

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Estradiol Besins 0,75 mg po potisku transdermalni gel

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jednim potiskom isporučuje se doza od 1,25 g, koja sadrži 0,75 mg estradiola u obliku estradiol hemihidrata.

Jedan gram transdermalnog gela sadrži 0,60 mg estradiola u obliku estradiol hemihidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: etanol. Svakih 1,25 g doze sadrži 500 mg alkohola (etanol) što odgovara 400 mg/g (40% w/w).

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni gel.

Proziran ili blago opalescentan gel.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Estradiol Besins je indiciran u žena u postmenopauzi:

- za hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) simptoma nedostatka estrogena (u žena u kojih je prošlo najmanje 6 mjeseci od posljednje mjesečnice)
- za prevenciju osteoporoze u žena u postmenopauzi koje su izložene visokom riziku od prijeloma u budućnosti, a koje ne podnose ili imaju kontraindikaciju za druge lijekove odobrene za prevenciju osteoporoze (vidjeti i dio 4.4)

Iskustvo s liječenjem žena starijih od 65 godina je ograničeno.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### *Doziranje*

Estradiol Besins sadrži samo estrogen, a indiciran je isključivo za žene bez maternice. Doziranje se razlikuje ovisno o individualnim potrebama.

Za liječenje simptoma postmenopauze obično se primjenjuje minimalna djelotvorna doza od 1,25 g gela na dan (0,75 mg estradiola) tijekom 21 dana (3 tjedna) u mjesecu, a zatim slijedi razdoblje bez liječenja od 7 dana (1 tjedan).

U žena s očuvanom maternicom potrebno je razmotriti i dodavanje progestagena najmanje 12 - 14 dana po mjesečnom ciklusu (vidjeti odlomak „Hiperplazija i rak endometrija“ u dijelu 4.4), u skladu s uputama liječnika i informacijama u odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka za

progestagene. Treba preporučiti samo progestagene koji su odobreni kao dodatak liječenju estrogenom.

### **Simptomi menopauze:**

Jednim potiskom pumpice (jedna odmjerena doza) isporučuje se 1,25 g lijeka Estradiol Besins (0,75 mg estradiola).

Za početak i nastavak liječenja simptoma postmenopauze treba koristiti najmanju djelotvornu dozu tijekom najkraćeg razdoblja (vidjeti i dio 4.4).

Najmanje jednom godišnje potrebno je ocijeniti prikladnost primijenjene doze s obzirom na znakove i simptome menopauze koji su i dalje prisutni te po potrebi prilagoditi dozu.

- Uobičajena početna doza je jedan potisak (1,25 g transdermalnog gela, koji sadrži 0,75 mg estradiola) jedanput na dan. To je maksimalna doza. U većine će žena ta doza učinkovito ublažiti simptome menopauze.

Doza se po potrebi može prilagoditi nakon dva ili tri ciklusa liječenja, ovisno o kliničkim simptomima.

Ne preporučuje se dodavati progestagen u žena podvrgnutih histerektomiji, osim ako im prethodno nije dijagnosticirana endometrijoza.

### ***Uvođenje liječenja***

- |   |  |
|---|--|
| 1. <i>Žene koje su u postmenopauzi ili imaju vrlo rijetke mjesečnice:</i>       | Liječenje lijekom Estradiol Besins može započeti na bilo koji dan ciklusa.                 |
| 2. <i>Prelazak s kontinuiranog kombiniranog estrogeno-progestagenskog HNL-a</i> | Liječenje lijekom Estradiol Besins može započeti na bilo koji dan ciklusa.                 |
| 3. <i>Prelazak s cikličkog ili kontinuiranog sekvencijskog HNL-a:</i>           | Potrebno je završiti terapijsku sekvencu prije početka liječenja lijekom Estradiol Besins. |

### **Prevenција osteoporoze:**

Nije poznato koja je najmanja djelotvorna doza za prevenciju osteoporoze.

- Najmanja dostupna doza lijeka Estradiol Besins je jedan potisak (1,25 g gela, koji sadrži 0,75 mg estradiola).

### ***Način primjene***

Pri prvoj uporabi nove bočice potrebno je nekoliko puta pritisnuti pumpicu, dok iz nje ne počne izlaziti gel. Prvu dozu gela treba baciti.

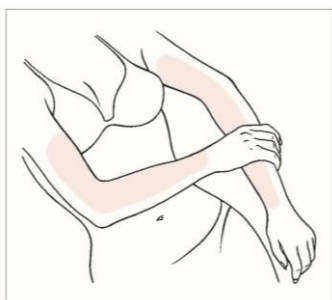
Gel mora nanijeti žena sama, a ne netko drugi. Sat vremena nakon nanošenja potrebno je izbjegavati doticaj s kožom drugih odraslih osoba i djece.

Točnu dozu gela treba istisnuti i nanijeti na čista, suha i neoštećena područja na koži.

Potrebno je nanijeti tanak sloj gela na unutarnju i vanjsku stranu cijele ruke, od zapešća do ramena, ili na najveće moguće područje neoštećene kože. Površina na koju se gel nanosi treba biti što veća (vidjeti Sliku 1).

Obično se jedan potisak iz spremnika nanosi na ruku i/ili rame (i/ili unutarnju stranu bedra).

*Područja za nanošenje gela:*



*Dio ruke od zapešća do ramena*



*Unutarnji dio bedra*

Nakon nanošenja mora se pričekati 5 minuta da se Estradiol Besins osuši prije prekrivanja kože odjećom.

Bolesnice treba upozoriti da djeca ne smiju doći u doticaj s područjem tijela na koje je Estradiol Besins nanesen (vidjeti dio 4.4).

