

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Estradiol Besins 0,75 mg/doză gel transdermic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare activare a pompei eliberează 1,25 g gel conținând 0,75 mg estradiol, sub formă de estradiol hemihidrat.

Fiecare gram de gel transdermic conține 0,60 mg estradiol, sub formă de estradiol hemihidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gel transdermic

Gel transparent sau ușor opalescent

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Estradiol Besins este indicat la femei în perioada de postmenopauză pentru:

- Terapia de substituție hormonală (TSH) pentru simptomele determinate de deficitul estrogenic (la femeile la care au trecut cel puțin 6 luni de la ultima menstruație).
- Prevenirea osteoporozei la femeile aflate în perioada de postmenopauză, cu risc crescut de posibile fracturi, care nu tolerează sau cărora le sunt contraindicate alte medicamente aprobate pentru prevenirea osteoporozei (vezi pct. 4.4).

Experiența în tratarea femeilor cu vârsta peste 65 ani este limitată.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Estradiol Besins este un medicament care conține doar estrogeni, indicat doar femeilor cărora li s-a efectuat histerectomie. Dozele variază în funcție de nevoile individuale.

Pentru tratamentul simptomelor postmenopauză, doza minimă eficientă de 1,25 g pe zi (adică 0,75 mg estradiol) trebuie administrată de obicei timp de 21 de zile (3 săptămâni) pe lună, urmată de o perioadă fără tratament de 7 zile (1 săptămână).

La pacientele cu uter intact, trebuie luată în considerare administrarea în asociere a unui progestativ, timp de cel puțin 12-14 zile în cadrul fiecărui ciclu lunar (vezi pct. 4.4 Hiperplazie și cancer endometrial), conform recomandărilor medicului și conform Rezumatului caracteristicilor produsului aprobat pentru progestative. Trebuie recomandate doar progestativele aprobate pentru administrarea în asociere cu tratamentul estrogenic.

Simptome din perioada de menopauză:

Fiecare doză măsurată (fiecare acționare a pompei) din recipient furnizează o doză de 1,25g Estradiol Besins (0,75 mg estradiol).

La inițierea terapiei și pentru continuarea tratamentului simptomelor din perioada de postmenopauză, trebuie administrată cea mai mică doză eficientă, pentru o perioadă cât mai scurtă posibil (vezi și pct. 4.4).

Necesitatea administrării dozelor trebuie evaluată cel puțin o dată pe an, în funcție de semnele și simptomele persistente ale menopauzei și doza trebuie ajustată la nevoie.

- Doza inițială uzuală este asigurată de o acționare a pompei (1,25 g gel transdermic, care conține 0,75 mg estradiol), o dată pe zi. Aceasta este doza maximă. La majoritatea femeilor, această doză va asigura ameliorarea eficientă a simptomelor menopauzei.

Dacă este necesar, doza poate fi ajustată după 2 sau 3 cicluri de tratament, în funcție de simptomatologia clinică.

Cu excepția cazurilor în care există un diagnostic anterior de endometrioză, nu este recomandată asocierea cu un progestativ la femeile la care s-a efectuat histerectomie.

Inițierea tratamentului

Femei în perioada de postmenopauză sau care au cicluri menstruale ocazionale

Tratamentul cu Estradiol Besins poate fi inițiat în orice zi a ciclului.

Trecerea de la terapia de substituție hormonală (TSH) combinată estrogeni-progestative

Tratamentul cu Estradiol Besins poate fi inițiat în orice zi a ciclului.

Trecerea de la o TSH ciclică sau secvențială continuă

Secvența terapeutică trebuie finalizată înainte de a începe tratamentul cu Estradiol Besins.

Prevenirea osteoporozei:

Nu se cunoaște cea mai mică doză eficientă pentru prevenirea osteoporozei.

- Cea mai mică doză disponibilă de Estradiol Besins este de o acționare a pompei (1,25 g gel care conține 0,75 mg estradiol).

Mod de administrare

Este necesară amorsarea pompei înainte de a utiliza un recipient nou. Prima doză de gel trebuie aruncată.

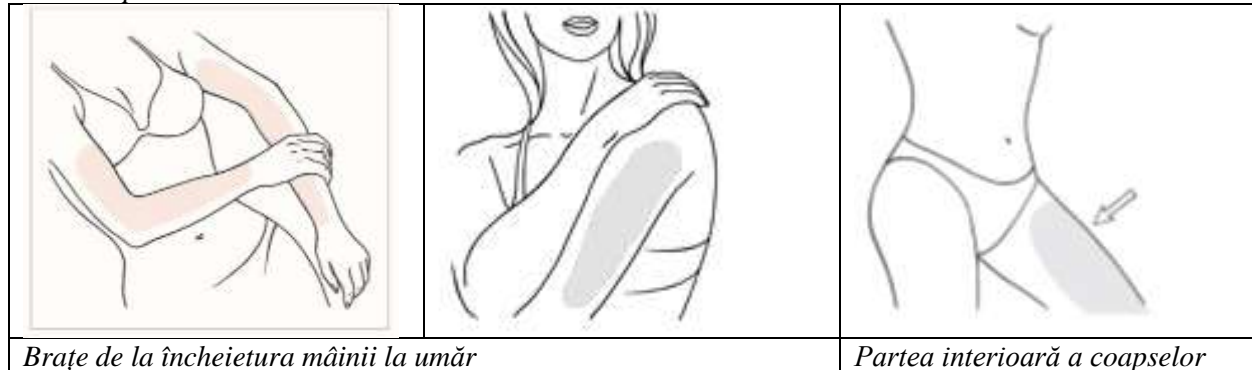
Gelul trebuie aplicat doar de către pacientă, nu de o altă persoană. Trebuie evitat contactul altor adulți și copiilor cu zona de piele pe care a fost aplicat gelul, timp de o oră după aplicare.

