

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oestrogel 0,6 mg/g gel

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram gelu obsahuje estradiolum (jako estradiolum hemihydricum) 0,6 mg. Jedna náplň dávkovače obsahuje 2,5 g gelu, což odpovídá estradiolum 1,5 mg.

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

Gel

Bezbarvý průsvitný gel s charakteristickou lihovou vůní.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

- Substituční terapie při nedostatku estrogenů a s tím spojených projevů, zejména po přirozené nebo uměle vyvolané menopauze, jako jsou např. vazomotorické příznaky (návaly horka, noční pocení), trofické poruchy pohlavních orgánů (vulvovaginální atrofie, dyspareunie, inkontinence moči) a psychologických projevech (poruchy spánku, astenie apod.).
- Prevence osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem budoucích fraktur, které netolerují nebo mají kontraindikovánu jinou preventivní léčbu osteoporózy.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

4.2. Dávkování a způsob podání

Transdermální aplikace

Jedna náplň dávkovače obsahuje 2,5 g gelu, což odpovídá 1,5 mg estradiolu.

Průměrná dávka je jedna náplň dávkovače denně; aplikuje se po dobu 24 až 28 dnů v měsíci. V případě potřeby může být dávka upravena po dvou až třech cyklech v závislosti na klinických projevech.

Úprava dávkování může znamenat:

- snížení dávky v případě příznaků při nadbytku estrogenu, jakými jsou napětí v prsech, otok v oblasti břicha a pánve, úzkost, nervozita nebo agresivita;

- zvýšení dávky při přítomnosti projevů nedostatku estrogenu, jakými jsou přetrvávající návaly horka, suchost sliznice pochvy, bolesti hlavy, poruchy spánku, únava nebo sklon k depresi.

Po ukončení každého cyklu léčby se může objevit krvácení z vysazení.

- gel se aplikuje na čistou kůži, přednostně po umytí, ráno nebo večer, v oblasti břicha, stehen, ramen, či paží. Gel se neaplikuje přímo na sliznice. **Oestrogel se nesmí aplikovat na prsy.** Ve vnějším obalu je přiložena plastová špachtle. Špachtle umožňuje z tuby podat dávku 2,5 g, nebo poloviční dávku 1,25 g. Hrdlo tuby se umístí na středovou část špachtle. Poté se stisknutím tuby do rýhy ve špachtli vytlačí předepsané množství gelu po rysku 1,25 g nebo 2,5 g. Po každém použití je nutno špachtli opláchnout studenou vodou. Gel není třeba vmasírovat do kůže, ale doporučuje se nechat jej před oblečením 2 minuty zaschnout. Gel nezpůsobuje skvrny.

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

K zahajovací a udržovací léčbě postmenopauzálních symptomů je třeba použít nejnižší účinnou dávku po nejkratší možné dobu.

U žen s intaktním uterem je doporučena adjuvantní léčba progestageny, a to nejméně po dobu 12 dnů léčby během každého cyklu, aby se předešlo hyperplazii endometria.

U pacientek po hysterektomii se přidání progestagenu nedoporučuje, s výjimkou dříve diagnostikované endometriózy.

4.3. Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- známý, v minulosti prodělaný nebo suspektní karcinom prsu
- maligní estrogeno-dependentní onemocnění (karcinom endometria)
- neobjasněné krvácení z rodidel
- neléčená hyperplazie endometria
- současná nebo v minulosti prodělaná idiopatická venózní tromboembolická nemoc (hluboká žilní trombóza, plicní embolie) nebo aktivní tromboflebitida
- aktivní nebo nedávná arteriální tromboembolická příhoda (zejména koronární nebo cévní mozková příhoda, angina pectoris)
- akutní jaterní onemocnění nebo onemocnění jater v anamnéze, pokud jaterní testy neklesají k normálním hodnotám
- porfýrie

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

K léčbě postmenopauzálních symptomů má být hormonální substituční léčba nasazována pouze tehdy, mají-li tyto symptomy negativní dopad na kvalitu života pacientky. Ve všech případech je třeba pečlivě zhodnotit přínosy a rizika léčby nejméně jedenkrát za rok. Hormonální substituční léčba pak může pokračovat jen tehdy, je-li přínos vyšší než riziko.

