

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Estradiol Besins 0,75 mg/dávka transdermálny gél

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každým stlačením sa uvoľní dávka 1,25 g, ktorá obsahuje 0,75 mg estradiolu vo forme hemihydrátu estradiolu.

Každý gram transdermálneho gélu obsahuje 0,60 mg estradiolu vo forme hemihydrátu estradiolu.

Pomocná látka so známym účinkom: etanol. Každá 1,25 g dávka obsahuje 500 mg etanolu (alkoholu), čo zodpovedá 400 mg/g (40 % m/m).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Transdermálny gél.

Priehľadný alebo mierne opalizujúci gél.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Estradiol Besins je indikovaný ženám po menopauze na:

- Hormonálnu substitučnú liečbu (HSL) pri symptómoch nedostatku estrogénu u žien najmenej 6 mesiacov od poslednej menštruácie.
- Prevenciu osteoporózy u žien po menopauze s vysokým rizikom budúcich zlomenín, ktoré netolerujú iné lieky schválené na prevenciu osteoporózy alebo, pre ktoré sú tieto lieky kontraindikované (pozri tiež časť 4.4).

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Estradiol Besins je liek obsahujúci iba estrogén. Je to gél na transdermálne použitie.

Postmenopauzálne príznaky:

Každá odmeraná dávka (každé stlačenie dávkovača) z dávkovača poskytne dávku 1,25 g Estradiolu Besins (0,75 mg estradiolu).

Zvyčajná začiatočná dávka je jedna dávka (1,25 g gélu, ktorý obsahuje 0,75 mg estradiolu) denne, ale zvolená dávka na začiatku liečby môže záležať od závažnosti príznakov. U väčšiny žien sa po tejto dávke účinne zmiernia menopauzálne príznaky. Podľa individuálnej klinickej odpovede je možné dávkovanie upraviť po 2 až 3 cykloch.

Na začatie a pokračovanie liečby postmenopauzálnych príznakov sa má používať najnižšia účinná dávka po čo najkratšiu dobu (pozri tiež časť 4.4). Najnižšia dostupná dávka Estradiolu Besins je jedna dávka (1,25 g gélu obsahujúceho 0,75 mg estradiolu).

Prevencia osteoporózy:

Najnižšia dávka Estradiolu Besins je jedna dávka (1,25 g gélu, ktorý obsahuje 0,75 mg estradiolu). Najnižšia účinná dávka na prevenciu osteoporózy nie je známa.

Ženy bez maternice:

Estradiol Besins sa má podávať na dennej báze bez prerušenia. Ak predtým nebola diagnostikovaná endometrióza, neodporúča sa ženám po hysterektómii pridávať gestagén.

Ženy s maternicou:

Na liečbu postmenopauzálnych príznakov sa má minimálna účinná dávka 1,25 gélu denne (0,75 mg estradiolu) zvyčajne podávať počas 21 dní (3 týždne) v mesiaci, po ktorých nasleduje 7-dňové (1 týždeň) obdobie bez liečby.

U žien s neporušenou maternicou je potrebné kombinovať Estradiol Besins s primeranou dávkou gestagénu počas dostatočného trvania liečby; najmenej 12-14 po sebe nasledujúcich dní v mesiaci / 28-dňový cyklus, aby sa zabránilo estrogénom stimulovanej hyperplázii a karcinómu endometria (pozri časť 4.4, Hyperplázia a karcinóm endometria). Odporúčajú sa iba gestagény schválené ako doplnok k liečbe estrogénom.

U žien, ktoré prechádzajú z kontinuálnej kombinovanej estrogén-gestagénovej HSL, sa liečba Estradiolom Besins môže začať v ktorýkoľvek deň cyklu.

U žien s maternicou, ktoré prechádzajú z inej cyklickej alebo kontinuálnej sekvenčnej HSL, sa má sekvenčná liečba ukončiť pred začiatkom liečby Estradiolom Besins.

Spôsob podávania

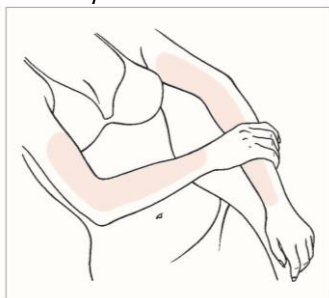
Pred použitím je potrebné nové balenie s dávkovačom napumpovať: Prvá dávka gélu sa má zlikvidovať. Gél si má aplikovať pacientka sama, nemá ho aplikovať nikto iný. Jednu hodinu po aplikácii nemá prísť ošetrovaná koža do kontaktu s inými dospelými a deťmi.

Správna dávka gélu sa má aplikovať na čisté, suché a neporušené miesta kože.

Tenú vrstvu gélu naneste na vnútornú a vonkajšiu stranu celej ruky, od zápästia po rameno alebo na najväčšiu možnú plochu neporušenej kože. Miesto aplikácie by malo byť čo najväčšie (pozri obrázok 1).

Spravidla by sa obsah jedného stlačenia dávkovača mal aplikovať na ruku a/alebo rameno (a/alebo vnútornú časť stehna).

