

Sp. zn. sukls171181/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Estradiol Besins 0,75 mg/dávka transdermální gel

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno stlačení pumpičky dodává 1,25 g gelu obsahujícího estradiolum 0,75 mg (jako estradiolum hemihydricum).

Jeden gram transdermálního gelu obsahuje estradiolum 0,60 mg (jako estradiolum hemihydricum).

Pomocná látka se známým účinkem: jedna 1,25g dávka obsahuje 500 mg alkoholu (ethanolu), což odpovídá 400 mg/g (40 % w/w).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální gel
Čirý nebo mírně zakalený gel

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Estradiol Besins je indikován u postmenopauzálních žen jako:

- Substituční hormonální terapie (HRT) symptomů nedostatku estrogenů (u žen, které měly poslední menstruaci nejméně před 6 měsíci).
- Prevence osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem budoucích fraktur, které netolerují nebo mají kontraindikovánu jinou preventivní léčbu osteoporózy (viz také bod 4.4).

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Estradiol Besins obsahuje estrogen a je určený pouze pro ženy bez dělohy. Dávkování závisí na individuální potřebě.

Při léčbě postmenopauzálních symptomů má být minimální účinná dávka 1,25 g gelu denně (0,75 mg estradiolu) obvykle podávána 21 dnů (3 týdny) v měsíci, poté následuje 7denní (týdenní) období bez léčby.

U žen s intaktní dělohou se doporučuje adjuvantní léčba progestageny, a to nejméně po dobu 12 až 14 dnů léčby během každého měsíčního cyklu (viz bod 4.4 Hyperplazie a karcinom endometria), dle předpisu lékaře a s ohledem na schválený souhrn údajů o přípravku daného progestagenu. Doporučují se pouze progestageny schválené jako přírůdek k léčbě estrogenu.

Menopauzální symptomy:

Jedna odměřená dávka (jedno stlačení pumpičky) z dávkovače dodává dávku 1,25 g přípravku Estradiol Besins (0,75 mg estradiolu).

K zahajovací a udržovací léčbě postmenopauzálních symptomů je třeba použít nejnížší účinnou dávku po nejkratší možné době (viz bod 4.4).

Vhodnost podávané dávky má být posouzena ve vztahu k přetrvávajícím projevům a symptomům menopauzy nejméně jednou za rok a v případě potřeby má být dávka upravena.

- Léčba se obvykle zahajuje jednou dávkou (1,25 g transdermálního gelu, což obsahuje 0,75 mg estradiolu) jednou denně. Jedná se o maximální dávku. U většiny žen poskytne účinnou úlevu od symptomů menopauzy.

V případě potřeby může být dávka upravena po dvou až třech cyklech léčby v závislosti na klinických projevech.

Pokud nebyla diagnostikována endometrióza, nedoporučuje se přidávat progestagen u žen po hysterektomii.

Zahájení léčby

1. *Ženy po menopauze nebo s velmi nízkou četností menstruačních cyklů:* Léčba přípravkem Estradiol Besins může být zahájena kterýkoli den cyklu
2. *Přechod z kontinuální léčby HRT s obsahem estrogenu-progestagenu:* Léčba přípravkem Estradiol Besins může být zahájena kterýkoli den cyklu.
3. *Přechod z cyklické či kontinuální sekvenční léčby HRT:* Před zahájením léčby přípravkem Estradiol Besins dokončete terapeutickou sekvenci.

Prevence osteoporózy:

Nejnižší účinná dávka k prevenci osteoporózy není známa.

- Nejnižší dostupná dávka přípravku Estradiol Besins je jedno stlačení (1,25 g transdermálního gelu, což obsahuje 0,75 mg estradiolu).

Způsob podání

Před použitím nového balení je třeba pumpičku nejprve nastartovat: první dávku vytlačeného gelu je třeba zlikvidovat.

Gel si má aplikovat samotná pacientka, nemá ho aplikovat nikdo jiný. Kožnímu kontaktu s jinými dospělými či dětmi je třeba se vyhnout po dobu jedné hodiny po aplikaci.

Správná vytlačená dávka gelu se aplikuje na čistou, suchou a nepoškozenou oblast kůže.

Tenká vrstva gelu se nanese na celou paži na vnitřní a vnější část od zápěstí po rameno nebo na největší možnou oblast neporušené kůže. Oblast aplikace má být co největší (viz obr. 1).