Estradiol Besins se **NE** smije nanositi na dojke ili područje oko njih, kao ni na područje stidnice.

Ženi treba savjetovati da nakon nanošenja gela temeljito opere ruke sapunom i vodom. Najmanje sat vremena nakon primjene lijeka Estradiol Besins potrebno je izbjegavati pranje područja na koje je gel nanesen ili doticaj s drugim proizvodima za kožu.

Ako bolesnica zaboravi nanijeti dozu, a do sljedeće je preostalo više od 12 sati, treba nanijeti propuštenu dozu i sutradan nastaviti s uobičajenom primjenom. Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati, najbolje je pričekati i nanijeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

Bolesnicama treba reći da ne smiju istodobno primijeniti dvije doze gela.

Zaboravljanje doze može povećati vjerojatnost nastupa probojnog i točkastog krvarenja.

Bolesnici treba reći da u slučaju da neka druga osoba nehotice dođe u doticaj s tretiranim područjem na njezinoj koži koje nije isprano ili prekriveno odjećom, ta osoba treba što prije sapunom i vodom isprati dio kože koji je bio u doticaju s lijekom.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka Estradiol Besins u pedijatrijskoj populaciji.

### **4.3 Kontraindikacije**

- dijagnosticiran rak dojke, rak dojke u anamnezi ili sumnja na rak dojke
- dijagnosticirani maligni tumori ovisni o estrogenu ili sumnja na njih (npr. rak endometrija)
- nedijagnosticirano genitalno krvarenje
- neliječena hiperplazija endometrija
- prijašnja ili postojeća idiopatska venska tromboembolija (npr. duboka venska tromboza, plućna embolija)
- dijagnosticirani trombofilijski poremećaji (npr. nedostatak proteina C, proteina S ili antitrombina; vidjeti dio 4.4)
- aktivna ili nedavna arterijska tromboembolijska bolest (npr. angina, infarkt miokarda)
- postojeća jetrena bolest ili jetrena bolest u anamnezi nakon koje se vrijednosti testova jetrene funkcije nisu vratile u normalu
- poznata preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- porfirija

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

- U liječenju simptoma postmenopauze HNL se smije uvesti samo za simptome koji nepovoljno utječu na kvalitetu života. U svim je slučajevima potrebno najmanje jednom godišnje napraviti pažljivu procjenu rizika i koristi, a HNL se smije nastaviti samo dok korist nadmašuje rizik.
- Dokazi o rizicima povezanim s HNL-om u liječenju prijevremene menopauze su ograničeni. Ipak, zbog niske razine apsolutnog rizika u mlađih žena, omjer koristi i rizika za te žene mogao bi biti povoljniji nego za starije žene.

#### Liječnički pregled i praćenje:

Prije započinjanja ili ponovnog uvođenja HNL-a potrebno je uzeti cjelovitu osobnu i obiteljsku medicinsku anamnezu. Fizikalni pregled (uključujući pregled zdjelice i dojki) treba provesti vodeći se tom anamnezom, kao i kontraindikacijama i upozorenjima za uporabu. Tijekom liječenja preporučuju se povremeni pregledi, a njihovu učestalost i prirodu treba prilagoditi svakoj pojedinoj ženi. Ženama treba reći koje promjene na dojkama trebaju prijaviti svom liječniku ili medicinskoj sestri (vidjeti odlomak „Rak dojke“ u nastavku). Pretrage, uključujući odgovarajuće tehnike oslikavanja poput mamografije, treba provoditi u skladu s trenutno prihvaćenim praksama probira, prilagođenima kliničkim potrebama svake pojedine žene.

#### Stanja koja zahtijevaju nadzor:

Ako je bilo koje od sljedećih stanja trenutno prisutno, ako je prethodno nastupilo i/ili ako se pogoršalo tijekom trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, bolesnicu treba pažljivo nadzirati. Treba uzeti u obzir da se ta stanja mogu ponovno pojaviti ili pogoršati tijekom liječenja lijekom Estradiol Besins, osobito:

- lejomiom (maternični fibroidi) ili endometrioza
- faktori rizika za tromboembolijske poremećaje (vidjeti u nastavku)
- faktori rizika za tumore ovisne o estrogenu (npr. rak dojke u srodnika prvog stupnja)
- hipertenzija
- poremećaji jetrene funkcije (npr. adenom jetre)
- šećerna bolest uz zahvaćenost krvnih žila ili bez nje
- kolelitijaza
- migrena ili (teška) glavobolja
- sistemski eritemski lupus
- hiperplazija endometrija u anamnezi (vidjeti u nastavku)
- epilepsija
- astma
- otoskleroza.

#### Razlozi za trenutčan prekid terapije

Terapija se mora prekinuti ako se utvrdi postojanje kontraindikacije te u sljedećim situacijama:

- žutica ili pogoršanje jetrene funkcije
- značajan porast krvnog tlaka
- nova epizoda glavobolje migrenskog tipa
- trudnoća.

#### Hiperplazija i rak endometrija:

- Kada se estrogeni primjenjuju samostalno tijekom dugotrajnih razdoblja u žena s očuvanom maternicom postoji povećan rizik od hiperplazije i raka endometrija. Prijavljeno povećanje rizika od raka endometrija među ženama koje primjenjuju samo estrogene je 2 - 12 puta veće nego u žena koje ih ne primjenjuju, ovisno o trajanju liječenja i dozi estrogena (vidjeti dio 4.8).

Nakon prestanka liječenja rizik može ostati povećan još najmanje 10 godina.

Doza je jedan potisak (1,25 g transdermalnog gela, koji sadrži 0,75 mg estradiola) jedanput na dan.