Oblasti použitia:



Ruky od zápästia po rameno



Vnútorná strana stehien

Pred zahalením kože odevom sa musí Estradiol Besins nechať 5 minút zaschnúť.

Pacientky majú byť informované, že deti nesmú prísť do kontaktu s oblasťou tela, na ktorú bol aplikovaný Estradiol Besins (pozri časť 4.4).

Estradiol Besins **SA NESMIE** nanášať na prsníky alebo do blízkosti prsníkov, alebo do pošvy.

Pacientka má byť poučená, aby si po aplikácii gélu dôkladne umyla ruky mydlom a vodou. Najmenej jednu hodinu po aplikácii Estradiolu Besins sa nemá ošetrovaná koža umývať a nemá prísť do kontaktu s inými výrobkami na kožu. Sekundárna expozícia estradiolu môže potenciálne nastať v dôsledku pasívneho prenosu po kontakte koža na kožu.

Ak pacientka zabudne použiť dávku a do ďalšej dávky zostáva viac ako 12 hodín, má sa podať vynechaná dávka a na ďalší deň sa má pokračovať v normálnom dávkovaní. Ak do ďalšej dávky zostáva menej ako

12 hodín, je najlepšie počkať a ďalšiu dávku aplikovať ako obvyčajne.

Pacientky treba poučiť, aby neaplikovali dve dávky v rovnakom čase.

Vynechanie dávky môže zvýšiť pravdepodobnosť medzimenštruačného krvácania a špinenia.

Pacientka má byť upozornená na to, že ak sa náhodne dotkne inej osoby ošetrovanou časťou kože, ktorá nebola umytá alebo nie je zakrytá odevom, táto osoba si má čo najskôr umyť miesto kontaktu kože mydlom a vodou.

Pediatrická populácia

Použitie Estradiolu Besins sa netýka pediatrickej populácie.

4.3 Kontraindikácie

- Známa precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Diagnostikovaný, prekonaný alebo suspektný nádor prsníka;
- Diagnostikované alebo suspektné maligne nádory závislé od estrogénu (napr. rakovina endometria);
- Nediagnostikované krvácanie z genitálií;
- Neliečená hyperplázia endometria;
- Predchádzajúca alebo súčasná venózna tromboembólia (napr. hlboká venózna trombóza, pľúcna embólia);
- Diagnostikované trombofilné poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo nedostatok antitrombínu, pozri časť 4.4);
- Aktívne alebo nedávne arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angína, infarkt myokardu, mozgová príhoda);
- Akútne ochorenie pečene alebo anamnéza ochorenia pečene, pokiaľ sa funkčné pečeňové testy nevrátili k normálu;
- Porfýria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tento liek je určený len na vonkajšie použitie, a preto sa nemá prehĺtať.

Neaplikujte na poškodenú kožu.

- Na liečbu symptómov po menopauze sa má HSL začať iba pri symptómoch, ktoré nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch sa má dôkladne posúdiť riziko a prínos najmenej raz ročne a HSL má pokračovať iba dotedy, ak prínos preváži riziko.
- Dôkazy o rizikách spojených s HSL pri liečbe predčasnej menopauzy sú obmedzené. Vzhľadom na nízku úroveň absolútneho rizika u mladších žien však môže byť vyváženosť prínosov a rizík pre tieto ženy priaznivejšia ako u starších žien.

Lekárske vyšetrenie a následné opatrenia:

Pred začiatkom alebo opätovným začiatkom HSL sa má vykonať kompletná osobná a rodinná anamnéza zdravotného stavu. Telesné vyšetrenie (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) sa má riadiť touto anamnézou a kontraindikáciami a upozorneniami pri používaní. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a charakter sa majú prispôsobiť konkrétnej žene. Ženy majú byť poučené o tom, aké zmeny vo svojich prsníkoch majú hlásiť svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri ďalej „Rakovina prsníka“). Vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích metód, napr. mamografia, sa majú vykonať podľa v súčasnosti akceptovaných skríningových postupov, upravených podľa klinických potrieb každej ženy.

Stavy, ktoré vyžadujú dohľad:

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

- Leiomyóm (fibroid maternice) alebo endometrióza;
- Rizikové faktory pre tromboembolické poruchy (pozri ďalej);

- Rizikové faktory pre nádory závislé od estrogénov (napr. dedičnosť rakoviny prsníka 1. stupňa);
- Hypertenzia;
- Poruchy pečene (napr. hepatálny adenóm);
- Diabetes mellitus s postihnutím ciev alebo bez neho;
- Cholelitiáza;
- Migréna alebo (silná) bolesť hlavy;
- Systémový lupus erytematózus;
- Anamnéza hyperplázie endometria (pozri ďalej);
- Epilepsia;
- Astma;
- Otoskleróza

Dôvody na okamžité ukončenie liečby

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

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

Hyperplázia a rakovina endometria:

- U žien s neporušenou maternicou sa riziko hyperplázie a rakoviny endometria zvyšuje v prípade, ak sa estrogény podávajú samostatne počas dlhého obdobia. Hlásený nárast rizika rakoviny endometria medzi ženami, ktoré užívali len estrogény, sa líši v závislosti od dĺžky liečby a dávky estrogénov od 2 do 12-násobne väčšieho rizika v porovnaní so ženami, ktoré ich neužívali. Po ukončení liečby môže pretrvávajúť zvýšené riziko ešte najmenej 10 rokov. Dávka je jedno stlačenie (1,25 g transdermálneho gélu s obsahom 0,75 mg estradiolu) jedenkrát denne.
- Cyklické pridávanie gestagénu najmenej 12 až 14 dní mesačne u žien, ktoré nepodstúpili hysterektómiu, bráni nadmernému riziku spojenému s HSL obsahujúcej iba estrogén.
- Endometriálna bezpečnosť pridaných gestagénu nebola preukázaná.
- Počas prvých mesiacov liečby sa môže objaviť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Ak sa objaví medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie po určitom čase liečby alebo pretrváva po ukončení liečby, príčina sa má vyšetriť, čo môže zahŕňať biopsiu endometria, aby sa vylúčilo malígne ochorenie endometria.
- Neoponovaná stimulácia estrogénom môže viesť k premalígnej alebo malígnej transformácii v reziduálnych ložiskách endometriózy. Preto u žien, ktoré podstúpili hysterektómiu z dôvodu endometriózy a je známe, že majú zvyškové ložiská endometriózy, sa má zvážiť prídanie gestagénu k estrogénovej substitučnej liečbe.

Rakovina prsníka:

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

Kombinovaná liečba estrogénom-gestagénom

Randomizované, placebo kontrolované skúšanie *Women's Health Initiative (WHI)* a meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií zhodne vedú k zisteniu zvýšeného rizika rakoviny prsníka u žien užívajúcich kombinovanú HSL estrogén-gestagén, ktoré sa prejaví asi po 3 (1 – 4) rokoch (pozri časť 4.8).

HSL obsahujúca len estrogény

Štúdia WHI nezistila žiadne zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien po hysterektómii, ktoré používajú len estrogénovú HSL. V pozorovacích štúdiách sa väčšinou hlásilo malé zvýšenie rizika diagnostikovanej rakoviny prsníka, ktoré je nižšie ako riziko, ktoré sa zistilo u žien užívajúcich kombinácie estrogén-gestagén (pozri časť 4.8).

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

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

Rakovina vaječníkov

Rakovina vaječníkov je omnoho zriedkavejšia ako rakovina prsníka. Epidemiologické dôkazy z veľkej metaanalýzy naznačujú mierne zvýšené riziko u žien používajúcich len estrogénovú alebo kombinovanú estrogénovú-gestagénovú hormonálnu substitučnú liečbu (HSL), ktoré sa prejaví do 5 rokov používania a po ukončení používania lieku sa časom znižuje.

Niektoré ďalšie štúdie, vrátane štúdie WHI, naznačujú, že používanie kombinovanej HSL môže súvisieť s podobným alebo mierne nižším rizikom (pozri časť 4.8).

Venózna tromboembólia:

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

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

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

Rovnako ako u všetkých pacientok po operácii, je potrebné zvážiť profylaktické opatrenia na predchádzanie VTE po chirurgickom zákroku. Ak po zvolenom chirurgickom zákroku nasleduje dlhodobá imobilizácia, odporúča sa dočasné prerušenie HSL 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba sa nemá opätovne začať dovtedy, kým žena nebude úplne mobilná.

U žien, ktoré nemajú VTE v osobnej anamnéze, ale u prvostupňového príbuzného, ktorý má v anamnéze trombózu v mladom veku, sa môže po dôkladnom poučení pacientky týkajúcom sa jej obmedzení navrhnúť skrining (skriningom sa identifikuje iba rozsah trombofilných porúch).

Ak sa zistí trombofilná porucha, ktorá segreguje s trombózou u členov rodiny alebo ak je porucha „závažná“ (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S alebo proteínu C, alebo kombinácia porúch), HSL je kontraindikovaná.

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

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

Ischemická choroba srdca (ICHS)

K dispozícii nie sú žiadne dôkazy z randomizovaných, kontrolovaných štúdií o ochrane pred infarktom myokardu u žien s existujúcim ICHS alebo bez neho, ktoré dostávali kombinovanú estrogénovú-gestagénovú alebo len estrogénovú HSL.

Kombinovaná estrogén-gestagénová liečba

Relatívne riziko ICHS počas používania kombinovanej estrogénovej-gestagénovej HSL je mierne zvýšené. Keďže základné, absolútne riziko ischemickej choroby výrazne závisí od veku, počet ďalších prípadov ICHS v dôsledku používania estrogénu a gestagénu je u zdravých žien blízko menopauzy veľmi nízky, ale bude sa s vyšším vekom zvyšovať.

Liečba len estrogénom

Údaje z randomizovaných, kontrolovaných štúdií nedokázali žiadne zvýšené riziko ICHS u žien po hysterektómii, ktoré užívali len estrogénovú liečbu.

Ischemická cievna mozgová príhoda

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

Potenciálny prenos estradiolu na deti

Estradiol Besins sa môže náhodne preniesť na deti z oblasti kože, na ktorú bol aplikovaný.