Před zahájením léčby estrogeny je třeba odebrat úplnou osobní a rodinnou anamnézu, podle níž se pak provádí fyzikální vyšetření (včetně pánve a prsů). Pravidelně v průběhu léčby je třeba provádět periodická lékařská vyšetření (včetně mamografie), jejichž povaha a frekvence je individuálně přizpůsobena pacientce. Ženy musí být poučeny, že jakékoli změny prsů mají sdělit svému lékaři.

Stavy, které vyžadují dohled

Pokud jsou přítomny některé z níže uvedených stavů nebo se tyto vyskytly v minulosti nebo došlo k jejich zhoršení těhotenstvím či v průběhu dřívější hormonální léčby, pacientku je nutné pečlivě sledovat. Je třeba mít na paměti, že se tyto stavy mohou vrátit nebo zhoršit během léčby přípravkem OESTROGEL, zejména:

- Leiomyom (děložní fibroidy) nebo endometrióza,
- Anamnéza nebo rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže),
- Rizikové faktory pro estrogen-dependentní nádory, např. dědičnost prvního stupně pro rakovinu prsu,
- Hypertenze,
- Poruchy jater (např. jaterní adenom),
- Diabetes mellitus s nebo bez vaskulárních komplikací,
- Cholelitiáza,
- Migréna nebo (závažné) bolesti hlavy,
- Systémový lupus erythematosus,
- Hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže),
- Epilepsie,
- Astma,
- Otokleróza,

Léčba má být okamžitě přerušena při zjištěné kontraindikaci a v následujících případech:

- Žloutenka nebo výrazné zhoršení jaterních funkcí
- Významné zvýšení krevního tlaku
- Nově vzniklá bolest hlavy typu migrény
- Těhotenství

Endometriální hyperplazie

Riziko endometriální hyperplazie nebo karcinomu se zvyšuje s délkou podávání estrogenů. U žen se zachovanou dělohou lze toto riziko výrazně snížit přidáním progestagenu na nejméně 12 dní z cyklu. U dávek estradiolu >50 µg/den nebyla endometriální bezpečnost přidávaných gestagenů studována.

Krvácení z vysazení a špinění se může objevit během prvních měsíců terapie. Pokud se objeví nějakou dobu po používání přípravku anebo pokud pokračuje i po vysazení léčby, má být důkladně vyšetřena příčina. Je nutné vyloučit malignitu endometria včetně eventuální endometriální biopsie.

Stimulace estrogeny může vést k maligní transformaci reziduí endometriózy. Proto je třeba zvážit přidání progestagenu k estrogenu také u žen po hysterektomii, provedené z důvodu endometriózy, právě kvůli možným reziduálním ložiskům endometriózy.

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 pacientek

užívajících kombinovanou estrogen-progestagenní HRT. Zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu se projeví po přibližně 3 (1 – 4) letech léčby.

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 zaznamenáno malé zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu, které je výrazně nižší než 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, zvláště kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem, zvyšuje denzitu mamografického zobrazení, které může nežádoucím způsobem ovlivnit radiologickou detekci rakoviny prsu.

