju trženja zdravila

Naslednji neželeni učinki so bili povezani s peroralnim in/ali transdermalnim zdravljenjem z estrogenom:

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100
Infekcijske in parazitske bolezni		vaginitis, vključno z vaginalno kandidozo
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost
Psihiatrične motnje	depresija	spremembe libida, motnje razpoloženja
Bolezni živčevja		omotica, glavobol, migrena, tesnoba
Očesne bolezni		neprenašanje kontaktnih leč
Žilne bolezni		venska tromboza, pljučna embolija
Bolezni prebavil		navzea, napihnjenost, bolečine v trebuhu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		bolezen žolčnika
Bolezni kože in podkožja	alopecija	kloazma/melazma, hirzutizem, pruritus, izpuščaji
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgije, krči v nogah	
Motnje reprodukcije in dojk	nenormalna krvavitev iz maternice (vmesne	spremembe menstruacijske krvavitve, spremembe ektropija

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100
	krvavitve/krvavkast izcedek), bolečine v dojkah, občutljivost dojk, povečanje dojk, izcedek iz dojk, beli tok	in izločanja iz materničnega vratu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		edem
Preiskave	spremembe telesne mase (povečanje ali zmanjšanje), povečane vrednosti trigliceridov	

Učinki razreda zdravil, povezani s sistemskim HNZ

Spodaj navedena tveganja so povezana s sistemskim HNZ in se v manjši meri nanašajo na zdravila z estrogenom za vaginalno uporabo, pri katerih sistemska izpostavljenost estrogenu ostaja v normalnem postmenopavznem območju.

Rak jajčnikov

Uporaba sistema HNZ je povezana z rahlo povečanim tveganjem za diagnozo raka jajčnikov (glejte poglavje 4.4).

V metaanalizi 52 epidemioloških študij so poročali o povečanem tveganju za raka jajčnikov pri ženskah, ki trenutno uporabljajo sistemsko HNZ, v primerjavi z ženskami, ki HNZ niso nikoli uporabljale (razmerje tveganja (RR – *Risk Ratio*) 1,43; 95 % IZ 1,31–1,56). Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, je 5-letna uporaba HNZ povzročila približno 1 dodaten primer na 2.000 uporabnic. Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka jajčnikov pri približno 2 ženskah od 2.000.

Tveganje za vensko tromboembolijo

Sistemsko HNZ je povezano z 1,3- do 3-kratnim povečanjem relativnega tveganja za nastanek venske tromboembolije (VTE), tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Pojav takšnega dogodka je verjetnejši v prvem letu HNZ (glejte poglavje 4.4). Predstavljeni so rezultati študije WHI:

Študija WHI – dodatno tveganje za VTE med 5-letno uporabo

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1.000 žensk v 5 letih v skupini, ki je prejela placebo	Razmerje tveganja in 95 % IZ	Število dodatnih primerov na 1.000 uporabnic HNZ
Samo peroralni estrogen *			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

* študija pri ženskah brez maternice

Tveganje za koronarno arterijsko bolezen

Tveganje za koronarno arterijsko bolezen je nekoliko povečano pri uporabnicah HNZ s kombinacijo estrogena in progesterona, ki so starejše od 60 let (glejte poglavje 4.4).

Tveganje za ishemično kap

Uporaba sistema HNZ je povezana z do 1,5-krat večjim relativnim tveganjem za ishemično kap. Tveganje za hemoragično kap pri uporabi HNZ ni povečano.

Relativno tveganje ni odvisno od trajanja uporabe, vendar je izhodiščno tveganje močno odvisno od starosti, zato se celokupno tveganje možganske kapi pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, poveča s starostjo (glejte poglavje 4.4).

Kombinirane študije WHI – dodatno tveganje za ishemično kap* med 5-letno uporabo

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1.000 žensk v 5 letih v skupini, ki je prejela placebo	Razmerje tveganja in 95-odstotni IZ	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ v 5-letnem obdobju
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Niso razlikovali med ishemično in hemoragično kapjo.

V povezavi s sistemskim zdravljenjem s kombinacijo estrogena in progestogena so poročali še o drugih neželenih učinkih.

- bolezni kože in podkožja: kloazma, multififormni eritem, nodozni eritem, vaskularna purpura
- verjetna demenca po 65. letu starosti (glejte poglavje 4.4)
- bolezen žolčnika

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila 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

Zdravilo ESTRING je namenjeno intravaginalni uporabi in odmerek estradiola je zelo majhen. Preveliko odmerjanje zato ni verjetno, vendar če do njega pride, je zdravljenje simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: naravni in polsintezni estrogeni, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: G03CA03

Zdravljenje simptomov pomanjkanja estrogena v nožnici: Vaginalno uporabljeni estrogen lajša simptome vaginalne atrofije zaradi pomanjkanja estrogena pri ženskah v postmenopavzi.

Zdravilo ESTRING vaginalni dostavni sistem je vaginalni obroček, ki 3 mesece dovaja približno 7,5 mikrograma 17 β -estradiola na 24 ur. Zdravilo ESTRING vaginalni dostavni sistem je primerno samo za zdravljenje urogenitalnih težav zaradi pomanjkanja estrogena. Njegov farmakokinetični profil kaže, da ni primerno za postmenopavzne težave, pri katerih je potrebna uporaba sistemsko aktivnega odmerka estrogena (npr. vazomotornih simptomov), ali za preprečevanje osteoporoze.