Obvykle se aplikuje jedna dávka z dávkovače na paži a/nebo rameno (a/nebo vnitřní stranu stehna). *Místa aplikace:*



Paže od zápěstí po rameno



Vnitřní strana stehna

Přípravek Estradiol Besins je nutno nechat 5 minut zaschnout, teprve poté lze kůži zakrýt oblečením.

Pacientky mají být informovány, že děti nemají přijít do kontaktu s místem na těle, kam byl přípravek Estradiol Besins aplikovaný (viz bod 4.4).

Přípravek Estradiol Besins se **NESMÍ** aplikovat na prsy nebo oblast vulvy.

Pacientkám má být doporučeno, aby si po aplikaci gelu pečlivě umyly ruce mýdlem a vodou. Mytí léčené oblasti nebo kontakt s jinými kožními přípravky je možné až za hodinu po aplikaci přípravku Estradiol Besins.

Pokud si pacientka zapomene aplikovat dávku a do další dávky zbývá více než 12 hodin, vynechaná dávka se má aplikovat a další den se pokračuje v normálním dávkování. Pokud do další dávky zbývá méně než 12 hodin, je lepší vyčkat a aplikovat si až další běžnou dávku.

Pacientkám má být doporučeno, aby si neaplikovaly dvě dávky ve stejnou dobu.

Vynechávání dávek může zvýšit pravděpodobnost krvácení z vysazení a špinění.

Pacientky mají být upozorněny, že v případě nezamýšleného kontaktu jiné osoby s léčenou oblastí na kůži pacientky, která nebyla omyta nebo není zakryta oblečením, si má daná osoba co nejdříve omýt oblast kontaktu mýdlem a vodou.

Pediatrická populace

Pro přípravek Estradiol Besins není v pediatrické populaci relevantní použití.

4.3. Kontraindikace

- Známý, v minulosti prodělaný nebo suspektní karcinom prsu;
- Známé nebo suspektní maligní estrogen-dependentní onemocnění (např. karcinom endometria);
- Nediagnostikované genitální krvácení;
- Neléčená hyperplazie endometria;
- V minulosti prodělaná nebo stávající idiopatická venózní tromboembolická nemoc (např. hluboká žilní trombóza, plicní embolie);
- Známé tromboembolické poruchy (např. deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4);
- Aktivní nebo nedávná arteriální tromboembolická příhoda (např. angina pectoris, infarkt myokardu);
- Jaterní onemocnění nebo onemocnění jater v anamnéze, pokud se jaterní testy nevrátí k normálním hodnotám;

- Známá hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Porfyrie.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

- Léčbě postmenopauzálních symptomů hormonální substituční léčbou (HRT) má být zahájena pouze tehdy, pokud symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je třeba pečlivě zhodnotit přínosy a rizika léčby nejméně jedenkrát za rok a hormonální substituční léčba pak může pokračovat jen tehdy, pokud přínosy převažují nad riziky.
- Důkazy týkající se rizika spojeného s léčbou předčasné menopauzy pomocí HRT jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladších žen však může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

Lékařské vyšetření a kontrolní vyšetření:

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

Stavy vyžadující dohled:

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

Jedná se především o následující stavy:

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

Důvody pro okamžité vysazení léčby:

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

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

Hyperplazie a karcinom endometria:

- U žen s intaktní dělohou se riziko hyperplazie a karcinomu endometria zvyšuje, jsou-li po delší dobu podávány samostatné estrogény. Hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelů samotných estrogenů je 2 až 12krát vyšší ve srovnání s ženami, které samotné estrogény neužívají, a to v závislosti na délce léčby a dávce estrogenu (viz bod 4.8).
Po ukončení léčby může zvýšené riziko přetrvávat nejméně 10 let.
Dávka je jedno stlačení pumpičky (1,25 g transdermálního gelu, což obsahuje 0,75 mg estradiolu) jednou denně.
- Přidání progestagenu po dobu nejméně 12 až 14 dní cyklu u žen, jimž nebyla odstraněna děloha, zabraňuje nadměrnému riziku spojenému s HRT samotným estrogenem.
- Bezpečnost pro endometrium při přidání progestagenů nebyla prokázána.
- V prvních měsících léčby může docházet ke krvácení a špinění. Pokud se krvácení nebo špinění projeví po určitém období léčby nebo pokračuje i po vysazení léčby, je třeba zjistit jeho důvod, přičemž vyšetření může zahrnovat i biopsii endometria k vyloučení endometriální malignity.
- Stimulace samostatnými estrogény by mohla vést k premalignní či maligní transformaci reziduálních ložisek endometriózy. U žen, které prodělaly hysterektomii z důvodu endometriózy, zvláště v případech, kdy byla známa rezidua endometriózy, se tudíž doporučuje kombinovat substituční terapii estrogenem s progestageny.