- Dodatna ciklička primjena progestagena tijekom najmanje 12 - 14 dana po mjesečnom ciklusu u žena koje nisu bile podvrgnute histerektomiji sprječava dodatan rizik povezan s primjenom samo estrogenskog HNL-a.
- Nije dokazana sigurnost za endometriju kod dodavanja progestagena.
- Tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja mogu nastupiti probojno i točkasto krvarenje. Ako se probojno ili točkasto krvarenje pojave nakon što terapija već neko vrijeme traje ili ako se nastave nakon prekida liječenja, treba istražiti njihov uzrok, što može uključivati biopsiju endometrija radi isključivanja malignih bolesti endometrija.
- Neometana estrogenska stimulacija može dovesti do premalignih ili malignih promjena u rezidualnim žarištima endometrioze. Stoga u žena podvrgnutih histerektomiji zbog endometrioze treba razmotriti dodavanje progestagena estrogenskom nadomjesnom liječenju ako se zna da imaju rezidualna žarišta endometrioze.

### **Rak dojke:**

Sveukupni dokazi pokazuju povećan rizik od raka dojke u žena koje primjenjuju kombinirani estrogensko-progestagenski HNL ili samo estrogenski HNL; taj rizik ovisi o trajanju HNL-a.

#### *Kombinirana estrogensko-progestagenska terapija*

I randomizirano placebo kontrolirano ispitivanje WHI (*Women's Health Initiative*) i metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja ukazali su na povećan rizik od raka dojke u žena koje uzimaju kombinirani estrogensko-progestagenski HNL, koji postaje primjetan nakon približno 3 (1-4) godine (vidjeti dio 4.8).

#### *Samo estrogenska terapija*

Ispitivanje WHI nije ukazalo na povećan rizik od raka dojke u žena podvrgnutih histerektomiji koje su primjenjivale samo estrogenski HNL. U opservacijskim je ispitivanjima većinom prijavljeno malo povećanje rizika od dijagnoze raka dojke, koje je niže od onog primijećenog u korisnicima kombinacija estrogena i progestagena (vidjeti dio 4.8).

Rezultati velike metaanalize pokazali su da će se nakon prekida terapije dodatni rizik s vremenom smanjiti, a vrijeme potrebno za povratak na početnu vrijednost ovisi o trajanju prethodne primjene HNL-a. Kada se HNL primjenjivao više od 5 godina, rizik može trajati 10 ili više godina.

HNL, osobito kombinacija estrogena i progestagena, povećava gustoću mamografskih snimaka, što može nepovoljno utjecati na radiološko otkrivanje raka dojke.

### **Rak jajnika:**

Rak jajnika mnogo je rjeđi od raka dojke. Epidemiološki dokazi iz velike metaanalize ukazuju na blago povećan rizik u žena koje uzimaju samo estrogenski ili kombinirani estrogensko-progestagenski HNL, koji postaje primjetan unutar 5 godina primjene, a nakon prekida liječenja se s vremenom smanjuje.

Neka druga ispitivanja, uključujući ispitivanje WHI, pokazala su da bi primjena kombiniranog HNL-a mogla biti povezana sa sličnim ili nešto manjim rizikom (vidjeti dio 4.8).

## Venska tromboembolija:

HNL se povezuje s 1,3 - 3 puta većim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Nastup takvog događaja vjerojatniji je tijekom prve godine HNL-a nego kasnije (vidjeti dio 4.8).

Bolesnice s dijagnosticiranim trombofilijским poremećajima izložene su povećanom riziku od VTE-a, a HNL bi mogao dodatno povećati taj rizik. HNL je stoga kontraindiciran u tih bolesnica (vidjeti dio 4.3).

Općepoznati faktori rizika za VTE uključuju primjenu estrogena, stariju dob, veći kirurški zahvat, dugotrajnu imobilizaciju, pretilost (ITM >30 kg/m<sup>2</sup>), trudnoću/poslijeporođajno razdoblje, sistemski eritemski lupus i rak. Nema suglasja o mogućoj ulozi varikoznih vena kod VTE-a.

Kao i kod svih bolesnika nakon operacije, potrebno je razmotriti poduzimanje profilaktičkih mjera za sprječavanje VTE-a nakon kirurškog zahvata. Ako će nakon elektivnog kirurškog zahvata uslijediti dugotrajna imobilizacija, preporučuje se privremeno prekinuti HNL 4 - 6 tjedana prije zahvata. Liječenje se ne smije ponovno započeti sve dok žena ne bude potpuno pokretna.

Ženama koje u osobnoj anamnezi nemaju VTE, ali imaju srodnika prvog stupnja koji je u mladoj dobi imao trombozu, može se ponuditi probir nakon pažljiva savjetovanja o njegovim ograničenjima (probirom se prepoznaje samo dio trombofilijских poremećaja).

Ako se utvrdi trombofilijский poremećaj koji se razlikuje od tromboze dijagnosticirane kod člana obitelji ili ako je poremećaj „težak“ (npr. nedostatak antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija poremećaja), HNL je kontraindiciran.

U žena koje već uzimaju kroničnu antikoagulacijsku terapiju potrebno je pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika HNL-a.

Ako se VTE razvije nakon početka liječenja, lijek se mora prestati primjenjivati. Bolesnice treba uputiti da se odmah obrate svom liječniku ako primijete mogući simptom tromboembolije (npr. bolno oticanje noge, iznenadnu bol u prsištu, dispneju).

## Bolest koronarnih arterija

U randomiziranim kontroliranim ispitivanjima nije dokazana zaštita od infarkta miokarda u žena s postojećom bolešću koronarnih arterija ili bez nje koje su primjenjivale kombinirani estrogensko-progestagenski ili samo estrogenski HNL.