Po uvedení lieku na trh boli zaznamenané hlásenia o pučaní prsníkov a zväčšovaní prsných žliaz v prsníkoch u predpubertálnych žien, predčasnej puberty, gynekomastii a zväčšovaní prsných žliaz v prsníkoch u predpubertálnych mužov po neúmyselnej sekundárnej expozícii gélu s obsahom estradiolu. Vo väčšine prípadov sa stav vyriešil odstránením expozície estradiolu.

Pacientky treba poučiť:

- nedovoliť ostatným, najmä deťom, prísť do kontaktu s exponovanou oblasťou kože a v prípade potreby zakryť miesto aplikácie odevom. V prípade kontaktu je potrebné kožu dieťaťa čo najskôr umyť mydlom a vodou.
- poradiť sa s lekárom v prípade prejavov a symptómov (vývoj prsníkov alebo iné sexuálne zmeny) u dieťaťa, ktoré mohlo byť náhodne vystavené Estradiolu Besins.

Ďalšie stavy:

Estrogény môžu spôsobiť zadržiavanie tekutín, a preto je potrebné pacientky s poruchou funkcie srdca alebo obličiek pozorne sledovať.

Ženy so zistenou hypertriglyceridémiou sa majú počas estrogénovej liečby alebo počas HSL dôkladne sledovať, pretože v zriedkavých prípadoch dochádza k veľkému zvýšeniu triglyceridov v plazme, čo má za následok pankreatitídu, ako to bolo popísané pri liečbe estrogénom.

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

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroxín (*thyroid binding globulin, TBG*), spôsobujúceho zvýšenie cirkulujúcich hormónov štítnej žľazy merané ako bielkovina viažuca jód (*protein bound iodine, PBI*), hladiny T4 (merané na kolóne alebo rádioimunoanalýzou) alebo hladiny T3 (merané rádioimunoanalýzou). Vychytávanie T3 živicou je znížené odzrkadľujúc zvýšený TBG. Koncentrácie voľnej T4 a voľnej T3 sú nezmenené. Môžu byť zvýšené sérové hladiny ostatných viažucich proteínov, t. j. globulínu viažuceho kortikoidy (*corticoid binding globulin, CBG*), globulínu viažuceho pohlavné hormóny (*sex hormone-binding globulin, SHBG*) s následným zvýšením hladiny cirkulujúcich kortikosteroidov a pohlavných hormónov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Ďalšie plazmatické bielkoviny môžu byť zvýšené (angiotenzinogén/renín substrát, alfa-1-antitrypsín a ceruloplazmín).

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

Zvýšenia ALT:

Počas klinických štúdií s pacientkami liečenými kombinovaným liečebným režimom proti vírusu hepatitídy C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom a bez ribavirínu boli zvýšenia ALT vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) signifikantne častejšie u žien užívajúcich lieky s obsahom etinylestradiolu, ako je CHC. Okrem toho, sa aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvvirom/velpatasvirom/voxilaprevirom pozorovalo zvýšenie hodnôt ALT u žien užívajúcich lieky s obsahom etinylestradiolu, ako je CHC.

Ženy, ktoré užívali lieky obsahujúce iné estrogény ako etinylestradiol, napr. estradiol a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez neho, mali mieru zvýšenia hodnôt ALT podobnú tým ženám, ktoré nedostávali žiadne estrogény; avšak vzhľadom na obmedzený počet žien užívajúcich iné estrogény je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní s kombinovaným liečebným režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu, glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Pozri časť 4.5.

Prevenia:

Estradiol Besins obsahuje etanol, ktorý uľahčuje transdermálne podanie, a je horľavý. Pri podávaní lieku je potrebné vyhýbať sa zdrojom tepla/otvorenému ohňu, kým gél na pokožke nezaschne. Tento liek obsahuje 500 mg etanolu (alkohol) v každej 1,25 g dávke, čo zodpovedá 400 mg/g (40 % m/m). Môže vyvolať pocit pálenia na poškodenej koži.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus estrogénov sa môže zvýšiť súčasným užívaním látok, o ktorých je známe, že stimulujú enzýmy metabolizujúce lieky, najmä enzýmy cytochrómu P450, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a antiinfektíva (napr. rifampicín, rifabutin, nevirapín, efavirenz). Ritonavir a nelfinavir, hoci sú známe ako silné inhibítory, naopak vykazujú indukujúce vlastnosti, keď sú podávané súčasne so steroidnými hormónmi. Rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov.

Pri transdermálnom podaní sa eliminuje first-pass efekt (účinnok prvého prechodu pečeňou), a preto transdermálne aplikované estrogény môžu byť induktormi enzýmov menej ovplyvnené ako perorálne podávané hormóny.

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

Liečba povrchovo aktívnymi látkami (napr. laurylsulfátom sodným) alebo inými liečivami, ktoré menia štruktúru bariérovej funkcie, by mohla odstrániť väzbu liečiva na kožu a zmeniť jeho transdermálny prechod. Preto pacientky nemajú používať silné čistiace prostriedky a pracie prostriedky (napr. výrobky obsahujúce benzalkóniumchlorid alebo benzetóniumchlorid), výrobky na starostlivosť o pokožku (adstringenty s vysokým obsahom alkoholu, opaľovacie krémy) a keratolytiká (napr. kyselina salicylová, kyselina mliečna).

Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu akýchkoľvek liekov na kožu, ktoré menia tvorbu kože (napr. cytostatiká).

Účinok HSL s estrogénmi na iné lieky

Preukázalo sa, že hormonálna antikoncepcia s obsahom estrogénov výrazne znižuje plazmatické koncentrácie lamotrigínu pri súčasnom podávaní z dôvodu indukcie glukuronidácie lamotrigínu. Môže to obmedziť kontrolu záchvatov. Hoci potenciálna interakcia medzi hormonálnou substitučnou liečbou a lamotrigínom nebola preskúmaná, očakáva sa, že existuje podobná interakcia, ktorá môže viesť k obmedzeniu kontroly záchvatov u žien používajúcich oba lieky súčasne.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických štúdií s pacientkami liečenými kombinovaným liečebným režimom proti vírusu hepatitídy C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom a bez ribavirínu, boli zvýšenia ALT vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) signifikantne častejšie u žien užívajúcich lieky s obsahom etinylestradiolu, ako je CHC.

Ženy, ktoré užívali lieky obsahujúce iné estrogény ako etinylestradiol, napr. estradiol a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez neho, mali rýchlosť zvýšenia hodnôt ALT podobnú tým ženám, ktoré nedostávali žiadne estrogény; avšak vzhľadom na obmedzený počet žien užívajúcich tieto iné estrogény je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní s kombinovaným liečebným režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu, glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.4).

Pri transdermálnom podaní sa zabráni efektu prvého prechodu pečeňou, a preto môže byť transdermálne podávaná estrogénová (a gestagénová) HSL menej ovplyvnená induktormi enzýmov ako perorálne hormóny.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Estradiol Besins nie je indikovaný počas gravidity. Ak počas liečby týmto liekom dôjde k otehotneniu alebo existuje na tehotenstvo podozrenie, liečba Estradiolom Besins sa musí okamžite ukončiť.

Liečba estrogénmi nie je indikovaná pri hrozbe potratu a obmedzení dojčenia.

Výsledky väčšiny doterajších epidemiologických štúdií popisujúcich neúmyselnú expozíciu plodu estrogénom nedokázali ich teratogénny ani embryotoxický účinok.

Dojčenie

Estradiol Besins nie je indikovaný v období laktácie.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Estradiolu Besins a jeho vplyve na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Estradiol Besins nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce účinky sú zvyčajne mierne a zriedka si vyžadujú ukončenie liečby. Nežiaduce účinky, ak sa vyskytnú, sa zvyčajne objavujú počas prvých mesiacov liečby.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky pozorované pri používaní HSL v menopauze:

Nežiaduce reakcie (NÚ) boli zoradené do kategórií ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Termín MedDRA	Nežiaduce účinky			
Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
Poruchy metabolizmu a výživy			Intolerancia glukózy	
Psychické poruchy		Depresia, zmeny nálady	Zmena libida	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Vertigo, migréna	Zhoršenie epilepsie	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea, bolesť brucha	Flatulencia, vracanie		
Poruchy oka				Neznášanlivosť kontaktných šošoviek
Poruchy ciev		Venózne tromboembolické ochorenie	Arteriálna hypertenzia	
Poruchy pečene a žlčových ciest			Abnormality pečeňových testov, cholestáza a žltáčka	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus	Sfarbenie kože, akné	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Bolesť kostí	

Termín MedDRA	Nežiaduce účinky			
Trieda orgánových systémov	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Opuch/bolesť prsníkov, zväčšenie prsníkov, dysmenorea, menoragia, metroragia, leukoreický výtok, hyperplázia endometria	Nezhubný nádor prsníka, zvýšené množstvo fibroidov maternice, leiomyóm, vaginitída/vaginálna kandidóza		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Zmena telesnej hmotnosti (zvýšenie alebo zníženie), zadržiavanie vody s periférnym edémom	Asténia	Anafylaktická reakcia (u žien s anamnézou alergickej reakcie v minulosti)	

Ďalšie nežiaduce účinky boli hlásené v súvislosti s estrogénovou/gestagénovou liečbou:

- Ochorenie žľazy.
- Poruchy kože a podkožia: chloazma, multiformný erytém, vaskulárna purpura.
- Pravdepodobná demencia vo veku nad 65 rokov (pozri časť 4.4).

Riziko rakoviny prsníka

- Až 2-násobne vyššie riziko diagnostikovania rakoviny prsníka je hlásené u žien používajúcich kombinovanú estrogénovú-gestagénovú liečbu dlhšie ako 5 rokov.
- Zvýšené riziko u žien užívajúcich len estrogénovú liečbu je nižšie, ako riziko u žien užívajúcich kombinácie estrogénu-gestagénu.
- Miera rizika závisí od dĺžky používania (pozri časť 4.4).

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

Najväčšia meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií - Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m²)

Vek pri začatí HSL (roky)	Výskyt na 1000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 5 rokov (50 – 54 rokov)* 2	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1000 žien užívajúcich HSL po 5 rokoch
HSL obsahujúca len estrogény			
50	13,3	1,2	2,7
Liečba kombináciou estrogén-gestagén			
50	13,3	1,6	8,0
*2 Odvodené z východiskovej miery výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m ²)			
Poznámka: Vzhľadom na to, že sa východisková incidencia rakoviny prsníka v jednotlivých krajinách EÚ líši, úmerne sa zmení aj počet ďalších prípadov rakoviny prsníka.			