Doza corectă de gel trebuie eliberată și aplicată pe suprafețe de piele curată, uscată și sănătoasă.

Se aplică un strat subțire de gel pe toată suprafața interioară și exterioară a brațului, de la încheietura mâinii până la umăr sau pe cea mai mare suprafață de piele sănătoasă. Zona de aplicare trebuie să fie cât mai mare posibilă (vezi Figura 1).

În mod obișnuit, gelul obținut dintr-o acționare a pompei trebuie aplicat pe braț și/sau umăr (și/sau partea interioară a coapsei).

Zone de aplicare



Estradiol Besins trebuie lăsat să se usuce timp de 5 minute înainte de a acoperi pielea cu îmbrăcăminte.

Estradiol Besins **NU** trebuie aplicat pe sau în apropierea sânilor sau în zona vulvară.

Pacienta trebuie sfătuită să se spele bine pe mâini cu apă și săpun după aplicarea gelului. Trebuie evitată spălarea pielii tratate sau contactul cu alte produse pentru piele timp de cel puțin o oră după aplicarea Estradiol Besins.

Dacă pacienta uită să aplice o doză și următoarea doză trebuie aplicată peste mai mult de 12 ore, doza omisă trebuie aplicată, iar tratamentul trebuie continuat în următoarea zi. Dacă următoarea doză trebuie aplicată peste mai puțin de 12 ore, pacienta trebuie să aștepte și să aplice următoarea doză obișnuită.

Pacientele trebuie sfătuite să nu aplice două doze în același timp.

Omiterea unei doze poate crește posibilitatea apariției sângerărilor de întrerupere și a petelor.

Pacienta trebuie informată că, în cazul contactului accidental al altor persoane cu zona de piele pe care a fost aplicat gelul și care nu a fost spălată sau acoperită cu îmbrăcăminte, cealaltă persoană trebuie să-și spele imediat zona de piele de contact cu apă și săpun.

Copii și adolescenți

Estradiol Besins nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

4.3 Contraindicații

- Cancer de sân diagnosticat, în antecedente sau suspectat;
- Tumori maligne estrogeno-dependente diagnosticate sau suspectate (de exemplu cancer endometrial);
- Hemoragii genitale nediagnosticate;
- Hiperplazie endometrială netratată;
- Tromboembolism venos idiopatic în antecedente sau în prezent (de exemplu, tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară);
- Tulburări trombofilice cunoscute (de exemplu, deficit de proteină C, proteină S sau antitrombină, vezi pct. 4.4);
- Afecțiuni tromboembolice arteriale recente sau active (de exemplu angină pectorală, infarct miocardic);

- Afecțiuni hepatice acute sau antecedente de afecțiuni hepatice, în cazul în care valorile testelor funcționale hepatice nu s-au normalizat;
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Porfirie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Pentru tratamentul simptomelor din perioada de postmenopauză, TSH trebuie inițiată numai când simptomele afectează calitatea vieții pacientei. În toate cazurile, cel puțin anual, trebuie evaluat foarte atent raportul beneficiu/risc, iar TSH trebuie continuată numai dacă beneficiul terapeutic depășește riscul.
- Dovezile privind riscurile asociate cu utilizarea TSH în tratamentul menopauzei precoce sunt limitate. Totuși, din cauza nivelului scăzut al riscului absolut la femeile mai tinere, raportul beneficiilor și riscurilor la aceste femei poate fi mai favorabil, comparativ cu femeile mai în vârstă.

Examinare medicală și urmărire

Înainte de inițierea sau recomandarea TSH, trebuie efectuată o anamneză completă, incluzând antecedentele personale și heredocolaterale. Examenul ginecologic (inclusiv pelvic și mamar) trebuie să țină cont de datele anamnestice și de contraindicațiile și atenționările pentru utilizarea acestui medicament. În timpul tratamentului sunt recomandate controale periodice, a căror natură și frecvență trebuie adaptate individual. Pacientele trebuie informate asupra modificărilor care pot să apară la nivelul sânilor în timpul tratamentului; aceste modificări trebuie raportate medicului (vezi paragraful „Cancer de sân” de mai jos). Investigațiile diagnostice, incluzând imagistica, de exemplu mamografia, trebuie efectuate în conformitate cu practicile de screening curente și adaptate necesităților clinice individuale.

Afecțiuni care necesită supraveghere

Dacă oricare dintre următoarele afecțiuni sunt prezente, dacă au apărut anterior și/sau s-au agravat în timpul sarcinii sau în timpul unui tratament hormonal anterior, pacienta trebuie supravegheată atent. Trebuie avut în vedere că aceste afecțiuni pot să reapară sau se pot agrava în timpul tratamentului cu Estradiol Besins, în special:

- Leiomiom (fibrom uterin) sau endometrioză;
- Factori de risc pentru afecțiuni tromboembolice (vezi mai jos);
- Factori de risc pentru tumori estrogeno-dependente (de exemplu rude de gradul întâi cu cancer mamar);
- Hipertensiune arterială;
- Afecțiuni hepatice (de exemplu adenom hepatic);
- Diabet zaharat cu sau fără complicații vasculare;
- Litiază biliară;
- Migrenă sau cefalee (severă);
- Lupus eritematos sistemic (LES);
- Hiperplazie endometrială în antecedente (vezi mai jos);
- Epilepsie;
- Astm bronșic;
- Otoscleroză.