Karcinom prsu:

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

Kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem

- Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie Women's Health Initiative (WHI) a metaanalýza prospektivních epidemiologických studií shodně uvádějí zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenní HRT. Zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu se projeví po přibližně 3 (1 – 4) letech léčby (viz bod 4.8).

Léčba samotným estrogenem

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

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

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

Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu. Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

Žilní tromboembolismus:

HRT je spojována s 1,3- až 3násobným rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je mnohem pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než později (viz bod 4.8).

U pacientek se známými trombofilními stavy je zvýšené riziko vzniku VTE. Hormonální substituční terapie může toto riziko dále zvyšovat. U těchto pacientek je proto HRT kontraindikována (viz bod 4.3).

Obecně uznávané rizikové faktory vzniku VTE zahrnují užívání estrogenů, vyšší věk, velké operace, delší imobilizace, obezitu (BMI > 30 kg/m²), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematoses (SLE) a onkologická onemocnění. V otázce, jakou roli mohou mít ve VTE křečové žíly, neexistuje shoda.

Jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit preventivní opatření, aby se zabránilo vzniku pooperační VTE. Pokud má po plánované operaci vzniknout delší imobilizace, doporučuje se dočasně HRT vysadit 4 až 6 týdnů před touto operací. Léčba se nemá obnovit dříve, než bude žena opět plně pohyblivá.

U žen, které nemají VTE v osobní anamnéze, ale mají příbuzného první linie, který trpěl trombózou v mladém věku, lze nabídnout screening po pečlivém vysvětlení jeho omezení (screening zachytí pouze část trombofilních poruch).

Pokud je zjištěn trombofilní defekt, který je spojován s trombózou členů rodiny, nebo pokud se jedná o „závažný“ defekt (např. deficeince antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo kombinace defektů), je HRT kontraindikována.

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

Pokud po zahájení léčby dojde ke vzniku VTE, je třeba přípravek vysadit. Pacientky je třeba upozornit, aby se na svého lékaře obrátily, jakmile si budou vědomy nástupu některého potencionálního symptomu tromboembolismu (např. bolestivé otoky dolních končetin, náhlá bolest na hrudi, dyspnoe).

Choroba věnčitých tepen (CAD)

Randomizovaná, kontrolovaná hodnocení neposkytla žádný důkaz ochrany proti infarktu myokardu u žen se stávající CAD nebo bez ní, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem nebo HRT obsahující samotný estrogen.

Kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem

Relativní riziko vzniku CAD je po dobu užívání kombinované estrogen-progestagenní HRT mírně zvýšené. Vzhledem k tomu, že základní absolutní riziko CAD do značné míry závisí na věku, je počet mimořádných případů CAD vyvolaný užíváním kombinace estrogen-progestagen u zdravých žen před menopauzou velmi nízký, ale s pokročilým věkem se zvyšuje.

Léčba samotným estrogenem

Z randomizovaných, kontrolovaných hodnocení nebylo zjištěno žádné zvýšení rizika CAD u žen, které absolvovaly hysterektomii a které se léčí samotným estrogenem.

Ischemická mozková příhoda

Léčba kombinací estrogen-progestagen a samotným estrogenem je spojována až s 1,5násobným zvýšením rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s dobou uplynulou od menopauzy. Ale vzhledem k tomu, že základní riziko mozkové příhody je značně závislé na věku, celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.8).

Potenciální přenos estradiolu na děti

Přípravek Estradiol Besins může být náhodně přenesen na děti z oblasti kůže, na kterou byl aplikován.

Byla nahlášena postmarketingová hlášení o pučení prsů a zvětšení prsů u prepubertálních dívek, o předčasně pubertě, gynekomastii a zvětšení prsů u prepubertálních chlapců po neúmyslné sekundární expozici gelu s estradiolem. Ve většině případů se stav vyřešil zamezením expozice estradiolu.