### *Kombinirana estrogensko-progestagenska terapija*

Relativan rizik od bolesti koronarnih arterija blago je povećan tijekom primjene kombiniranog estrogensko-progestagenskog HNL-a. Budući da početni apsolutni rizik od bolesti koronarnih arterija uvelike ovisi o dobi, broj dodatnih slučajeva bolesti koronarnih arterija uzrokovane primjenom estrogena + progestagena u zdravih žena blizu menopauze vrlo je malen, ali će se povećati s porastom dobi.

### *Samo estrogenska terapija*

Podaci iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja nisu ukazali na povećan rizik od bolesti koronarnih arterija u žena podvrgnutih histerektomiji koje su primjenjivale terapiju samo estrogenom.

## Ishemijski moždani udar

Kombinirana estrogensko-progestagenska i samo estrogenska terapija povezuju se s do 1,5 puta povećanim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Relativan se rizik ne mijenja s dobi ni vremenom

od ulaska u menopauzu. Međutim, budući da početni rizik od moždanog udara uvelike ovisi o dobi, ukupan rizik od moždanog udara u žena koje primjenjuju HNL povećavat će se s dobi (vidjeti dio 4.8).

### **Mogući prijenos estradiola na djecu**

Estradiol Besins se s područja kože na koje je nanesen može nehotično prenijeti na djecu.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su pupanje dojki i nakupine u dojčkama djevojčica u pretpubertetu, preuranjeni pubertet, ginekomastija i nakupine u dojčkama dječaka u pretpubertetu nakon nehotične sekundarne izloženosti estradiolu u gelu. U većini se slučajeva to stanje povuklo nakon prestanka izlaganja estradiolu.

Bolesnice treba uputiti:

- da ne dopuste da druge osobe, osobito djeca, dođu u doticaj s izloženim područjem kože te da po potrebi prekriju mjesto primjene odjećom. Ako dijete dođe u doticaj s lijekom, djetetova se koža mora što prije oprati sapunom i vodom.

- da se obrate liječniku u slučaju pojave znakova i simptoma (razvoj dojki ili druge spolne promjene) u djeteta koje je moglo slučajno biti izloženo lijeku Estradiol Besins.

### **Druga stanja:**

Estrogeni mogu uzrokovati zadržavanje tekućine i stoga je potrebno pažljivo nadzirati bolesnice s poremećajem srčane ili bubrežne funkcije.

Žene s otprije postojećom hipertrigliceridemijom treba pažljivo nadzirati tijekom estrogenskog nadomjesnog ili hormonskog nadomjesnog liječenja jer su pri liječenju estrogenom kod ovog stanja prijavljeni rijetki slučajevi velikog porasta razine triglicerida u plazmi koji je doveo do pankreatitisa.

Egzogeni estrogeni mogu izazvati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Estrogeni povisuju razinu globulina koji veže hormone štitnjače (eng. *thyroid binding globulin*, TBG) i tako dovode do porasta ukupne razine hormona štitnjače u cirkulaciji, što je utvrđeno mjerenjem joda vezanog za proteine (eng. *protein-bound iodine*, PBI), razine T4 (kromatografijom u stupcu ili radioimunološkim testom) ili razine T3 (radioimunološkim testom). Smanjeno je vezivanje T3 za smolu, što odražava povišene razine TBG-a. Koncentracije slobodnog T4 i slobodnog T3 ostaju nepromijenjene. Može biti povišena razina drugih vezujućih proteina u serumu: povišene razine globulina koji veže kortikoide (eng. *corticoid binding globulin*, CBG) dovode do porasta razine cirkulirajućih kortikosteroida, dok povišene razine globulina koji veže spolne hormone (eng. *sex hormone-binding globulin*, SHBG) dovode do porasta razine spolnih steroida. Koncentracije slobodnih ili biološki aktivnih hormona ostaju nepromijenjene. Razine ostalih proteina u plazmi mogu biti povišene (angiotenzinogen/reninski supstrat, alfa-1-antitripsin i ceruloplazmin).

Primjena HNL-a ne poboljšava kognitivnu funkciju. Postoje određeni dokazi povećanog rizika od vjerojatne demencije u žena koje počnu primjenjivati kontinuirani kombinirani ili samo estrogenski HNL nakon dobi od 65 godina.

### **Povišenje ALT-a**

Tijekom kliničkih ispitivanja s bolesnicima liječenim od infekcija virusom hepatitisa C (HCV) kombiniranim režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sa i bez dasabuvira, povišenja ALT-a veća od 5 puta iznad gornje granice normale (engl. *upper limit of normal*, ULN) bila su znatno češća u žena koje su koristile lijekove koji sadrže etinilestradiol, poput kombiniranih hormonskih kontraceptiva (engl. *combined hormonal contraceptives*, CHC). Dodatno, također u bolesnika liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom, zabilježena su povišenja ALT-a u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, poput CHC-a. Žene koje su koristile lijekove koji sadrže druge estrogene, bez etinilestradiola, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onima koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje koriste druge estrogene, potreban je



oprez pri istodobnoj primjeni s kombiniranim režimom liječenja ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sa ili bez dasabuvira, kao i režimom glekaprevir/pibrentasvir. Vidjeti dio 4.5.

#### **Estradiol Besins sadrži etanol**

Ovaj lijek sadrži 500 mg alkohola (etanola) u jednoj doznoj jedinici od 1,25 g, što odgovara 400 mg/g (40 % w/w). Može izazvati osjećaj pečenja na oštećenoj koži. Ovaj lijek je zapaljiv dok se ne osuši.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Metabolizam estrogena može se pojačati istodobnom primjenom lijekova za koje se zna da induciraju enzime koji metaboliziraju lijekove, posebice enzime citokroma P450, kao što su antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) te antiinfektivi (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Nasuprot tome, ritonavir i nelfinavir, iako poznati kao snažni inhibitori enzima, djeluju kao induktori kada se primjenjuju istodobno sa steroidnim hormonima. Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) mogu inducirati metabolizam estrogena.