Motive pentru întreruperea imediată a terapiei

Tratamentul trebuie întrerupt imediat în cazul apariției unei contraindicații și în următoarele situații:

- Icter sau deteriorare a funcției hepatice
- Creștere semnificativă a tensiunii arteriale
- Debut recent al cefaleei tip migrenă

- Sarcină

Hiperplazie și cancer endometrial

- La femeile cu uter intact, riscul de hiperplazie și cancer endometrial este crescut atunci când estrogenii sunt administrați în monoterapie, pentru perioade lungi de timp. Creșterea riscului de cancer endometrial raportată la femeile care utilizează estrogeni în monoterapie variază, fiind de 2 până la 12 ori mai mare, comparativ cu femeile care nu utilizează această terapie, în funcție de durata tratamentului și doza de estrogeni (vezi pct. 4.8).
- După întreruperea tratamentului, riscul poate rămâne crescut pentru cel puțin 10 ani.
- Doza este de o acționare ale pompei o dată pe zi (1,25g gel transdermic, conținând 0,75 mg estradiol).
- Asocierea cu un progestativ administrat ciclic timp de cel puțin 12 zile per ciclu lunar la femeile la care nu s-a efectuat histerectomie previne riscul suplimentar asociat cu TSH cu estrogeni în monoterapie.
- Siguranța administrării în asociere cu progestative asupra endometrului nu a fost demonstrată.
- În timpul primelor luni de tratament pot apărea sângerări de întrerupere și pete. Dacă sângerările de întrerupere sau petele apar după o perioadă de tratament sau dacă persistă după întreruperea tratamentului, trebuie stabilită cauza, ceea ce poate include o biopsie endometrială, pentru a exclude o patologie endometrială malignă.
- Stimularea prin monoterapie estrogenică poate duce la transformarea malignă sau pre-malignă a focarelor reziduale de endometrioză. De aceea, trebuie avută în vedere asocierea unui progestativ la terapia de substituție cu estrogeni în cazul femeilor cărora li s-a efectuat histerectomie din cauza unei endometrioze, dacă acestea sunt diagnosticate cu endometrioză reziduală.

Cancer mamar

Dovezile generale indică un risc crescut de cancer mamar la femeile care utilizează combinația estrogen-progestativ sau TSH cu estrogeni în monoterapie, care depinde de durata administrării TSH.

Terapie cu combinația estrogen-progestativ

- Studiul randomizat, controlat cu placebo, Women's Health Initiative (WHI) precum și o meta-analiză a studiilor epidemiologice prospective au constatat un risc crescut de cancer mamar la femeile care utilizează combinația estrogen-progestativ pentru TSH, risc care devine evident după aproximativ 3 (1-4) ani (vezi pct. 4.8).

TSH cu estrogen în monoterapie

- Studiul WHI nu a constatat vreo creștere a riscului de cancer mamar la femeile care utilizează TSH cu estrogen în monoterapie, cărora li s-a efectuat histerectomie. Studiile observaționale au raportat în principal o creștere mică a riscului de cancer mamar diagnosticat, mai redus comparativ cu riscul constatat la femeile tratate cu combinații de estrogen-progestativ (vezi pct. 4.8).

Rezultatele obținute dintr-o meta-analiză amplă au demonstrat că, după întreruperea tratamentului, riscul crescut se va reduce în timp, iar timpul necesar pentru a reveni la valoarea inițială depinde de durata utilizării anterioare a TSH. Când TSH a fost administrată mai mult de 5 ani, riscul poate persista 10 ani sau mai mult.

TSH, în special terapia combinată estrogen-progestativ, crește densitatea imaginilor obținute la mamografie, ceea ce poate influența nefavorabil detectarea radiologică a cancerului de sân.

Cancer ovarian

Cancerul ovarian este mult mai rar decât cancerul mamar. Dovezile epidemiologice provenite dintr-o meta-analiză de amploare sugerează un risc ușor crescut la femeile care utilizează TSH cu estrogeni în

monoterapie sau TSH cu combinația estrogeni-progestative, risc care devine evident în 5 ani de utilizare și scade în timp după încetarea tratamentului.

Alte studii, inclusiv studiul WHI, sugerează că utilizarea TSH cu combinația estrogeni-progestative poate fi asociată cu un risc similar sau ușor mai mic (vezi pct. 4.8).

Tromboembolism venos

TSH este asociată cu un risc de 1,3 - 3 ori mai mare de apariție a tromboembolismului venos (TEV), adică tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară. Apariția unui asemenea eveniment este mai probabilă în primul an de TSH, decât mai târziu (vezi pct. 4.8).

Pacientele cu tulburări trombofilice cunoscute prezintă risc crescut de TEV, iar TSH se poate adăuga acestui risc. Ca urmare, TSH este contraindicată la aceste paciente (vezi pct. 4.3).

Factorii de risc general recunoscuți pentru TEV includ utilizarea de estrogeni, vârsta mai înaintată, intervenții chirurgicale majore, imobilizare prelungită, obezitate (IMC > 30 kg/m²), sarcină/ perioadă post-partum, lupus eritematos sistemic (LES) și cancer. Nu există un consens în ceea ce privește posibilul rol al bolii varicoase în etiologia TEV.