Pacientky mají být poučeny, aby:

- nedovolily ostatním, zejména dětem, přijít do kontaktu s exponovanou oblastí kůže a v případě potřeby zakryly místo aplikace oděvem. V případě kontaktu má být kůže dítěte co nejdříve omyta mýdlem a vodou.
- se poradily s lékařem v případě známek a příznaků (vývoj prsů nebo jiné sexuální změny) u dítěte, které mohlo být náhodně vystaveno přípravku Estradiol Besins.

Další stavy

Estrogeny mohou vyvolávat retenci tekutin, a proto je třeba bedlivě sledovat pacientky trpící srdeční či renální dysfunkcí.

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

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit symptomy hereditárního či získaného angioedému.

Estrogeny zvyšují hladinu globulinu vázajícího tyroxin (TBG), což vede ke zvýšení celkové hladiny hormonu štítné žlázy v oběhu, měřené jódem vázaným na proteiny v séru (PBI), hladinami T4 (stanovenými chromatograficky či radioimunoesejí) nebo hladinami T3 (stanovenými radioimunoesejí). Vazebný poměr T3 se snižuje, což odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a volného T3 zůstávají nezměněny.

Může dojít také ke zvýšení hladin dalších vazebných proteinů v séru, např. globulinu vázajícího kortikosteroidy (CBG) a globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG), což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů, resp. pohlavních steroidů v oběhu. Koncentrace volných či biologicky aktivních hormonů se nemění. Může dojít i ke zvýšení hladin dalších proteinů v plasmě (angiotensinogen/reninový substrát, alfa-1antitrypsin, ceruloplasmin).

Užíváním HRT nedochází ke zlepšení kognitivních funkcí. Existují určité údaje týkající se zvýšeného rizika pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinovanou HRT nebo HRT obsahující samotný estrogen ve věku vyšším než 65 let.

Zvýšení ALT

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem a bez dasabuviru došlo ke zvýšení hladin ALT na více než pětinasobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Zvýšení hladin ALT bylo navíc také pozorováno u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem, a to zejména u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou CHC. U žen užívajících léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, byla míra zvýšení hladin ALT obdobná jako u žen, které žádné estrogeny neužívaly, vzhledem k omezenému počtu žen užívajících tyto jiné estrogeny je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovaným lékovým režimem

ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také s režimem glekaprevir/pibrentasvir. Viz bod 4.5.

Přípravek Estradiol Besins obsahuje alkohol (ethanol)

Tento léčivý přípravek obsahuje 500 mg alkoholu (ethanolu) v jedné 1,25g dávce, což odpovídá 400 mg/g (40 % w/w). Alkohol může na porušené pokožce způsobit pocit pálení. Tento přípravek je až do zaschnutí hořlavý.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus estrogenů se může zvýšit, pokud jsou souběžně podávány látky, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů metabolizujících léky, konkrétně enzymů patřících do skupiny cytochromu P450, jako jsou např. antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a přípravky proti infekcím (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Ačkoli je známo, že ritonavir a nelfinavir působí jako silné inhibitory, vykazují naopak silné indukující vlastnosti, pokud jsou používány souběžně se steroidními hormony. Bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů.

Vzhledem k tomu, že se při transdermálním podání obchází efekt prvního průchodu játry, mohou být transdermálně aplikované estrogenové přípravky méně ovlivněny enzymovými induktory než perorálně podané hormony.

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

Léčba povrchově aktivními látkami (např. natrium-laurylsulfát) nebo jinými léky, které mění funkci bariérové struktury, mohou odstranit vazbu léku na kůži a změnit transdermální průchod. Proto by se pacientky měly vyhýbat silným kožním čistícím látkám a saponátům (např. přípravkům s benzalkonium-chloridem či benzothonium-chloridem), kožními ošetřujícími přípravky s vysokým obsahem alkoholických adstrigenčních látek, opalovacím přípravkům) a keratolytikům (např. kyselina salicylová, kyselina mléčná).

Je třeba vyhýbat se souběžnému podávání kožních přípravků, které mění regeneraci kůže (např. cytotoxickým lékům).

Vliv HRT s estrogeny na jiné léčivé přípravky

Při současném užívání hormonálních kontraceptiv obsahujících estrogeny byl prokázán významný pokles plazmatických hladin lamotriginu způsobený indukci glukuronidace lamotriginu. To může snížit kontrolu epileptických záchvatů. Ačkoli potenciální interakce mezi hormonální substituční léčbou a lamotriginem nebyla studována, předpokládá se, že existuje podobná interakce, která může vést ke snížení kontroly epileptických záchvatů u žen užívajících oba léčivé přípravky současně.