Odhadované ďalšie riziko rakoviny prsníka po 10 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m²)

Vek pri začatí HSL (roky)	Výskyt na 1 000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 10 rokov (50 – 59 rokov)*	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1000 žien užívajúcich HSL po 10 rokoch
HSL obsahujúca len estrogény			
50	26,6	1,3	7,1
Liečba kombináciou estrogén-gestagén			
50	26,6	1,8	20,8
*Odvodené z východiskovej miery výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m ²)			
Poznámka: Vzhľadom na to, že sa východisková incidencia rakoviny prsníka v jednotlivých krajinách EÚ líši, proporcionálne sa zmení aj počet ďalších prípadov rakoviny prsníka.			

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

Vekové rozmedzie (roky)	Incidenca na 1000 žien v skupine s placebom počas 5 rokov	Pomer rizika a IS 95 %	Ďalšie prípady na 1000 žien užívajúcich HSL počas 5 rokov (IS 95 %)
CEE len estrogény			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* ³
CEE+MPA estrogén-gestagén[‡]			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
* ³ WHI štúdia so ženami bez maternice, ktoré nevykazovali zvýšené riziko rakoviny prsníka. ‡ Keď bola analýza obmedzená na ženy, ktoré neužívali HSL pred štúdiou, počas prvých 5 rokov nebolo zjavné žiadne zvýšené riziko: po 5 rokoch bolo riziko vyššie ako u žien, ktoré nepoužívali HSL.			

Riziko rakoviny endometriaŽeny s maternicou po menopauze

Riziko rakoviny endometria je asi u 5 z každých 1000 žien s maternicou, ktoré nepoužívajú HSL.

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

V závislosti od dĺžky používania samotných estrogénov a dávky estrogénov, nárast rizika rakoviny endometria sa v epidemiologických štúdiách líšil v rozmedzí od 5 do 55 ďalších prípadov diagnostikovaných u každých 1000 žien vo veku 50 až 65 rokov.

Pridanie gestagénu k len estrogénovej liečbe počas najmenej 12 dní cyklu môže zabrániť tomuto zvýšenému riziku.

V štúdií Million Women Study používanie kombinovanej (sekvenčnej alebo kontinuálnej) HSL počas piatich rokov, nezvýšilo riziko rakoviny endometria (RR 1,0 [0,8-1,2]).

Rakovina vaječníkov

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

Metaanalýza z 52 epidemiologických štúdií odhalila zvýšené riziko rakoviny vaječníkov u žien, ktoré v súčasnosti používajú HSL, v porovnaní so ženami, ktoré HSL nikdy nepoužívali (RR 1,43; 95 % IS 1,31 až 1,56). U žien vo veku od 50 do 54 rokov, ktoré 5 rokov používajú HSL, pripadá na 2000 žien približne jeden prípad navyše. Približne u dvoch žien z 2000 vo veku 50 až 54 rokov, ktoré nepoužívajú HSL, bude v priebehu piatich rokov diagnostikovaná rakovina vaječníkov.

Riziko venóznej tromboembólie

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

Štúdie WHI – Dodatočné riziko vzniku VTE po 5 rokoch užívania

Vekové rozmedzie (roky)	Výskyt na 1000 žien v skupine s placebom počas 5 rokov	Pomer rizika a IS 95 %	Ďalšie prípady na 1000 žien užívajúcich HSL
Len estrogény perorálne^{*4}			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Kombinácia estrogén-gestagén perorálne			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
^{*4} Štúdia so ženami bez matrice			

Riziko ischemickej choroby srdca

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

Riziko ischemickej cievnnej mozgovej príhody

Používanie len estrogénovej a estrogénovej-gestagénovej liečby je spojené s až 1,5-násobne zvýšeným relatívnym rizikom ischemickej cievnnej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej cievnnej mozgovej príhody počas používania HSL zvýšené nie je.

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

Kombinované všetky WHI štúdie – Dodatočné riziko ischemickej cievnnej mozgovej príhody^{*5} po 5 rokoch užívania

Vekové rozmedzie (roky)	Výskyt na 1000 žien v skupine s placebom počas 5 rokov	Pomer rizika a 95 % IS	Ďalšie prípady na 1000 žien užívajúcich HSL počas 5 rokov
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
^{*5} Žiadna diferenciácia medzi ischemickou a hemoragickou cievnou mozgovou príhodou vykonaná nebola			

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Bolesť v prsníkoch alebo nadmerná tvorba cervikálneho hlienu môže naznačovať veľmi vysokú dávku, ale akútne predávkovanie nebolo hlásené a pravdepodobne nebude problémom. Predávkovanie estrogénmi môže spôsobiť nauzeu a môže sa objaviť krvácanie z vysadenia. Neexistujú žiadne špecifické antidotá a liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému - Prirodzené a semisyntetické estrogény, samotné, ATC kód: G03CA03.