Ca în cazul tuturor pacienților după o operație, trebuie avute în vedere măsuri profilactice de prevenire a TEV după intervențiile chirurgicale. Dacă este de așteptat o imobilizare prelungită după anumite intervenții chirurgicale, este recomandată întreruperea temporară a TSH cu 4 până la 6 săptămâni înaintea intervenției chirurgicale. Tratamentul nu trebuie reînceput până când pacienta nu este mobilizată complet.

La femeile fără antecedente personale de TEV, dar care au o rudă de gradul I cu antecedente de tromboză în tinerețe, poate fi recomandat un screening, după consilierea atentă a pacientei privind limitările acestuia (doar o parte din defectele trombofilice sunt identificate prin screening).

Dacă este identificat un defect trombofilic însoțit de tromboză la membrii familiei sau dacă defectul este „sever” (de exemplu, deficit de antitrombină, proteină S sau proteină C sau o combinație de defecte), TSH este contraindicată.

Femeile care urmează deja tratament cronic cu anticoagulante necesită evaluarea cu atenție a raportului risc-beneficiu al utilizării TSH.

Dacă TEV se dezvoltă după inițierea terapiei, TSH trebuie întreruptă. Pacientele trebuie sfătuite să se adreseze imediat medicului când prezintă un potențial simptom de tromboembolism (de exemplu, edem dureros la nivelul unui membru inferior, durere toracică cu debut brusc, dispnee).

Boală coronariană (BC)

Nu există dovezi provenind din studii clinice controlate, randomizate, privind protecția împotriva infarctului miocardic la femei cu sau fără BC existentă cărora li s-a administrat TSH cu combinația estrogeni-progestative sau cu estrogeni în monoterapie.

Terapie cu combinația estrogeni-progestative

Riscul relativ de BC în timpul utilizării TSH cu combinația estrogeni + progestative este ușor crescut.

Deoarece riscul inițial absolut de BC depinde în mare măsură de vârstă, numărul de cazuri suplimentare de BC cauzate de utilizarea combinației estrogeni + progestative este foarte mic la femeile sănătoase care se apropie de menopauză, dar va crește cu înaintarea în vârstă.

Estrogeni în monoterapie

Date provenind din studii controlate randomizate nu au constatat un risc crescut de BC la femeile la care s-a efectuat histerectomie care utilizează estrogeni în monoterapie.

Accident vascular cerebral ischemic

Terapia cu combinația estrogeni-progestative și monoterapia cu estrogeni sunt asociate cu o creștere de până la 1,5 ori a riscului de accident vascular cerebral ischemic. Riscul relativ nu se modifică cu vârsta sau cu intervalul de la debutul menopauzei. Cu toate acestea, deoarece riscul inițial de accident vascular cerebral depinde în mare măsură de vârstă, riscul global de accident vascular cerebral la femeile care utilizează TSH va crește cu vârsta (vezi pct. 4.8).

Alte afecțiuni

Estrogenii pot determina retenție volemică și, prin urmare, pacientele cu afecțiuni cardiace sau renale trebuie supravegheate atent.

Femeile cu hipertrigliceridemie preexistentă trebuie monitorizate atent în timpul terapiei de substituție cu estrogeni sau terapiei de substituție hormonală, deoarece au fost raportate cazuri rare de creștere importantă a valorilor concentrațiilor plasmatiche ale trigliceridelor, conducând la pancreatită, în timpul terapiei cu estrogeni, în prezența acestei afecțiuni.

Estrogenii cresc concentrațiile plasmatiche ale globulinei care leagă hormonii tiroidieni (TBG), determinând creșterea valorilor hormonilor tiroidieni totali din circulație, măsurată prin iodul legat de proteine (PBI), a valorilor T4 (măsurată pe coloana cromatografică sau prin analiză radio-imunologică) sau a valorilor T3 (măsurată prin analiză radio-imunologică). Captarea pe rășini a T3 este scăzută, reflectând creșterea TBG. Concentrațiile fracțiunilor libere de T4 și T3 nu sunt modificate. Pot fi crescute concentrațiile plasmatiche ale altor proteine de legare, de exemplu globulina care leagă hormonii corticosteroizi (CBG), globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG), determinând creșterea concentrațiilor plasmatiche ale corticosteroizilor și, respectiv, ale steroizilor sexuali. Concentrațiile plasmatiche ale hormonilor activi biologic sau liberi nu se schimbă. Pot fi crescute concentrațiile altor proteine plasmatiche (substratul angiotensinogen/renină, alfa-1-antitripsină, ceruloplasmină).

Utilizarea TSH nu îmbunătățește funcția cognitivă. Există unele dovezi privind riscul crescut de demență probabilă la femeile care încep utilizarea TSH continuă cu combinația estrogeni-progestative sau cu estrogeni în monoterapie după vârsta de 65 ani.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metabolizarea estrogenilor poate fi crescută în cazul administrării concomitente cu medicamente cu efect inductor enzimatic cunoscut, în special asupra enzimelor citocromului P450, cum sunt anticonvulsivantele (de exemplu fenobarbital, fenitoină, carbamazepină) și antiinfecțioasele (de exemplu rifampicină, rifabutină, nevirapină, efavirenz). Deși cunoscuți ca inhibitori puternici ai enzimelor hepatice, ritonavirul și nelfinavirul demonstrează, paradoxal, proprietăți inductoare când sunt utilizați concomitent cu hormoni steroizi. Medicamentele din plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) pot modifica metabolizarea estrogenilor.