Farmakodynamické interakce

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem a bez dasabuviru došlo ke zvýšení hladin ALT na více než pětinasobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). U žen užívajících léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, byla míra zvýšení hladin ALT obdobná jako u žen, které žádné estrogeny neužívaly; vzhledem k omezenému počtu žen užívajících tyto jiné estrogeny je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovaným lékovým režimem ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také s režimem s glekaprevirem/pibrentasvirem (viz bod 4.4).

4.6. Těhotenství, kojení a fertilita

Těhotenství

Přípravek Estradiol Besins není během těhotenství indikován. Dojde-li během používání přípravku Estradiol Besins k otěhotnění, má být léčba okamžitě přerušena.

Hrozící potrat a suprese kojení nejsou indikacemi pro estrogenovou terapii.

Výsledky většiny stávajících epidemiologických studií, které jsou významné pro neúmyslnou expozici plodu estrogenům, neukazují na žádné teratogenní či fetotoxické působení.

Kojení

Přípravek Estradiol Besins není indikován v období kojení.

Fertilita

Přípravek Estradiol Besins není indikován během fertilního období.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Estradiol Besins nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a jen vzácně vyžadují ukončení léčby. Pokud se nežádoucí účinky vyskytnou, obvykle k tomu dochází během prvních měsíců léčby.

Nežádoucí účinky zaznamenané při užívání HRT přípravků v menopauze jsou uvedeny v následující tabulce: Nežádoucí účinky (NÚ) jsou kategorizovány jako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($1/10000$ až $< 1/1000$).

Systémová třída orgánů	Časté NÚ (1/100 až <1/10)	Méně časté NÚ (1/1000 až <1/100)	Vzácné NÚ (1/10000 až <1/1000)
Poruchy metabolismu a výživy			Intolerance glukosy
Psychiatrické poruchy		Deprese Výkyvy nálady	Změna libida
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Vertigo Migréna	Zhoršení epilepsie
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Bolest břicha	Flatulence Zvracení	
Poruchy oka			Intolerance kontaktních čoček
Cévní poruchy		Žilní tromboembolismus	Arteriální hypertenze
Poruchy jater a žlučových cest			Abnormální výsledky jaterních funkčních testů Cholestáza a žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáň		Pruritus	Změna zbarvení kůže Akné
Poruchy pohybové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Bolest kostí
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Zduření/bolest prsou Zvětšení prsou Dysmenorea Menoragie Metroragie Leukorea Hyperplazie endometria	Benigní novotvar v prsu Zvýšený objem děložních fibroidů Leiomyom Vaginitida/vaginální kandidóza	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Změna tělesné hmotnosti (zvýšení či snížení) Retence vody s periferním edémem	Astenie	Anafylaktická reakce (u žen s alergickou reakcí v anamnéze)

Ve spojitosti s léčbou estrogény/progestageny byly hlášeny další nežádoucí účinky:

- Onemocnění žlučníku.
- Poruchy kůže a podkožní tkáň: chloasma, erythema multiforme, vaskulární purpura.
- Možnost demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4).

Riziko karcinomu prsu

- U žen užívajících kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem po dobu přesahující 5 let bylo hlášeno až dvojnásobně zvýšené riziko diagnózy karcinomu prsu.
- Zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem je nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen.
- Míra rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4).
- Dále jsou uvedeny odhady absolutního rizika založené na výsledcích největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (studie WHI) a největší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií.

Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií

Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m²)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1 000 žen, které nikdy neužívaly, v pětiletém období (50 – 54 let) *2	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT po pětiletém období

HRT obsahující samotný estrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinace estrogen-progestagen			
50	13,3	1,6	8,0

*2 Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m²)
 Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po desetiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m²)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1 000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v desetiletém období (50 – 59 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT po desetiletém období
HRT obsahující samotný estrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinace estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m²)
 Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

Americká studie WHI – Dodatečné riziko rakoviny prsu po pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik CI a 95%	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v pětiletém období (95% CI)
Samotné estrogény (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*3
Estrogen + progestogen (CEE+MPA)‡			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
*3 Studie WHI u žen bez dělohy, u nichž se neprojevovalo zvýšení rizika karcinomu prsu ‡ Když se analýza omezila na ženy, které před vstupem do studie neužívaly HRT, nebylo patrné žádné zvýšení rizika v průběhu prvních 5 let léčby, po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen, které HRT neužívaly.			