Aktívna zložka 17 β -estradiol, je chemicky a biologicky identická s endogénnym ľudským estradiolom. Nahrádza stratu produkcie estrogénu u žien v menopauze a zmiernuje prejavy menopauzy. Estrogény zabráňujú úbytku kostnej hmoty u žien po menopauze alebo ovarektómii.

Mechanizmus účinku

Estradiol Besins patrí do skupiny prirodzených, fyziologických estrogénov. Účinná látka je chemicky a biologicky identická s endogénnym, ľudským estradiolom. Umožňuje systémové podávanie 17 β -estradiolu aplikáciou na neporušenú kožu. Nahrádza stratu produkcie estrogénu u žien v menopauze alebo ovariektómii a zmiernuje symptómy menopauzy. Estrogény bránia úbytku kostnej hmoty po menopauze alebo po ovariektómii.

Estrogény tvoria so špecifickým receptorom komplex, ktorý primárne stimuluje syntézu DNA a proteínov na intracelulárnej úrovni; uplatňujú svoje metabolické účinky na „cieľové“ orgány. Najaktívnejším estrogénom na úrovni receptora je estradiol, ktorý produkujú prevažne folikuly ovárií od prvej menštruácie po menopauzu. Estradiol Besins bude mať preto estrogénny účinok na hlavné „cieľové“ orgány - nielen na vaječníky, endometrium a prsníky, ale aj na hypotalamus, hypofýzu, vagínu, uretru a pečeň – podobný účinkom, aké sa zvyčajne pozorujú vo folikulárnej fáze.

Transdermálnym podávaním Estradiolu Besins sa obchádza first-pass efekt, ktorý je zodpovedný za zvýšenie syntézu angiotenzinogénu, lipoproteínov VLDL (triglyceridy) a niektorých koagulačných faktorov.

Informácie o klinickom skúšaní

Zmiernenie symptómov menopauzy:

Zmiernenie symptómov menopauzy sa dosiahlo v priebehu niekoľkých prvých týždňov liečby.

Profil krvácania z vysadenia alebo rýchlosť amenorey závisí od individuálneho dávkovacieho režimu estrogénu-gestagénu.

Prevenia osteoporózy:

Nedostatok estrogénu pri menopauze je spojený so zvyšujúcou sa látkovou výmenou kostného tkaniva a úbytkom kostnej hmoty.

Účinok estrogénov na hustotu kostných minerálov závisí od dávky. Zdá sa, že ochrana je účinná, pokiaľ pokračuje liečba. Po ukončení HSL kostná hmota ubúda podobnou rýchlosťou ako u neliečených žien.

Dôkazy zo štúdie WHI a metaanalýz ukazujú, že súčasné používanie HSL v monoterapii alebo v kombinácii s gestagénom - podávané prevažne zdravým ženám - znižuje riziko zlomenín bedrových kĺbov, stavcov a iných osteoporotických zlomenín. HSL môže zabrániť aj riziku zlomenín u žien s nízkou hustotou kostí a/alebo so zistenou osteoporózou, ale dôkazy o tom sú obmedzené.

Po 2 rokoch liečby s 2,5 g Estradiolu Besins (2 stlačenia denne) bolo zvýšenie kostnej hustoty driekovej chrbtice (*bone mineral density, BMD*) medzi $1,2 \pm 0,5$ % a $5,6 \pm 2,9$ % (priemer $\pm$ SD). Po troch rokoch liečby s 2,5 g Estradiolu Besins bol nárast kostnej hustoty driekovej chrbtice (BMD) medzi $1,2 \pm 0,9$ %/rok a $4,7 \pm 3,2$ %. Táto zmena BMD bola podobná ako pri perorálnych, konjugovaných konských estrogénoch (CEE) pri dennej dávke 0,625 mg/deň. Percentuálny podiel žien, ktoré si udržali alebo získali BMD v driekovej zóne počas liečby, bol 90 %.

Estradiol Besins mal tiež vplyv na BMD bedrového kĺbu. Významná strata $1,3 \pm 0,3$ % /rok sa pozorovala pri proximálnom femure v kontrolnej skupine s estriolom, zatiaľ čo skupine s Estradiolom Besins sa nepozorovala žiadna významná zmena. Rozdiel medzi oboma skupinami bol významný ($P < 0,05$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetické štúdie naznačujú, že pri lokálnej aplikácii na veľkú plochu kože v prchavom rozpúšťadle sa približne 10 % estradiolu perkutánne vstrebáva do cievného systému, bez ohľadu na vek pacientky.

Denná aplikácia 2,5 g alebo 5 g Estradiolu Besins na plochu povrchu najmenej 750 cm² má za následok približne po 3 - 5 dňoch postupné zvyšovanie hladín estrogénov v krvi v rovnovážnom stave a dodáva cirkulujúce hladiny estradiolu a ekvivalentu estrónu v absolútnych koncentráciách a v ich zodpovedajúcom pomere k pomerom získaným počas skorej-strednej folikulárnej fázy menštruačného cyklu.

Estradiol Besins sa podával 17 ženám po menopauze jedenkrát denne na povrch zadnej časti jednej ruky od zápästia po rameno počas 14 po sebe nasledujúcich dní.