În cazul administrării transdermice, se evită metabolizarea la nivelul primului pasaj hepatic și, prin urmare, metabolizarea estrogenilor administrați pe această cale poate fi mai puțin influențată de inductorii enzimatici, comparativ cu estrogenii administrați oral.

Din punct de vedere clinic, metabolizarea crescută a estrogenilor poate determina scăderea efectului terapeutic și modificări ale profilului sângerărilor uterine.

Tratamentul cu agenți surfactanți activi (de exemplu, lauril sulfat de sodiu) sau cu alte medicamente care modifică funcția structurii de tip barieră a pielii poate îndepărta medicamentul aplicat pe piele, modificând fluxul transdermic. De aceea, pacientele trebuie să evite utilizarea unor detergenți sau produse de curățare

a pielii puternici (de exemplu, produse pe bază de benzalconiu sau clorură de benzotoniu), produse de îngrijire a pielii cu astringenți cu conținut ridicat de alcool, protecție solară sau produse keratolitice (de exemplu, acid salicilic, acid lactic).

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a oricăror medicamente pentru piele care modifică formarea pielii (de exemplu, medicamente citotoxice).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Estradiol Besins nu este indicat în timpul sarcinii. Dacă sarcina apare sau este suspectată în timpul tratamentului cu Estradiol Besins, acesta trebuie întrerupt imediat.

Amenințarea de avort sau supresia alăptării nu constituie indicații pentru terapia cu estrogeni.

Până în prezent, rezultatele celor mai multe studii epidemiologice relevante în privința expunerii fetale accidentale la estrogeni nu indică efecte teratogene sau fetotoxice.

Alăptarea

Estradiol Besins nu este indicat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Estradiol Besins nu este indicat în timpul perioadei fertile.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Estradiol Besins nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse sunt în general ușoare și necesită rar întreruperea tratamentului. Dacă există, reacțiile adverse apar de obicei în primele luni de tratament.

Reacțiile adverse observate în timpul utilizării medicamentelor pentru TSH în perioada de menopauză sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Reacțiile adverse sunt clasificate astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $\leq 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$) sau rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$).

Aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($> 1/10000$ și $< 1/1000$)
Tulburări metabolice și de nutriție			Intoleranță la glucoză
Tulburări psihice		Depresie Modificări ale dispoziției	Modificări ale libidoului
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Vertij Migrenă	Agravare a epilepsiei
Tulburări gastro-intestinale	Greață Dureri abdominale	Flatulență Vărsături	
Tulburări oculare			Intoleranță la lentilele de contact

Tulburări vasculare		Afecțiuni tromboembolice venoase	Hipertensiune arterială
Tulburări hepatobiliare			Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice Colestază și icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit	Modificări ale culorii pielii Acnee
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv			Dureri osoase
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Tumefiere/ durere la nivelul sânilor Mărire a sânilor Dismenoree, Menoragie, Metrorație, Leucoree Hiperplazie endometrială	Tumoră mamară benignă Creștere a volumului fibroamelor uterine Leiomiom Vaginită/ candidoză vaginală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Modificare a greutateii (creștere sau scădere) Retenție de apă cu edeme periferice	Astenie	Reacții anafilactice (la femeile cu antecedente de reacții alergice)

Alte reacții adverse au fost raportate în asociere cu tratamentul cu combinația estrogeni-progestative:

- boală a vezicii biliare
- afecțiuni cutanate sau ale țesutului subcutanat: cloasmă, eritem polimorf, purpură vasculară
- posibilă demență după vârsta de 65 de ani (vezi pct. 4.4)

Riscul de cancer mamar

- La femeile care utilizează terapie cu combinația estrogen-progestativ timp de mai mult de 5 ani, este raportat un risc de până la 2 ori mai mare de cancer mamar diagnosticat.
- Riscul crescut la femeile care utilizează estrogeni în monoterapie este mai mic, comparativ cu riscul observat la femeile care utilizează combinația estrogen-progestativ.
- Nivelul riscului depinde de durata utilizării (vezi pct. 4.4).
- Estimările riscului absolut bazate pe rezultatele celui mai mare studiu randomizat, controlat cu placebo (studiul WHI) și ale celei mai ample meta-analize a studiilor epidemiologice prospective sunt prezentate mai jos:

Cea mai amplă meta-analiză a studiilor epidemiologice prospective

Riscul suplimentar estimat de cancer mamar după 5 ani de utilizare la femei cu IMC 27 (kg/m²)

Vârsta la inițierea TSH (ani)	Incidența la fiecare 1000 femei care nu au utilizat niciodată TSH, într-o perioadă de 5 ani (50-54 de ani)*	Risc relativ	Cazuri suplimentare la fiecare 1000 femei care au utilizat TSH după 5 ani
-------------------------------	---	--------------	---

TSH cu estrogeni în monoterapie			
50	13,3	1,2	2,7
TSH cu combinația estrogen-progestativ			
50	13,3	1,6	8,0

* Extrase din ratele inițiale de incidență din Anglia, în 2015, la femei cu IMC 27 (kg/m²).

Notă: Deoarece incidența de fond a cancerului mamar diferă între țările UE, numărul de cazuri suplimentare de cancer mamar se va schimba, de asemenea, proporțional.