Riziko karcinomu endometria

Postmenopauzální ženy s dělohou

Riziko karcinomu endometria je přibližně 5 na každých 1000 žen s dělohou, které nepoužívají HRT. U žen s dělohou se používání HRT obsahující samotný estrogen nedoporučuje, protože zvyšuje riziko karcinomu endometria (viz bod 4.4).

V závislosti na délce užívání samotného estrogenu a na dávce estrogenu se zvýšení rizika karcinomu endometria v epidemiologických studiích pohybovalo od 5 do 55 dalších případů diagnostikovaných na každých 1000 žen ve věku od 50 do 65 let.

Doplněním léčby samotným estrogenem o progestagen po minimální dobu 12 dní v každém cyklu lze zvýšení tohoto rizika zabránit. Pětileté užívání kombinované (sekvenční či kontinuální) HRT ve studii Million Women Study nezvýšilo riziko karcinomu endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Karcinom ovarií

Dlouhodobé užívání HRT obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogen-progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HRT, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které HRT nikdy neužívaly (RR 1,43; 95% CI 1,31– 1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HRT po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2000 pacientek. U žen ve věku 50–

54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarii přibližně u 2 žen z 2000.

Riziko žilního tromboembolismu

HRT je spojována s 1,3- až 3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální léčby (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v následující tabulce:

Studie WHI – Dodatečné riziko VTE při pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizika a 95% CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT
Samotný perorální estrogen *4			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Perorální kombinace estrogen-progestagen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
*4 Studie u žen bez dělohy			

Riziko choroby věnčitých tepen (CAD)

Riziko vzniku choroby věnčitých tepen u žen ve věku nad 60 let užívajících HRT obsahující kombinaci estrogen-progestagen se mírně zvyšuje (viz bod 4.4).

Riziko ischemické mozkové příhody

Léčba samotným estrogenem a kombinací estrogen + progestagen je spojována až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Riziko hemoragické mozkové příhody se během léčby HRT nezvyšuje.

Toto relativní riziko nezávisí na věku ani na délce užívání, ale protože vstupní riziko do značné míry na věku závisí, bude se celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.

Studie WHI – Dodatečné riziko vzniku ischemické mozkové příhody^{*4} při pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen v e skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik 95% CI	a Další případy na 1000 žen , které užívaly HRT po dobu 5 let
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

^{*4} Bez rozlišení mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Na příliš vysoké dávkování může ukazovat bolest prsů nebo nadměrná produkce cervikálního hlenu, nicméně akutní předávkování nebylo hlášeno a je nepravděpodobné. Nebyly hlášeny následky akutního požití velkého množství přípravku obsahujícího estrogen. Předávkování estrogenem může způsobit nauzeu a může se vyskytnout krvácení z vysazení. Specifická antidota neexistují a léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulatory genitálního systému – přirozené a semisyntetické estrogenu, samotné. ATC klasifikace: G03CA03

Léčivá látka, syntetický 17 β -estradiol je chemicky a biologicky identický s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje úbytek produkce estrogenu u žen v menopauze a zmírňuje symptomy menopauzy. Přípravek Estradiol Besins brání úbytku kostní tkáně v důsledku menopauzy nebo ovariektomie.

Mechanismus účinku

Estradiol Besins patří do skupiny přirozených fyziologických estrogenu. Léčivá látka je chemicky a biologicky identická s endogenním lidským estradiolem. Umožňuje systémové podávání 17 β -estradiolu prostřednictvím aplikace na neporušenou kůži. Nahrazuje úbytek produkce estrogenu u menopauzálních žen či žen po ovariektomii a poskytuje úlevu od symptomů menopauzy. Estrogeny brání úbytku kostní hmoty po menopauze či ovariektomii.