Pri transdermalnoj primjeni izbjegava se učinak prvog prolaza kroz jetru, pa bi induktori enzima mogli manje utjecati na transdermalno primijenjene estrogene nego na peroralno primijenjene hormone.

S kliničkog stajališta, pojačan metabolizam estrogena mogao bi smanjiti učinak lijeka i promijeniti profil krvarenja iz maternice.

Liječenje površinski aktivnim tvarima (npr. natrijevim laurilsulfatom) ili drugim lijekovima koji mijenjaju strukturu ili funkciju kožne barijere moglo bi ukloniti lijek vezan za kožu, mijenjajući tako transdermalni protok. Stoga korisnice lijeka trebaju izbjegavati uporabu snažnih pripravaka za čišćenje kože i deterdženata (npr. proizvoda s benzalkonijevim ili benzetonijevim kloridom), proizvoda za njegu kože s visokim udjelom alkohola (astringenata, krema za sunčanje) i keratolitika (npr. salicilne kiseline, mliječne kiseline).

Treba izbjegavati istodobnu primjenu svih lijekova za nanošenje na kožu koji utječu na proizvodnju kožnih stanica (npr. citotoksičnih lijekova).

#### **Učinak estrogenskog HNL-a na druge lijekove**

Pokazalo se da hormonski kontraceptivi koji sadrže estrogene značajno smanjuju koncentraciju lamotrigina u plazmi kada se primjenjuju istodobno zbog indukcije glukuronidacije lamotrigina. To može smanjiti kontrolu napadaja. Iako potencijalna interakcija između hormonskog nadomjesnog liječenja i lamotrigina nije ispitana, očekuje se da slična interakcija postoji, što može dovesti do smanjenja kontrole napadaja kod žena koje uzimaju oba lijeka zajedno.

#### **Farmakodinamičke interakcije**

Tijekom kliničkih ispitivanja s kombiniranim režimom liječenja HCV-a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sa i bez dasabuvira, povišenja ALT-a veća od 5 puta iznad gornje granice normale (ULN) bila su značajno češća u žena koje su koristile lijekove koji sadrže etinilestradiol, poput CHC-a. Žene koje su koristile lijekove koji sadrže druge estrogene, bez etinilestradiola, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onima koje nisu primale estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje koriste druge estrogene, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni s kombiniranim režimom lijekova ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sa ili bez dasabuvira, kao i režimom s glekaprevirom/pibrentasvirom (vidjeti dio 4.4.)



## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Primjena lijeka Estradiol Besins nije indicirana u trudnoći. Ako žena zatrudni tijekom liječenja lijekom Estradiol Besins ili se sumnja na trudnoću, liječenje treba odmah prekinuti.

Rizik od pobačaja i supresija laktacije nisu indikacije za estrogensku terapiju.

Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških ispitivanja koji se odnose na nehotično izlaganje ploda estrogenima ne ukazuju na teratogene učinke ni toksične učinke na plod.

### Dojenje

Primjena lijeka Estradiol Besins nije indicirana tijekom dojenja.

### Plodnost

Primjena lijeka Estradiol Besins nije indicirana za plodnost.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Estradiol Besins ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave su najčešće blage i rijetko zahtijevaju prekid liječenja. Nuspojave (ako se pojave) obično nastupaju tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja.

Nuspojave opažene kod primjene lijekova za HNL tijekom menopauze navode se u tablici u nastavku.

Nuspojave se kategoriziraju kao vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) ili rijetke ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ).

<b>Organski sustav</b>	<b>Česte nuspojave (<math>\geq 1/100</math> i <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Manje česte nuspojave (<math>\geq 1/1000</math> i <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rijetke nuspojave (<math>\geq 1/10\ 000</math> i <math>&lt; 1/1000</math>)</b>
Poremećaji metabolizma i prehrane			nepodnošenje glukoze
Psihijatrijski poremećaji		depresija nagle promjene raspoloženja	promjene libida
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vertoglavica migrena	pogoršanje epilepsije
Poremećaji probavnog sustava	mučnina bol u abdomenu	flatulencija povraćanje	
Poremećaji oka			nepodnošenje kontaktnih leća
Krvožilni poremećaji		venska tromboembolijska bolest	arterijska hipertenzija
Poremećaji jetre i žuči			odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije kolestaza i žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus	promjena boje kože akne
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			bol u kostima
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	oticanje/bol u dojkama povećanje dojki dismenoreja, menoragija metroragija, leukoreja hiperplazija endometrija	dobročudna novotvorina u dojci povećan volumen fibroida u maternici lejomiom vaginitis / vaginalna kandidijaza	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	promjena tjelesne težine (povećanje ili smanjenje) zadržavanje tekućine uz periferni edem	astenija	anafilaktična reakcija (u žena s alergijskom reakcijom u anamnezi)

Prijavljene su i druge nuspojave povezane s liječenjem estrogenom / progestagenom:

- bolest žučnog mjehura
- poremećaji kože i potkožnog tkiva: kloazma, multiformni eritem, vaskularna purpura
- vjerojatno demencija nakon 65. godine života (vidjeti dio 4.4).