Riscul suplimentar estimat de cancer mamar după 10 ani de utilizare la femei cu IMC 27 (kg/m²)

Vârsta la inițierea TSH (ani)	Incidența la fiecare 1000 femei care nu au utilizat niciodată TSH, într-o perioadă de 10 ani (50-59 de ani)*	Risc relativ	Cazuri suplimentare la fiecare 1000 femei care au utilizat TSH după 10 ani
TSH cu estrogeni în monoterapie			
50	26,6	1,3	7,1
TSH cu combinația estrogen-progestativ			
50	26,6	1,8	20,8

* Extrase din ratele inițiale de incidență din Anglia, în 2015, la femei cu IMC 27 (kg/m²)

Notă: Deoarece incidența de fond a cancerului mamar diferă între țările UE, numărul de cazuri suplimentare de cancer de sân se va modifica, de asemenea, proporțional.

Studiile SUA WHI - Riscul suplimentar de cancer de sân după 5 ani de utilizare

Grupa de vârstă (ani)	Incidența la fiecare 1000 femei în grupul cu administrare de placebo, într-o perioadă de 5 ani	Rata riscului & ÎI 95%	Cazuri suplimentare la fiecare 1000 femei care au utilizat TSH, într-o perioadă de 5 ani (ÎI 95%)
Monoterapie cu estrogeni CEE			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* ³
Combinație estrogen-progestativ CEE+MPA‡			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
* ³ Studiul WHI la femei la care s-a efectuat histerectomie, care nu au prezentat o creștere a riscului de cancer de sân. ‡ Atunci când analiza a fost limitată la femei care nu au utilizat TSH înainte de studiu, nu a fost relevat un risc crescut aparent pe parcursul primilor 5 ani de tratament: după 5 ani riscul a fost mai mare decât la femeile care nu urmează tratament. CEE - Conjugated equine estrogens (estrogeni conjugați equini) MPA – medroxiprogesteron acetat			

Riscul de cancer endometrial

Femei la postmenopauză la care nu s-a efectuat histerectomie

Riscul de cancer endometrial este de circa 5 la fiecare 1 000 femei la care nu s-a efectuat histerectomie, care nu utilizează TSH.

La femeile la care nu s-a efectuat histerectomie, utilizarea TSH cu estrogeni în monoterapie nu este recomandată, deoarece crește riscul de cancer endometrial (vezi pct. 4.4).

În funcție de durata utilizării estrogenilor în monoterapie și a dozei de estrogeni, creșterea riscului de cancer endometrial în studiile epidemiologice a variat între 5 și 55 cazuri suplimentare diagnosticate la fiecare 1000 femei cu vârste cuprinse între 50 și 65 de ani.

Adăugarea unui progestativ la monoterapia estrogenică, timp de cel puțin 12 zile per ciclu poate preveni acest risc crescut. În studiul Million Women, utilizarea TSH cu combinația estrogeni-progestative (secvențială sau continuă) timp de 5 ani nu a determinat creșterea riscului de cancer endometrial (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Cancerul ovarian

Utilizarea pe termen lung a TSH cu estrogeni în monoterapie sau cu combinația estrogeni-progestative a fost asociată cu o ușoară creștere a riscului de cancer ovarian diagnosticat (vezi pct. 4.4).

O meta-analiză realizată pe baza a 52 de studii epidemiologice a evidențiat un risc crescut de cancer ovarian la femeile care utilizează în prezent TSH, comparativ cu femeile care nu au utilizat niciodată TSH (RR 1,43; 95% ÎI 1,31-1,56). În cazul femeilor cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani, care utilizează TSH timp de cinci ani, rezultă aproximativ 1 caz suplimentar la 2000 de utilizatoare. Dintre femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care nu utilizează TSH, vor fi diagnosticate cu cancer ovarian circa 2 femei din 2000 într-o perioadă de 5 ani.

Riscul de tromboembolism venos

TSH este asociată cu un risc relativ de 1,3 - 3 ori mai mare de tromboembolism venos (TEV), adică tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară. Apariția unui asemenea eveniment este mai probabilă în primul an de utilizare TSH decât mai târziu (vezi pct. 4.4). Rezultatele studiilor WHI sunt prezentate mai jos:

Studiile WHI - Riscul suplimentar de TEV după 5 ani de utilizare

Grupa de vârstă (ani)	Incidența la fiecare 1000 femei în grupul cu administrare de placebo, într-o perioadă de 5 ani	Rata riscului & ÎI 95%	Cazuri suplimentare la fiecare 1000 femei care au utilizat TSH
Monoterapie cu estrogeni administrați pe cale orală* ⁴			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)
Combinație estrogeni-progestative administrată pe cale orală			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1 - 13)
* Studiu efectuat la femei la care s-a efectuat histerectomie.			

Risc de boală coronariană

După vârsta de 60 de ani, riscul de boală coronariană este ușor crescut la utilizatoarele de TSH cu combinația estrogeni-progestative (vezi pct. 4.4).

Riscul de accident vascular cerebral ischemic

Utilizarea monoterapiei estrogenice și a combinației estrogeni-progestative este asociată cu un risc relativ crescut de până la 1,5 ori de accident vascular cerebral ischemic. Riscul de accident vascular cerebral hemoragic nu este crescut în timpul utilizării TSH.

Acest risc relativ nu depinde de vârstă sau de durata utilizării, dar, deoarece riscul inițial depinde în mare măsură de vârstă, riscul global de accident vascular cerebral la femeile care utilizează TSH va crește cu vârsta (vezi pct. 4.4).