Estrogeny tvoří komplex se specifickým receptorem, který primárně stimuluje DNA a syntézu proteinů na intracelulární úrovni; ty pak mají metabolické účinky na „cílové“ orgány. Nejaktivnějším estrogenem na receptorové úrovni je estradiol, který je tvořen zejména ovariálními folikuly od menarche po menopauzu. Přípravek Estradiol Besins tedy bude mít estrogení účinek na hlavní „cílové“ orgány – nejen ovaria,

endometrium a prsy, ale také na hypothalamus, hypofýzu, vaginu, močovou trubici a játra – podobný, jaký je běžně pozorován ve folikulární fázi.

Transdermální podání přípravku Estradiol Besins obchází efekt „prvního průchodu játry“, který je zodpovědný za zvýšenou syntézu angiotensinogenu, VLDL lipoproteinů (triacylglycerolů) a některých koagulačních faktorů.

Informace z klinických studií

Úleva od symptomů menopauzy

Úlevy od symptomů menopauzy bylo dosaženo během několika prvních týdnů léčby.

Profil krvácení z vysazení či míra amenorey závisí na individuálním režimu dávkování estrogeneru a progestageru.

Prevence osteoporózy

Nedostatek estrogeneru v menopauze souvisí se zvýšením kostního metabolismu a úbytkem kostní hmoty. Účinek estrogenerů na denzitu kostního minerálu je závislý na výši dávky. Ochrana je účinná, dokud léčba pokračuje. Po ukončení HRT je rychlost úbytku kostní hmoty podobná jako u žen, které HRT neužívaly. Důkazy ze studie WHI a meta-analytických studií dokládají, že HRT podávaná převážně zdravým ženám, ať již samotného estrogeneru nebo kombinovaného s progestagenem, redukuje riziko zlomenin kyčle, páteře a jiných osteoporotických zlomenin. HRT také může zabránit zlomeninám u žen s nízkou hustotou kostní hmoty a/nebo zjištěnou osteoporózou, avšak údaje o tom jsou omezené.

Po dvou letech léčby 2,5 g přípravku Estradiol Besins (2 dávky denně) bylo zvýšení minerální hustoty kostí (BMD) v bederní páteři $1,2 \pm 0,5$ % až $5,6 \pm 2,9$ % (průměr \pm SD). Po třech letech léčby 2,5 g přípravku Estradiol Besins bylo zvýšení minerální hustoty kostí (BMD) v bederní páteři $1,2 \pm 0,9$ %/rok až $4,7 \pm 3,2$ %. Tato změna BMD byla podobná jako u konjugovaných koňských estrogenerů (CEEs) v denní dávce 0,625 mg/den. U 90 % žen se udržela či zvýšila BMD v oblasti beder.

Přípravek Estradiol Besins měl také účinek na BMD kyčle. V kontrolní skupině s estriolem byl pozorován signifikantní úbytek $1,3 \pm 0,3$ %/rok v proximálním femuru, kdežto ve skupině s přípravkem Estradiol Besins nebyla pozorována žádná změna. Rozdíl mezi oběma skupinami byl signifikantní ($P < 0,05$).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetické studie ukazují, že po lokální aplikaci na velké oblasti kůže v těkavém rozpouštědle se přibližně 10 % estradiolu perkutánně absorbuje do cévního systému bez ohledu na věk pacientky.

Denní aplikace 2,5 g nebo 5 g přípravku Estradiol Besins na povrch velikosti nejméně 750 cm² způsobuje postupné zvýšení krevních hladin estrogenerů v ustáleném stavu po přibližně 3 až 5 dnech a poskytuje hladiny estradiolu a ekvivalentu estronu v oběhu v absolutních koncentracích a v příslušných poměrech, jakých je dosahováno během rané až střední folikulární fáze menstruačního cyklu.

Přípravek Estradiol Besins byl podáván 17 postmenopauzálním ženám jednou denně na zadní část jedné paže od zápěstí po rameno 14 po sobě jdoucích dnů.

Maximální sérové koncentrace (C_{max}) estradiolu a estronu 12. den činily 117 pg/ml a 128 pg/ml, v daném pořadí.