### **Rizik od raka dojke**

- U žena koje primjenjuju kombiniranu estrogensko-progestagensku terapiju dulje od 5 godina prijavljen je do 2 puta veći rizik od dijagnoze raka dojke.
- Povećani rizik u žena koje uzimaju samo estrogensku terapiju niži je nego onaj u korisnica kombinacija estrogena i progestagena.
- Stupanj rizika ovisi o trajanju primjene (vidjeti dio 4.4).

U nastavku su prikazane procjene apsolutnog rizika na temelju rezultata najvećeg randomiziranog placebom kontroliranog ispitivanja (WHI) i najveće metaanalize prospektivnih epidemioloških ispitivanja.

**Najveća metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja – procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene kod žena s indeksom tjelesne mase (ITM) 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Dob na početku HNL-a (godine)	Incidencija na 1000 žena koje nikada nisu primjenjivale HNL tijekom 5-godišnjeg razdoblja (50-54 godine)* <sup>2</sup>	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL-a nakon 5 godina
<b>Samo estrogenski HNL</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL</b>			
50	13,3	1,6	8,0
* <sup>2</sup> Prema početnim stopama incidencije u Engleskoj 2015. kod žena s ITM-om od 27 (kg/m <sup>2</sup> )			
Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke u zemljama EU-a razlikuje, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se mijenjati proporcionalno tome.			

**Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 10 godina primjene kod žena s ITM-om od 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Dob na početku HNL-a (u godinama)	Incidencija na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNL tijekom 10 godina (50 - 59 godina) *	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL, nakon 10 godina
<b>samo estrogenski HNL</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL</b>			
50	26,6	1,8	20,8
*Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. kod žena s ITM-om od 27 (kg/m <sup>2</sup> )			
Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u zemljama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se proporcionalno mijenjati.			

## Ispitivanja WHI u SAD-u – dodatan rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina	Omjer izgleda i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL-a tijekom 5 godina (95% CI)
<b>Samo KKE</b>			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)* <sup>3</sup>
<b>KKE + MPA estrogen i progestagen<sup>‡</sup></b>			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
* <sup>3</sup> Ispitivanje WHI u žena bez maternice, koje nije pokazalo povećan rizik od raka dojke.			
‡Kad je analiza bila ograničena na žene koje prije ispitivanja nisu primjenjivale HNL, nije primijećen povećan rizik tijekom prvih 5 godina liječenja; nakon 5 godina rizik je bio veći nego u žena koje nisu primjenjivale HNL.			
KKE - konjugirani konjski estrogen MPA - medroksiprogesteronacetat			

### Rizik od raka endometrija

Žene u postmenopauzi s maternicom

Rizik od raka endometrija iznosi približno 5 na svakih 1000 žena s maternicom koje ne primjenjuju HNL.

U žena s maternicom ne preporučuje se samo estrogenski HNL jer povećava rizik od raka endometrija (vidjeti dio 4.4).

Ovisno o trajanju primjene samo estrogena i o dozi estrogena, povećanje rizika od raka endometrija u epidemiološkim se ispitivanjima kretalo u rasponu od 5 do 55 dodatnih dijagnosticiranih slučajeva na svakih 1000 žena u dobi od 50 do 65 godina.

Dodavanje progestagena liječenju samo estrogenom tijekom najmanje 12 dana po ciklusu može spriječiti taj povećan rizik. U ispitivanju *Million Women Study* 5-godišnja primjena kombiniranog (sekvencijskog ili kontinuiranog) HNL-a nije povećala rizik od raka endometrija (omjer rizika: 1,0 [0,8 - 1,2]).

### Rak jajnika

Dugotrajna primjena samo estrogenskog te kombiniranog estrogensko-progestagenskog HNL-a povezuje se s blago povećanim rizikom od dijagnoze raka jajnika (vidjeti dio 4.4).

Metaanaliza 52 epidemiološka ispitivanja ukazala je na povećan rizik od razvoja raka jajnika u žena koje trenutno primjenjuju HNL u usporedbi sa ženama koje nikada nisu koristile HNL (omjer rizika: 1,43; 95% CI: 1,31 - 1,56). U žena u dobi od 50 do 54 godine koje koriste HNL 5 godina to rezultira otprilike jednim dodatnim slučajem na 2000 korisnica. Među ženama u dobi od 50 do 54 godine koje ne primjenjuju HNL, rak jajnika dijagnosticirat će se u 2 od 2000 žena tijekom 5-godišnjeg razdoblja.

### Rizik od venske tromboembolije

HNL se povezuje s 1,3 - 3 puta većim relativnim rizikom od venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Nastup takvog događaja vjerojatniji je tijekom prve godine HNL-a (vidjeti dio 4.4). Rezultati ispitivanja WHI prikazani su u nastavku:

## Ispitivanja WHI – dodatan rizik od venske tromboembolije tijekom 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL-a
<b>Samo oralni estrogen*<sup>4</sup></b>			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Oralna kombinacija estrogena i progestagena</b>			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
* <sup>4</sup> Ispitivanje u žena bez maternice			

### Rizik od bolesti koronarnih arterija

Rizik od bolesti koronarnih arterija blago je povećan u korisnica kombiniranog estrogensko-progestagenskog HNL-a starijih od 60 godina (vidjeti dio 4.4).

### Rizik od ishemijskog moždanog udara

Terapija samo estrogenom i kombinirana estrogensko-progestagenska terapija povezuju se s do 1,5 puta većim relativnim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Rizik od hemoragijskog moždanog udara nije povećan tijekom primjene HNL-a.

Relativan rizik ne ovisi o dobi ni o trajanju primjene. Ipak, budući da je početni rizik uvelike ovisan o dobi, ukupan rizik od moždanog udara u žena koje koriste HNL povećavat će s dobi (vidjeti dio 4.4).