Toate studiile WHI combinate – Riscul suplimentar de accident vascular cerebral ischemic * după 5 ani de utilizare

Grupa de vârstă (ani)	Incidența la fiecare 1000 femei în grupul cu administrare de placebo, într-o perioadă de 5 ani	Rata riscului & Î 95%	Cazuri suplimentare la fiecare 1000 femei care au utilizat TSH într-o perioadă de 5 ani
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
* Nu s-a făcut nicio diferențiere între accidentul vascular cerebral ischemic și cel hemoragic.			

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str, Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Durerea la nivelul sânilor și producerea excesivă de mucus cervical pot indica faptul că a fost utilizată o doză prea mare, dar supradozajul acut nu a fost raportat și este puțin probabil să cauzeze probleme. Supradozajul cu estrogeni poate cauza greață și poate să apară sângerare de întrerupere. Nu există antidot specific și tratamentul trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormoni sexuali și modulatori ai sistemului genital – estrogeni naturali și de semisinteză, codul ATC: G03CA03.

Substanța activă, 17-β estradiol, este identică din punct de vedere chimic și biologic cu estradiolul uman endogen. 17-β estradiol substituie deficitul estrogenic la femeile aflate în perioada de menopauză și ameliorează simptomele menopauzei.

Estradiol Besins previne pierderea masei osoase după menopauză sau ovariectomie.

Mecanism de acțiune

Estradiol Besins face parte din grupul de estrogeni fiziologici naturali. Substanța activă este identică din punct de vedere chimic și biologic cu estradiolul uman endogen. Estradiol Besins permite administrarea sistemică a 17-β estradiol prin aplicarea pe pielea sănătoasă. Estradiol Besins substituie deficitul estrogenic la femeile aflate în perioada de menopauză sau la femeile cu ovariectomie și ameliorează simptomele menopauzei. Estrogenii previn pierderea masei osoase după menopauză sau ovariectomie.

Estrogenii formează un complex cu un receptor specific care stimulează în principal sinteza de ADN și proteine la nivel intracelular; își exercită efectele metabolice asupra organelor “țintă”. Estrogenul cel mai activ la nivelul receptorilor este estradiolul, care este predominant produs de foliculii ovarieni, de la prima menstruație până la menopauză. Astfel, Estradiol Besins va exercita un efect estrogenic asupra organelor

„țintă” – nu doar asupra ovarelor, endometriului și sânilor, ci și asupra hipotalamusului, hipofizei, vaginului, uretrei și ficatului – similar efectului observat în timpul fazei foliculare.

Administrarea transdermică a Estradiol Besins evită efectul de „prim pasaj hepatic”, responsabil de sinteza crescută de angiotensinogen, lipoproteine VLDL (trigliceride) și anumiți factori de coagulare.

Date din studiile clinice

Ameliorarea simptomelor menopauzei:

Ameliorarea simptomelor menopauzei este obținută în timpul primelor săptămâni de tratament. Tipul sângerărilor de întrerupere sau incidența amenoreei depind de dozele individuale de estrogeni-progestative.

Prevenirea osteoporozei:

Deficitul de estrogeni la menopauză este asociat cu creșterea turnover-ului osos și diminuarea masei osoase.

Efectul estrogenilor asupra densității minerale osoase depinde de doză. Efectul protector pare că se manifestă atât timp cât se administrează medicamentul. După întreruperea TSH, viteza diminuării masei osoase este similară cu cea observată la femeile netratate.

Dovezile din studiul WHI și dintr-o meta-analiză a mai multor studii arată că utilizarea TSH, în monoterapie sau în asociere cu un progestativ (în special la femeile sănătoase), reduce riscul de fracturi de șold, vertebrale sau alte fracturi determinate de osteoporoză. TSH poate să prevină fracturile și la femeile cu densitate minerală osoasă scăzută și/sau osteoporoză diagnosticată, dar datele în acest sens sunt limitate.

După 2 ani de tratament cu 2,5 g de Estradiol Besins (2 acționări ale pompei pe zi), creșterea densității minerale osoase a coloanei lombare (DMO) a fost cuprinsă între $1,2 \pm 0,5\%$ și $5,6 \pm 2,9\%$ (medie \pm deviație standard). După trei ani de tratament cu 2,5 g de Estradiol Besins, creșterea densității minerale osoase a coloanei lombare (DMO) a fost cuprinsă între $1,2 \pm 0,9\%$ pe an și $4,7 \pm 3,2\%$. Această modificare a DMO a fost similară celei induse de terapia cu estrogenilor conjugați equini (CEE) la o doză zilnică de 0,625 mg/zi. Procentul femeilor care și-au menținut sau mărit DMO în zona lombară în timpul tratamentului a fost de 90%.

De asemenea, Estradiol Besins a avut efect asupra DMO la nivelul șoldului. A fost observată o pierdere semnificativă de $1,3 \pm 0,3\%$ pe an pentru extremitatea proximală a femurului în grupul de control, în timp ce în grupul tratat cu Estradiol Besins nu a fost observată nicio schimbare. Diferența dintre cele două grupuri a fost statistic semnificativă ($p < 0,05$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Studiile de farmacocinetică indică faptul că, atunci când este aplicat local pe o suprafață mare de piele, într-un solvent volatil, estradiolul administrat pe cale cutanată se absoarbe în proporție de 10% în sistemul vascular, indiferent de vârstă.

Aplicarea zilnică a 2,5 g sau 5 g Estradiol Besins pe o suprafață de cel puțin 750 cm² determină o creștere treptată a estradiolemiei până la un nivel constant după aproximativ 3-5 zile și asigură valori circulante de estradiol și estronă în concentrații absolute și în proporția corespondentă echivalente cu cele obținute la începutul-mijlocul fazei foliculare a ciclului menstrual.