Žilní trombóza

- Léčba HRT je spojena s vyšším relativním rizikem rozvoje venózního tromboembolizmu (VTE), tj. hluboké žilní trombózy nebo plicního embolismu. Jedna randomizovaná kontrolovaná studie a epidemiologické studie zjistily dva až třikrát vyšší riziko u uživatelů ve srovnání s ženami nepoužívajícími HRT. U žen nepoužívajících HRT se odhaduje, že počet případů VTE, které se vyskytnou během 5letého období, je asi 3 na 1000 žen ve věku 50-59 let a 8 na 1000 žen ve věku 60-69 let. Odhaduje se, že u zdravých žen, které používají HRT pět let, bude počet dodatečných případů VTE během 5letého období 2 až 6 (nejlepší odhad = 4) na 1000 žen ve věku 50-59 let a 5 až 15 (nejlepší odhad = 9) na 1000 žen ve věku 60-69 let. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než v dalších letech.
- Obecně uznávanými rizikovými faktory VTE jsou osobní nebo rodinná anamnéza, závažná obezita (Body Mass Index > 30 kg/m²) a systémový lupus erythematosus (SLE). Ohledně role křečových žil u VTE nedošlo ke shodě.
- Pacientky s VTE v anamnéze nebo s diagnostikovanými trombofilními stavy mají zvýšené riziko VTE. HRT může toto riziko zvýšit. K vyloučení trombofilní predispozice má být odebrána osobní nebo významná rodinná anamnéza tromboembolizmu nebo opakovaného spontánního potratu. Až do pečlivého vyhodnocení trombofilních faktorů nebo zahájení antikoagulační léčby má být použití HRT u těchto pacientek považováno za kontraindikované. U žen, které již užívají antikoagulační léčbu, je potřebné pečlivé zvážení přínosu a rizika HRT.
- Riziko VTE může být přechodně zvýšeno při delším upoutání na lůžko, velkém úrazu nebo velké operaci. Stejně jako u všech pacientů po operaci má být věnována velmi pečlivá pozornost profylaktickým prostředkům k prevenci VTE po chirurgickém výkonu. Je-li pravděpodobné, že po plánovaném chirurgickém výkonu bude následovat delší upoutání na lůžko, zvláště po břišních nebo ortopedických operacích, je třeba zvážit dočasné přerušení HRT čtyři až šest týdnů před výkonem, je-li to možné. Léčba nemá být znovu zahájena, dokud žena nebude opět zcela mobilní.
- Pokud se po zahájení léčby rozvine VTE, léčba má být vysazena. Pacientky mají být poučeny, aby okamžitě vyhledaly lékaře, pokud zjistí potenciální tromboembolický symptom (např. bolestivé otoky končetin, náhlá bolest na hrudi, dušnost).
- Jedna nedávno provedená případová kontrolovaná studie (ESTHER) uvedla určité důkazy pro to, že perorální, ale nikoliv transdermální estrogenová substituční terapie (ERT) je spojena s rizikem 5/11 VTE. Zmíněné údaje naznačují, že pokud se jedná o tromboembolické riziko, mohlo by transdermální ERT být bezpečnější než perorální ERT.

Koronární ateroskleróza (CAD)

Randomizované kontrolované studie neposkytují žádné důkazy o kardiovaskulárním prospěchu kontinuálního kombinovaného užívání konjugovaných estrogenů a medroxyprogesteron-acetátu (MPA). Dvě velké klinické studie (WHI and HERS – Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study) prokázaly možné zvýšení rizika kardiovaskulární morbidity v prvním roce užívání, přičemž nebyl pozorován žádný celkový přínos. Pro ostatní HRT přípravky existují pouze omezená data z randomizovaných kontrolovaných studií, zkoumajících vlivy na kardiovaskulární morbiditu nebo mortalitu. Není tedy jisté, zda zmíněné závěry platí také pro přípravky HRT.

Mozková mrtvice

Ve velké randomizované studii (WHI) bylo zjištěno jako vedlejší závěr zvýšené riziko ischemické cévní mozkové příhody při kontinuální léčbě kombinovaným přípravkem estrogeny+MPA u žen, které neužívají HRT, se odhaduje, že počet případů cévní mozkové příhody, které se vyskytnou v 5letém období, je asi 3 na 1000 žen ve věku 50-59 let a 11 na 1000 žen ve věku 60-69 let. Odhaduje se, že u žen, které užívají konjugované estrogeny a MPA po dobu 5 let bude počet dodatečných případů o až 3 (nejlepší odhad = 1) na 1000 uživatelů ve věku 50- 59 let a 1 až 9 (nejlepší odhad = 4) na 1000 uživatelů ve věku 60-69 let. Zda toto zvýšené riziko platí i pro ostatní přípravky HRT není známo.