### Objedinjeni podaci iz svih ispitivanja WHI – dodatan rizik od ishemijskog moždanog udara\*<sup>5</sup> tijekom 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL-a tijekom 5 godina
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
* <sup>5</sup> Nije se pravila razlika između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.			

### Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Bol u dojkama ili prekomjerna proizvodnja cervikalne sluzi mogu ukazivati na primjenu prevelike doze, ali akutno predoziranje nije prijavljeno i vjerojatno ne bi predstavljalo problem. Predoziranje estrogenom može uzrokovati mučninu i dovesti do prijelomnog krvarenja. Ne postoje specifični protulijekovi, a liječenje treba biti simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

ATK oznaka: G03CA03

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav – Prirodni i polusintetski estrogene, obični.

Djelatna tvar, 17 $\beta$ -estradiol, kemijski je i biološki identičan endogenom humanom estradiolu. On nadomješta gubitak proizvodnje estrogena u žena u menopauzi i ublažava simptome menopauze. Estradiol Besins sprječava gubitak kosti nakon menopauze ili ovarijektomije.

#### Mehanizam djelovanja

Estradiol Besins pripada skupini prirodnih fizioloških estrogena. Djelatna tvar kemijski je i biološki identična endogenom humanom estradiolu. Omogućuje sistemsku primjenu 17 $\beta$ -estradiola nanošenjem na neoštećenu kožu. Nadomješta gubitak proizvodnje estrogena u žena u menopauzi i onih podvrnutih ovarijektomiji te ublažava simptome menopauze. Estrogeni sprječavaju gubitak kosti nakon menopauze ili ovarijektomije.

Estrogeni tvore kompleks sa specifičnim receptorom koji prvenstveno stimulira sintezu DNK i proteina na unutarstaničnoj razini; imaju metabolički učinak na „ciljne“ organe. Najaktivniji estrogen na receptorskoj razini je estradiol, koji pretežno proizvode folikuli u jajnicima, od menarhe do menopauze. Estradiol Besins će stoga iskazivati estrogenski učinak na glavne „ciljne“ organe – ne samo jajnike, endometrij i dojke, već i hipotalamus, hipofizu, rodnicu, uretru i jetru – slično onome što se obično opaža u folikularnoj fazi.

Transdermalnom primjenom lijeka Estradiol Besins izbjegava se učinak prvog prolaza kroz jetru, koji je odgovoran za pojačanu sintezu angiotenzina, lipoproteina vrlo niske gustoće (triglicerida) i određenih faktora koagulacije.

Informacije iz kliničkih ispitivanja

#### *Ublažavanje simptoma menopauze:*

Ublažavanje simptoma menopauze ostvareno je unutar prvih nekoliko tjedana liječenja.

Profil prijelomnog krvarenja ili stopa amenoreje ovise o individualnom režimu doziranja estrogensko-progestagenske terapije.

#### *Prevenција osteoporoze:*

Nedostatak estrogena tijekom menopauze povezan je s povećanjem koštane pregradnje i smanjenjem koštane mase.

Učinak estrogena na mineralnu gustoću kosti ovisi o dozi. Čini se da je zaštita učinkovita dokle god liječenje traje. Nakon prekida HNL-a koštana masa gubi se sličnom brzinom kao u neliječenih žena.

Dokazi iz ispitivanja WHI i ispitivanja obuhvaćenih metaanalizom pokazuju da primjena HNL-a, bilo samostalno ili u kombinaciji s progestagenom – prvenstveno u zdravih žena – smanjuje rizik od prijeloma kuka i kralježaka te drugih osteoporotskih prijeloma. HNL bi također mogao spriječiti rizik od prijeloma u žena s malom gustoćom kosti i/ili potvrđenom osteoporozom, no dokazi za to su ograničeni.

Nakon 2 godine liječenja lijekom Estradiol Besins u dozi od 2,5 g (2 potiska na dan) mineralna gustoća kosti lumbalne kralježnice povećala se za  $1,2 \pm 0,5\%$  do  $5,6 \pm 2,9\%$  (srednja vrijednost  $\pm$  SD).



Nakon 3 godine liječenja lijekom Estradiol Besins u dozi od 2,5 g mineralna gustoća kosti lumbalne kralježnice povećala se za  $1,2 \pm 0,9\%$  do  $4,7 \pm 3,2\%$ . Ta promjena mineralne gustoće kosti bila je slična onoj zabilježenoj uz oralne konjugirane konjske estrogene (KKE) u dozi od 0,625 mg na dan. Udio žena kojima se mineralna gustoća kosti u lumbalnom području održala ili povećala tijekom liječenja iznosio je 90%.

Estradiol Besins je utjecao i na mineralnu gustoću kosti kuka. U kontrolnoj skupini koja je primala estriol zabilježen je značajan gubitak mineralne gustoće kosti proksimalnog dijela bedrene kosti za  $1,3 \pm 0,3\%$  godišnje, dok u skupini koja je primala Estradiol Besins nije opažena značajna promjena. Razlika između tih dviju skupina bila je značajna ( $P < 0,05$ ).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Farmakokinetička ispitivanja pokazuju da se pri topikalnom nanošenju na veliko područje kože u hlapljivom otapalu približno 10% estradiola perkutano apsorbira u krvožilni sustav, neovisno o dobi bolesnice.

Svakodnevno nanošenje lijeka Estradiol Besins u dozi od 2,5 g ili 5 g na površinu od najmanje 750 cm<sup>2</sup> postupno povećava razine estrogena u krvi, koje dosežu stanje dinamičke ravnoteže nakon približno 3 - 5 dana, te dovodi do cirkulirajućih razina estradiola i estrona koje su apsolutnim koncentracijama i omjerom ekvivalentne onima koje se postižu tijekom rane i srednje folikularne faze menstrualnog ciklusa.