Průměrné sérové koncentrace estradiolu a estronu zprůměrované na dávku ($C_{average}$) během 24hodinového intervalu po podání 2,5 g přípravku Estradiol Besins 12. den činily 76,8 pg/ml a 95,7 pg/ml, v daném pořadí. Dvě hodnoty C_{min} (nejnižší hladiny v plazmě) byly získány 11. až 13. den: C_{min} A byla zaznamenána absolutní minimální koncentrace během 24hodinového dávkového intervalu a C_{min} B byla 24hodinová minimální hodnota po podání dávky. Hodnoty C_{min} A 12. den po podání 2,5 g přípravku Estradiol Besins činily 42,1 pg/ml

pro estradiol a 69,2 pg/ml pro estron. C_{min} B hodnoty činily 68,8 pg/ml pro estradiol a 90,2 pg/ml pro estron. Absorpce transdermálních estrogenů obchází efekt prvního průchodu játry. To zřejmě způsobuje stabilnější sérové hladiny estradiolu bez nadměrných koncentrací v játrech proti fyziologickým koncentracím. Obejitím metabolismu prvního průchodu játry může mít terapie hormony aplikovanými transdermálně méně výrazný efekt na syntézu jaterních proteinů, např. zánětlivých markerů, markerů koagulace a fibrinolýzy, triacylglycerolů a proteinů vázajících steroidy, kdežto perorální terapie má výraznější hyperkoagulační účinky a zvyšuje syntézu C-reaktivního proteinu a fibrinolytických markerů.

Distribuce

Estradiol je z velké míry vázán na proteiny krevní plazmy, zejména na globulin vázající pohlavní hormony (SHBG) a v menší míře na albumin. Pouze asi 2 % jsou volná a biologicky aktivní. Tkáňová distribuce nevázaného estradiolu je rychlá a rozsáhlá.

Metabolismus

Perorálně podávané estrogény podléhají výraznému gastrointestinálnímu a jaternímu first-pass metabolismu, což má nežádoucí důsledky jako změny syntézy jaterních proteinů a jejich metabolismu. Naopak transdermálně podávané estrogény nabízejí lepší mechanismu dodání léku tím, že transportují estrogen přímo do systémového oběhu a obcházením střevní stěny a metabolismu prvního průchodu játry, čímž se dosahuje hladin estradiolu a estronu, které se značně blíží hladinám u premenopauzálních žen.

Po systémové absorpci se transdermálně podaný estradiol metabolizuje stejným způsobem jako endogenní hormon. Estradiol se primárně metabolizuje v játrech na estron, později pak na estriol, epioestriol a katecholestrogény, které se potom konjugují na sulfáty a glukuronidy. Metabolismus zapojuje četné CYP izoenzymy, predominantně je však zprostředkován CYP3A4. Estriol je glukuronidován prostřednictvím UGT1A1. Metabolity estradiolu podléhají enterohepatálnímu metabolismu. Eliminace

Exkrece probíhá hlavně močí (ve formě konjugovaných metabolitů). Pouze malé množství se vylučuje stolicí. Po ukončení léčby se koncentrace estradiolu a v moči konjugovaného estradiolu vrací k výchozím hodnotám asi za 76 hodin.

Linearita/nelinearita

Během první hodiny po aplikaci gelu (mezi 2 až 12 hodinami) dosahují hladiny estradiolu hodnot přímo úměrných výši dávky. Po opakovaných dávkách vykazují hladiny estradiolu na dávce závislé, ale méně než dávce úměrné zvýšení hodnot C_{max} a $AUC_{(0-24h)}$: V zaznamenané studii byly hlášeny průměrné sérové hladiny estradiolu po 11 až 13 dnech v rozmezí $68,1 \pm 27,4$ pg/ml (při denní dávce obsahující 1,5 g estradiolu) až $102,9 \pm 39,9$ pg/ml (pro denní dávku obsahující 3 mg estradiolu). Údaje o účinku estradiolu u žen nad 65 let věku jsou omezené (viz bod 4.1 Terapeutické indikace).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou k dispozici žádné relevantní informace, které by již nebyly obsaženy v tomto souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Ethanol 96% (V/V)

Karbomer

Trolamin

Čištěná voda

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Vícedávkový zásobník s dávkovací pumpičkou sestávající z polypropylenové (PP) lahvičky s vakem z polyethylenu nízké hustoty (LDPE) a polypropylenové (PP) odměrky.

Jedna lahvička obsahuje 80 g transdermálního gelu a každá dávka (stlačení pumpičky) dodává 1,25 g transdermálního gelu (0,75 mg estradiolu v jedné dávce). Lahvička obsahuje přibližně 60 dávek.

Velikost balení:

1 x 80 g 2 x 80 g 3 x 80 g

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
3, rue du Bourg l'Abbé
75003 Paříž
Francie

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

56/189/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 4. 2020

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 12. 2023