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 projevuje během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

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

Hepatitida C

V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Kromě toho bylo také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem pozorováno zvýšení ALT, a to zejména u žen užívajících přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC. Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem. Viz bod 4.5.

Další stavy

- Estrogeny mohou vyvolat retenci tekutin, proto pacientky s kardiální nebo renální dysfunkcí mají být pečlivě sledovány. Pacientky v terminálním stádiu renální insuficience mají být pečlivě sledovány, neboť se v krevním oběhu očekává zvýšená hladina estrogenů.
- Ženy již trpící hypertriacylglycerolemií mají být během estrogenové substituce nebo HRT pečlivě sledovány, neboť u tohoto stavu byly zaznamenány vzácné případy velkého zvýšení triacylglycerolů v plazmě vedoucí k pankreatitidě.
- Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.
- Estrogeny zvyšují hladinu thyroid-vážícího globulinu (TBG), což vede ke zvýšení celkové hladiny hormonu štítné žlázy v oběhu, měřeno jodem navázaným na protein (PBI), hladinami T4 (chromatograficky nebo radio-imunologickými zkouškami) nebo hladinami T3 (radio-imunologickými zkouškami). Snižuje se zpětné vychytávání T3, což odráží zvýšený TBG. Koncentrace volného T4 a T3 jsou nezměněné. I další vazebné proteiny mohou být v séru zvýšeny,

tj. kortikoidy vážící globulin (CBG), pohlavní hormony vážící globulin (SHBG), což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů a pohlavních steroidů v krevním oběhu. Koncentrace volného nebo biologicky aktivního hormonu se nemění. Mohou být zvýšeny i další plazmatické proteiny (substrát angiotenzin/renin, alfa1antitrypsin, ceruloplasmin).

- Neexistují žádné přesvědčivé důkazy o zlepšení kognitivních funkcí. Z WHI studie jsou jisté známky možného zvýšeného rizika demence u žen, které začaly užívat kontinuální kombinovanou CEE+MPA léčbu po 65 roku věku. Není známo, jestli tato zjištění platí také pro mladší postmenopauzální ženy nebo pro jiné HRT přípravky.

Většina výše uvedených zjištění byla pozorována hlavně při perorálním podání.

Potenciální přenos estradiolu na děti

Gel s estradiolem 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 gelu s obsahem estradiolu.

Přípravek Oestrogel 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

Zvýšené opatrnosti je třeba při podávání s přípravky, které indukují enzymy, zvláště enzymy cytochromu P450: antikonvulziva (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon), barbituráty, griseofulvin, rifabutin, rifampicin. Při jejich současném podávání je zvýšen metabolismus estrogenů a snižuje se tak jejich účinek. Současné užívání těchto přípravků vyžaduje pečlivé monitorování klinického stavu pacientky a možnou úpravu dávkování estrogenů.

Při transdermálním podání však nedochází k first-pass efektu v játrech a proto transdermálně podané estrogeny mohou být méně ovlivněny induktory enzymů než hormony podávané perorálně. Ritonavir a nelfinavir, ačkoliv jsou známy jako striktní inhibitory mohou jevit indukující vlastnosti, jsou-li podávány současně se steroidními hormony.

Možné snížení eliminace cyklosporinu játry může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací cyklosporinu, sérového kreatininu a aminotransferáz.

Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou mohou indukovat metabolismus estrogenů.

Vliv HRT s estrogeny na jiné léčivé přípravky

Bylo prokázáno, že hormonální antikoncepce obsahující estrogeny významně snižuje plazmatické koncentrace lamotriginu při současném podávání v důsledku indukce 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 používajících oba léčivé přípravky společně.