Estradiol Besins se primjenjivao u 17 žena u postmenopauzi jedanput na dan na stražnji dio jedne ruke, od zapešća do ramena, tijekom 14 uzastopnih dana.

Maksimalna serumska koncentracija ( $C_{max}$ ) estradiola 12. dana iznosila je 117 pg/ml, a estrona 128 pg/ml.

Serumske koncentracije estradiola i estrona uprosječne prema doziranju ( $C_{average}$ ) tijekom 24-satnog razdoblja nakon primjene lijeka Estradiol Besins u dozi od 2,5 g 12. dana iznosile su 76,8 pg/ml odnosno 95,7 pg/ml.

U razdoblju od 11. do 13. dana određivale su se dvije vrijednosti  $C_{min}$  (najniže koncentracije u plazmi):  $C_{min}$  A bila je opažena apsolutna minimalna koncentracija tijekom 24-satnog intervala doziranja, a  $C_{min}$  B najniža koncentracija 24 sata nakon primjene doze. Vrijednosti  $C_{min}$  A estradiola i estrona izmjerene nakon primjene 2,5 g lijeka Estradiol Besins 12. dana iznosile su 42,1 pg/ml odnosno 69,2 pg/ml. Vrijednosti  $C_{min}$  B estradiola i estrona iznosile su 68,8 odnosno 90,2 pg/ml.

Apsorpcija transdermalnih estrogena zaobilazi učinak prvog prolaza kroz jetru. Čini se da to dovodi do stabilnijih serumskih razina estradiola bez suprafizioloških koncentracija u jetri. Zahvaljujući izbjegavanju metabolizma prvog prolaza, transdermalna hormonska terapija može imati manje izražene učinke na sintezu jetrenih proteina, kao što su upalni biljezi, biljezi koagulacije i fibrinolize, trigliceridi i proteini koji vežu steroide, dok oralna hormonska terapija ima izraženije hiperkoagulacijske učinke te pojačava sintezu C-reaktivnog proteina i biljega fibrinolize.

### Distribucija

Estradiol se u velikoj mjeri vezuje za proteine u plazmi, prvenstveno globulin koji veže spolne hormone (SHBG), a u manjoj mjeri i za albumin. Samo je približno 2% slobodno i biološki aktivno. Tkivna distribucija nevezanog estradiola brza je i opsežna.

## Metabolizam

Peroralno primijenjeni estrogenu u značajnoj mjeri podliježu gastrointestinalnom metabolizmu i metabolizmu prvog prolaza kroz jetru, što ima neželjene posljedice poput promjena u sintezi i metabolizmu jetrenih proteina. S druge strane, transdermalni estrogenu nude bolji način isporuke lijeka jer omogućuju ulazak estrogena izravno u sistemsku cirkulaciju, zaobilazeći pritom želučanu stijenku i metabolizam prvog prolaza kroz jetru, čime se postižu razine estradiola i estrona vrlo slične onima u žena prije menopauze.

Transdermalno primijenjen estradiol se nakon sistemske apsorpcije metabolizira jednako kao i endogeni hormon. Estradiol se prvenstveno metabolizira u jetri do estrona, a potom i do estriola, epioestriola i kateholnih estrogena, koji se zatim konjugiraju u sulfate i glukuronide. Metabolizam uključuje više CYP izoenzima, ali u njemu pretežno posreduje CYP3A4. Estriol podliježe glukuronidaciji posredstvom UGT1A1. Metaboliti estradiola podliježu enterohepatičkoj cirkulaciji.

## Eliminacija

Lijek se prvenstveno izlučuje mokraćom (u obliku konjugiranih metabolita). Samo se mala količina izlučuje feces.

Nakon prestanka liječenja koncentracije estradiola i konjugiranog estradiola u mokraći vraćaju se na početne vrijednosti nakon približno 76 sati.

## Linearnost/nelinearnost

Tijekom prvih nekoliko sati nakon nanošenja gela (2 - 12 sati) razine estradiola dosežu vrijednosti koje su izravno proporcionalne veličini doze. Nakon višestrukih doza razine estradiola pokazuju povećanje  $C_{max}$  i  $AUC_{(0-24h)}$  koje je povezano s dozom, ali je manje nego proporcionalno dozi: u jednom je ispitivanju prijavljeno da su se srednje vrijednosti serumskih razina estradiola nakon 11 - 13 dana kretale u rasponu od  $68,1 \pm 27,4$  pg/ml (uz dnevnu dozu koja je sadržavala 1,5 mg estradiola) do  $102,9 \pm 39,9$  pg/ml (uz dnevnu dozu koja je sadržavala 3 mg estradiola). Nema dovoljno dostupnih podataka o učincima estradiola u žena starijih od 65 godina (vidjeti dio 4.1).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nema relevantnih informacija osim onih već uključenih u Sažetak opisa svojstava lijeka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

etanol 96%  
kARBOMER  
trolamin  
pročišćena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Višedozni spremnik s odmjernom pumpicom koja se sastoji od polipropilenske (PP) bočice s vrećicom načinjenom od polietilena niske gustoće (LDPE) i polipropilenskim (PP) odmjernim ventilom.

Jedna bočica sadrži 80 g transdermalnog gela, a jednom se dozom (potiskom pumpice) isporučuje 1,25 g transdermalnog gela (0,75 mg estradiola po potisku). Jedna bočica sadrži približno 60 doza.

Veličine pakiranja:

1 x 80 g

2 x 80 g

3 x 80 g

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Besins Healthcare S.A., Rue Washington 80, 1050 Ixelles, Belgija

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-443930445

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 24. veljače 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

20. prosinac 2023.