Učinkovina, sintezni 17 β -estradiol, je kemično in biološko enaka endogenemu človeškemu estradiolu. Estradiol iz vaginalnega obročka je nadomestek za estrogen, ki se pri ženskah v menopavzi tvori v manjši meri, in lajša menopavzne simptome. Deluje lokalno in obnovi vaginalni pH ter odpravi ali zmanjša simptome in znake postmenopavznega urogenitalnega pomanjkanja estrogena.

Zdravilo ESTRING vaginalni dostavni sistem domnevno poveča lokalne tarčne vrednosti estradiola, obenem pa ohranja zelo majhne in stabilne sistemske koncentracije v plazmi. Za zdravljenja, ki trajajo dlje kot 2 leti, so podatki iz kliničnih preskušanj omejeni, zato je najdaljše priporočljivo trajanje neprekinjenega zdravljenja 2 leti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti estradiola pri človeku so dobro znane in so večinoma odvisne od tega, v kolikšni meri estradiol vstopi v sistemski krvni obtok. Klinični učinki zdravila ESTRING so torej odvisni od značilnosti sproščanja iz dostavnega sistema vaginalnega obročka.

Absorpcija

Po kratkem začetnem vrhu je sproščanje estradiola iz zdravila ESTRING vaginalni dostavni sistem konstantno (7,5 mikrograma na 24 h), vsaj 90 dni, skladno s Fickovim zakonom difuzije. Zaradi začetnega sproščanja doseže največja koncentracija estradiola v plazmi vrednost približno 55 pg/ml (c_{max}) v 3 urah (t_{max}), kadar bolnica namesti prvi obroček v predhodno nezdravljeno, atrofično vagino. Začetno povišanje se hitro zmanjša, koncentracije estradiola v plazmi pa se povrnejo na postmenopavzne ravni (opredeljene kot < 20 pg/ml) v 4 urah in dosežejo konstantno vrednost približno 10 pg/ml ali manj v 2-3 dneh. Ta raven se ohrani ves čas trajanja 90-dnevnega zdravljenja in je nižja od ravni estradiola v serumu, ki so jih ponavadi opazili pri transdermalnem zdravljenju z estrogenom (približno 40 do 70 pg/ml). Podatkov o absolutni biološki uporabnosti estradiola iz zdravila ESTRING ni.

Porazdelitev

Porazdelitev eksogenih estrogenov je podobna porazdelitvi endogenih estrogenov. Znano je, da nevezani estrogeni v krvnem obtoku uravnavajo farmakološki odziv. Estrogeni so v krvnem obtoku vezani na globulin, ki veže spolne hormone (SHBG), in albumin. Med konjugiranimi in nekonjugiranimi oblikami estradiola in estrona, ki se hitro spreminjajo ena v drugo, obstaja dinamično ravnovesje.

Biotransformacija

Estradiol se večinoma presnavlja v jetrih. Njegovi glavni presnovki so estriol, estron in njuni konjugati. Razpolovni čas estradiola v plazmi je 1 - 2 uri. Presnovni očistek v plazmi se giblje od 450 do 625 ml/min/m². Presnovki se večinoma izločajo skozi ledvica v obliki glukuronidov in sulfatov. Estrogeni vstopajo tudi v enterohepatični obtok. Pri vaginalni aplikaciji se estrogeni izogonejo prvemu prehodu skozi jetra, zato je sistemska absorpcija majhna.

Izločanje

V študiji 1. faze se je v 24-urni količini urina 4 tedne po namestitvi vaginalnega obročka z estradiolom z urinom izločilo $7,23 \pm 4,82$ nmola skupnega estradiola, po 12 tednih pa $8,20 \pm 5,45$ nmola.

Linearnost/nelinearnost

Po namestitvi vaginalnega obročka, ki vsebuje odmerke od 2 do 400 mg estradiola, je kinetika sistemskih koncentracij estradiola do 550 pmol/l navidezno linearna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Profil toksičnosti estradiola je dobro znan. Poleg podatkov, ki so vključeni v druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni predkliničnih podatkov, ki bi bili pomembni za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo.

Študije silikonskega elastomera so pokazale, da je v študijah *in vitro* netoksičen, v kratkotrajnih testih *in vivo* pa je nepirogen in ne povzroča draženja ali preobčutljivosti. Pri dolgotrajni vsaditvi je prišlo do enkapsulacije, ki je bila enaka ali manjša kot pri negativni kontroli (polietilenu). Pri silikonskem elastomeru niso opazili toksičnih reakcij ali nastanka tumorjev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

silikonski elastomer Q7-4735 A
silikonski elastomer Q7-4735 B
tekoči silikon SFD 119
barijev sulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

En obroček je posamezno pakiran v toplotno zatesnjeni pravokotni vrečki, ki je od zunaj navznoter sestavljena iz: poliestra/aluminijeve folije/polietilena majhne gostote. Na vsaki vrečki je na eni strani zareza za odpiranje, pakirana pa je v kartonsko škatlo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Obroček po uporabi še vedno vsebuje nekaj aktivne hormonske učinkovine, ki je lahko škodljiva za okolje, zato je treba uporabljeni obroček dati v originalno vrečko ali plastično vrečko, zatesniti in varno odstraniti. Uporabljenih obročkov se ne sme odvreči v stranišče ali jih odvreči v sisteme za odstranjevanje tekočih odpadkov. Uporabljeno ali neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/00589/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. 12. 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 4. 6. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.06.2022