Další interakce

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinasobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem (viz bod 4.4).

4.6. Těhotenství a kojení

Přípravek není indikován v těhotenství ani v období kojení. Podobně jako u všech přípravků na bázi estrogenu, dojde-li k otěhotnění během léčby tímto přípravkem, je třeba léčbu Oestrogelem okamžitě přerušit.

Výsledky epidemiologických studií ukazují, že estrogeny nevykazují teratogenní ani fetotoxický účinek na plod.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k povaze přípravku není pravděpodobné, že by nepříznivě ovlivňoval způsobilost pacientky k řízení vozidel nebo k obsluze strojů.

4.8. Nežádoucí účinky

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 používání HRT přípravků v menopauze jsou uvedeny v následující tabulce:

Systém	Časté (1/100 až <1/10)	Méně časté (1/1000 až <1/100)	Vzácné (1/10000 až <1/1000)
Poruchy metabolismu a výživy			Intolerance glukosy
Psychiatrické poruchy		Deprese, výkyvy nálady	Změna libida
Psychiatrické poruchy	Bolest hlavy	Závrať s točením hlavy, migréna	Zhoršení epilepsie

Cévní poruchy		Žilní tromboembolická nemoc	Arteriální hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, bolest břicha	Plynatost, zvracení	
Poruchy jater a žlučových cest			Abnormální výsledky jaterních funkčních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Svědění	Změna zbarvení kůže, akné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Zduření/bolest prsou, zvětšení prsou, dysmenorea, menoragie,	Benigní novotvar v prsu, zvýšený objem moči, leiomyom, vaginitida/vaginální	Galaktorea
	Metroragie, leukorea, hyperplazie endometria	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 estrogeny/progestageny byly hlášeny další nežádoucí účinky:

- Onemocnění žlučníku.
- Poruchy kůže a podkožní tkáně: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, 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 päťiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m²)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1 000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v päťiletém období (50 – 54 let) ^{*2}	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT po päťiletém 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/m ²) 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
^{*2} 2 Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m ²) 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.			

Karcinom ovarií

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 2 000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2 000.

Karcinom endometria

U žen s intaktní dělohou, riziko endometriální hyperplazie a karcinomu endometria vzrůstá s dobou trvání léčby estrogeny. Podle výsledků z epidemiologických studií je riziko onemocnění karcinomem endometria u žen ve věku 50-65 let, které nikdy nebyly léčeny hormony, okolo 5 z 1000 žen. V závislosti na délce léčby a podávané dávce estrogenů je u žen léčených hormony riziko karcinomu endometria 2-12x vyšší ve srovnání s ženami hormony neléčenými. Je-li přidán k terapii estrogeny progestagen, je riziko vzniku karcinomu endometria výrazně sníženo.

Ve spojitosti s léčbou oestrogenem/progestagenem byly pozorovány i další nežádoucí účinky:

- benigní a maligní nádory, například rakovina endometria
- venózní tromboembolismus, tj. hluboká žilní trombóza dolních končetin a pánve a plicní embolie se nejčastěji vyskytují u pacientek s hormonální substituční léčbou ve srovnání s pacientkami, které nejsou léčeny hormonální substitucí. Další informace viz odstavec 4.3 Kontraindikace a 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití.
- infarkt myokardu a mrtvice
- onemocnění žlučníku
- onemocnění kůže a podkoží: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulární purpura
- Mohou se objevit jiné nežádoucí účinky: metroragie (je třeba pátrat po jiném přidruženém onemocnění, zejména endometrióze), exacerbace epilepsie, chloazma nebo melazma, které může být trvalé.

Mohou se objevit mnohem častější, avšak méně závažné příhody, které obvykle nevedou k ukončení léčby, ale je možné upravit dávku v závislosti na tom, zda se jedná o nadbytek nebo nedostatek estrogenů.