Maximálne sérové koncentrácie ($C_{\max}$) estradiolu a estrónu na 12. deň boli 117 pg/ml a 128 pg/ml

v uvedenom poradí.

Dávkovo spriemerované sérové koncentrácie estradiolu a estrónu (C_{priemer}) počas 24 hodín po podaní 2,5 g Estradiolu Besins na 12. deň boli 76,8 pg/ml a 95,7 pg/ml, v uvedenom poradí.

Na 11. – 13. deň boli získané dve hodnoty C_{min} (minimálna plazmatická koncentrácia): C_{min} A bola pozorovaná absolútna minimálna koncentrácia počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu a C_{min} B bola 24-hodinová minimálna hodnota po podaní dávky. Hodnoty C_{min} A na 12. deň po podaní 2,5 g estrogelu pre estradiol a estrón boli 42,1 pg/ml a 69,2 pg/ml, v uvedenom poradí. Hodnoty C_{min} B pre estradiol a estrón boli 68,8 a 90,2 pg/ml.

Transdermálnou absorpciou estrogénov sa obchádza first-pass efekt. Zdá sa, že výsledkom sú stabilnejšie hladiny sérového estradiolu bez suprafyziologických koncentrácií v pečeni. Vyhýbaním sa first-pass metabolizmu môže mať transdermálna hormonálna liečba menej výrazné účinky na syntézu pečenných bielkovín, ako sú zápalové markery, markery koagulácie a fibrinolýzy, triglyceridy a proteíny viažuce steroidy, zatiaľ čo perorálna hormonálna liečba má výraznejšie hyperkoagulačné účinky a zvyšuje sa syntéza C-reaktívneho proteínu a fibrinolytických markerov.

Distribúcia

Estradiol sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG) a v menšej miere na albumín. Len asi 2 % sú voľné a biologicky aktívne. Distribúcia neviazaného estradiolu v tkanive je rýchla a rozsiahla.

Metabolizmus

Perorálne podávané estrogény podliehajú značnému gastrointestinálnemu a first-pass pečennému metabolizmu, čo vedie k nepriaznivým následkom, ako sú zmeny v syntéze a metabolizme pečenných bielkovín. Naproti tomu transdermálne estrogény ponúkajú lepší spôsob dodávania liečiva transportom estrogénu priamo do veľkého krvného obehu, obchádzajúc črevnú stenu a first-pass pečenný metabolizmus, čo má za následok hladiny estradiolu a estrónu veľmi podobné hladinám žien pred menopauzou.

Po systémovom vstrebaní sa transdermálne aplikovaný estradiol metabolizuje rovnakým spôsobom ako endogénny hormón. Estradiol sa metabolizuje primárne v pečeni na estrón, potom na estriol, epiestriol a katecholestrogény, ktoré sa potom konjugujú so sulfátmi a glukuronidmi. Metabolizmus zahŕňa viac izoenzýmov CYP, ale sprostredkovaný je hlavne CYP3A4. Estriol je glukuronidovaný pomocou UGT1A1. Metabolity estradiolu podliehajú enterohepatickej cirkulácii.

Eliminácia

Vylučuje sa hlavne močom (vo forme konjugovaných metabolitov). Do stolice sa vylučuje iba malé množstvo.

Po ukončení liečby sa koncentrácie estradiolu a močom konjugovaného estradiolu vrátia na pôvodnú hodnotu približne za 76 hodín.

Linearita/nelinearita

Počas prvých hodín po aplikácii gélu (medzi 2 a 12 hodinami) hladiny estradiolu dosahujú hodnoty priamo úmerné veľkosti dávky. Po viacnásobných dávkach vykazujú hladiny estradiolu zvýšenie v závislosti od dávky, ale nižšie ako úmerné dávke (C_{max}) a AUC ($_{(0-24h)}$): V publikovanej štúdii boli hlásené priemerné hladiny estradiolu v sére po 11-13 dňoch v rozmedzí $68,1 \pm 27,4$ pg/ml (pre dennú dávku obsahujúcu 1,5 mg estradiolu) a $102,9 \pm 39,9$ pg/ml (pre dennú dávku obsahujúcu 3 mg estradiolu). K dispozícii sú obmedzené údaje o účinkoch estradiolu u žien vo veku nad 65 rokov (pozri časť 4.1; Indikácie).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

K informáciám, ktoré už sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku, neexistujú žiadne ďalšie relevantné informácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

etanol 96%

karbomér
trolamín
čistená voda

6.2 Inkompatability

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Viacdávková nádoba s dávkovačom, ktorá pozostáva z polypropylénovej (PP) fľaše zabalenej vo vrecku z polyetylénu s nízkou hustotou (LDPE) a dávkovacím ventilom z polypropylénu (PP).

Každá fľaša obsahuje 80 g transdermálneho gélu a každá dávka (stlačenie pumpy) dodáva 1,25 g transdermálneho gélu (0,75 mg estradiolu jedným stlačením). V jednej fľaši je približne 60 dávok.

Veľkosti balenia: 1 x 80 g, 2 x 80 g, 3 x 80 g.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

LABORATOIRES BESINS INTERNATIONAL S.A.S.
3 rue du Bourg L'Abbé
75003 Paríž
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0042/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4.marec 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12.november 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026