Estradiol Besins a fost administrat la 17 paciente aflate la postmenopauză o dată pe zi, pe suprafața posterioară a brațului, de la încheietura mâinii până la umăr, timp de 14 zile consecutive.

Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) ale estradiolului și estronei în ziua 12 au fost de 117 pg/ml, respectiv 128 pg/ml.

Într-un interval de 24 ore după administrarea a 2,5 g Estradiol Besins, în ziua 12 concentrațiile plasmatice medii ale estradiolului și estronei (C_{medie}) au fost de 76,8 pg/ml, respectiv 95,7 pg/ml.

În zilele 11-13 au fost obținute două valori C_{min} (concentrația plasmatică dinaintea administrării dozei următoare): C_{min} A a fost concentrația minimă absolută observată în intervalul de administrare de 24 ore și C_{min} B a fost valoarea înainte de următoarea doză, obținută la 24 de ore după administrarea dozei. Valorile C_{min} A de estradiol și estronă în ziua 12 după administrarea a 2,5 g Estradiol Besins au fost de 42,1 pg/ml, respectiv 69,2 pg/ml. Valorile C_{min} B de estradiol și estronă au fost de 68,8, respectiv 90,2 pg/ml.

Absorbția estrogenilor administrați transdermic evită efectul de prim pasaj hepatic. Aceasta pare să determine valori serice mai stabile de estradiol, fără inducerea unor concentrații mai mari decât cele fiziologice la nivel hepatic. Prin evitarea metabolizării la nivelul primului pasaj, terapia hormonală cu administrare transdermică poate avea efecte mai puțin pronunțate asupra sintezei hepatice a proteinelor cum sunt: markeri de inflamație, markeri ai coagulării și fibrinolizei, trigliceride și proteine de legare a steroizilor, în timp ce terapia cu hormoni cu administrare orală are efecte hipercoagulante mai puternice și crește sinteza proteinei C reactive și a markerilor fibrinolitici.

Distribuție

Estradiolul este legat în proporție mare de proteinele plasmatice, în special de globulina care leagă hormonii sexuali (sex hormone binding globulin - SHBG) și într-o mică măsură de albumină. Doar aproximativ 2% din estradiol este liber și activ biologic. Distribuția tisulară a estradiolului nelegat este rapidă și extensivă.

Metabolizare

Estrogenii administrați pe cale orală sunt supuși unei importante metabolizări gastrointestinale și la nivelul primului pasaj hepatic, cu consecințe nefavorabile, precum modificări ale sintezei hepatice și metabolizării proteinelor. În schimb, estrogenii administrați transdermic oferă o cale mai bună de administrare, transportând estrogenul direct în circulația sistemică, evitând metabolizarea în peretele intestinal și la nivelul primului pasaj hepatic și determinând astfel concentrații plasmatice de estradiol și estronă similare cu cele observate la femeile aflate la vârsta fertilă.

După absorbția sistemică, estradiolul administrat transdermic este metabolizat la fel ca hormonul endogen. Estradiolul se metabolizează mai ales la nivel hepatic în estronă, apoi în estriol, epiestriol și catecolestrogeni, care sunt apoi sulfoconjugați și glucuroconjugați. Metabolizarea implică mai multe izoenzime CYP, dar este mediată în special de CYP3A4. Estradiolul este glucuroconjugat prin intermediul UGT1A1. Metaboliții estradiolului sunt supuși circulației enterohepatice.

Eliminare

Excreția se realizează în principal prin urină (ca metaboliți conjugați). Doar o mică parte este excretată prin materii fecale.

După întreruperea tratamentului, concentrațiile de estradiol și de estriol conjugat urinar revin la valorile dinaintea inițierii tratamentului, după aproximativ 76 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

În timpul primelor ore după aplicarea gelului (între 2 și 12 ore), estradiolema atinge valori direct proporționale cu mărimea dozei. După utilizarea de doze repetate, estradiolema indică o creștere dependentă de doză dar mai puțin proporțională cu doza atât a (C_{max}) cât și a $ASC_{(0-24ore)}$. Într-un studiu raportat, valorile serice medii de estradiol, după 11-13 zile de tratament, au fost cuprinse în intervalul $68,1 \pm 27,4$ pg/ml (în cazul utilizării zilnice a unei doze conținând 1,5 mg estradiol) și în intervalul $102,9 \pm 39,9$ pg/ml (în cazul utilizării zilnice a unei doze conținând 3 mg estradiol). Datele privind efectele estradiolului la femei cu vârsta peste 65 ani sunt limitate (vezi pct. 4.1 Indicații terapeutice).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile informații suplimentare față de cele deja incluse în Rezumatul caracteristicilor produsului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol 96%
Carbomer
Trolamină
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Recipient mutidoză cu pompă dozatoare, format dintr-un flacon din polipropilenă (PP) introdus într-o pungă din polietilenă de joasă densitate (PEJD) și o pompă dozatoare din polipropilenă (PP).

Fiecare flacon conține 80 g de gel transdermic și fiecare doză (acționare a pompei) eliberează 1,25 g gel transdermic (0,75 mg estradiol per acționare). Un flacon conține aproximativ 60 de doze.

Mărimi de ambalaj:

1 x 80 g,
2 x 80 g,
3 x 80 g.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BESINS HEALTHCARE SA
Rue Washington 80, 1050 Ixelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13093/2020/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2023