- Projevy při nedostatku estrogenů: přetrvávající návaly horka, bolesti hlavy, migréna, suchost sliznice pochvy, iritace očí při použití kontaktních čoček.
- Projevy při nadbytku estrogenů: nauzea, zvracení, křeče v břiše, plynatost, napětí v prsech, podrážděnost, otok, pocit "tíže v nohou" zvýšená sekrece cervikálního hlenu.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: estrogeny (urogenitální systém a pohlavní hormony), ATC klasifikace: G03CA03

Léčba přirozenými estrogeny aplikovanými transkutánně má následující výhody:

- použití přirozeného estrogenu secernovaného ovarií, zejména 17-betaestradiolu;
- vyhýbá se efektu prvního průchodu játry, ve kterých dochází k syntéze angiotenzinu, lipoproteinů VLDL a některých faktorů srážlivosti, které jsou považovány za zdroj kardiovaskulárních, tromboembolických a metabolických vedlejších účinků.

Nedostatek estrogenů v menopauze je spojen se zvýšeným kostním obrátem a úbytkem kostní tkáně. Kontrolované studie provedené s transdermálními formami estrogenů ukazují, že účinek v prevenci osteoporózy se mění v závislosti na pacientce. Je však proporcionální k podané dávce estrogenů. Prevence osteoporózy je účinná po dobu podávání estrogenů. Po přerušení HRT (hormone replacement therapy) je ztráta kosti podobná jako u neléčených žen.

Výsledky studie WHI (Women's Health Initiative) a meta-analýz studií ukazují, že použití hormonální substituční terapie podávané převážně zdravým ženám, samostatně nebo v kombinaci s progestagenem, snižuje riziko zlomenin kyčle, obratlů a jiných zlomenin podmíněných osteoporózou. HRT může také zabránit zlomeninám u žen s nízkou kostní densitou a/nebo s prokázanou osteoporózou, důkazů, které to potvrzují, jsou ovšem omezené.

U tohoto gelu byl účinek při dávce 2,5 g gelu denně po dobu 21 dní z 28 dosažen u 89 % léčených žen (u placeba u 45 % žen).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Perkutánně se absorbuje přibližně 10 % podané dávky: jedna náplň dávkovače (2,5 g gelu) odpovídá absorpci 150 g estradiolu. Přechodně se ukládá do korneální vrstvy epidermis. Odtud pomalu difunduje cestou kapilár v dermis do oběhu.

Maximální sérové koncentrace: $C_{\max}$ estradiolu byla 117 pg/ml a $C_{\max}$ estronu 128 pg/ml.

24 hod po aplikaci jedné náplně dávkovače (2,5 g gelu) byly průměrné plazmatické koncentrace $C_{\text{prům}}$ estradiolu 76,8 pg/ml a $C_{\text{prům}}$ estronu 95,7 pg/ml. Poměr estron / estradiol byl podobný jako u žen v období pohlavní aktivity.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Většina studií neprokazuje vztah mezi běžnými dávkami substituční léčby estrogeny a rizikem vzniku karcinomu prsu, některé studie hovoří o zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu při dlouhodobé léčbě (více než 5 let). Doporučuje se, aby byly při dlouhodobé léčbě u každé ženy zváženy výhody této léčby a její možná rizika.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Carbopol 980, trolamin, ethanol 96%, čištěná voda.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Hliníková tuba, plastový šroubovací uzávěr, plochá bílá plastová špachtle s označením CE s
rýskami k podání 2,5 g gelu nebo poloviční dávky 1,25 g gelu, krabička.

Balení: 80 g gelu.

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

Doporučená dávka gelu se aplikuje na čistou kůži, přednostně po umytí, ráno nebo večer, v oblasti břicha,
stehen, ramen, paží nebo bederní oblasti, mimo prsy. Gel se neaplikuje přímo na prsy a na sliznice.
Špachtli je třeba po každém použití opláchnout studenou vodou.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí 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. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

56/058/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 29. 1. 1997
Datum posledního prodloužení registrace: 17. 9. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

21.9.2023