

**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
Естрожель, гель для місцевого застосування, 0,6 мг/г**

Частина VI: Резюме Плану управління ризиками

**Резюме Плану управління ризиками для препарату ЕСТРОЖЕЛЬ 750 мікрограм/
Гель для місцевого застосування (естрадіол)**

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для препарату ЕСТРОЖЕЛЬ. В ПУР наведена детальна інформація щодо важливих ризиків препарату ЕСТРОЖЕЛЬ, яким чином ці ризики можуть бути мінімізовані, і яким чином можливо отримати більше інформації про ризики та відсутню інформацію при застосуванні препарату ЕСТРОЖЕЛЬ (відсутня інформація).

В Короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ) та інструкції для медичного застосування наведена необхідна інформація для медичних працівників та пацієнтів щодо застосування препарату ЕСТРОЖЕЛЬ.

I. Лікарський засіб та те, для чого він застосовується

ЕСТРОЖЕЛЬ затверджений для замісної гормональної терапії (ЗГТ) для корекції дефіциту естрогену і симптомів дефіциту естрогену, особливо при віковій або штучній менопаузі: вазомоторних порушень (припливи, нічна пітливість), трофічних розладів сечостатевого тракту (атрофічні вульвовагініти, диспареунія, нетримання сечі) і психічних розладів (порушення сну, астенія) та для профілактики постменопаузального остеопорозу для жінок з наявністю високого ризику переломів, жінкам, які не переносять інші лікарські препарати, схвалені для профілактики остеопорозу, або яким ці препарати протипоказані (див. КХЛЗ для повного тексту показань). Досвід застосування цієї терапії жінкам віком від 65 років обмежений. Він містить естрадіол в якості діючої речовини та застосовується у вигляді трансдермального гелю.

II. Ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу та заходи з мінімізації або подальшого опису ризиків

Нижче зазначені важливі ризики препарату ЕСТРОЖЕЛЬ, а також запропоновані заходи для мінімізації цих ризиків.

Заходами з мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарського засобу, можуть бути:

- Специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи та рекомендації щодо належного застосування, наведена в інструкції для медичного застосування препарату та КХЛЗ для пацієнтів і медичних працівників;
- Важливі рекомендації, вказані на упаковці лікарського засобу;
- Зареєстрований розмір упаковки — кількість препарату в упаковці, обрана таким чином, щоб забезпечити належне застосування лікарського засобу.
- Рецептний статус лікарського засобу – спосіб, у який лікарський засіб постачається пацієнту (наприклад, за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з ним.

Разом ці заходи складають *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

Додатково до цих заходів безперервно відбувається збір та регулярний аналіз інформації про побічні реакції, у тому числі оцінка періодично оновлюваного звіту з безпеки, таким чином можуть бути здійснені негайні заходи відповідним чином. Ці заходи складають *рутинні заходи з фармаконагляду*.

II.A Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу Естрожель, гель для місцевого застосування, 0,6 мг/г

Важливі ризики при застосуванні препарату ЕСТРОЖЕЛЬ – це ризики, для яких необхідні спеціальні заходи з управління ризиками з метою подальшого вивчення або мінімізації ризику, для безпечного застосування препарату. Важливі ризики можуть бути розцінені як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких наявні достатні докази зв'язку із застосуванням препарату ЕСТРОЖЕЛЬ. Потенційні ризики – це проблеми, для яких зв'язок із даним лікарським засобом є можливим на основі наявних даних, однак цей зв'язок ще не є встановленим і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація – це інформація з безпеки лікарського засобу, яка на даний час відсутня, і яку потрібно зібрати (тобто при довготривалому застосуванні лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики:	Рак молочної залози Гіперплазія ендометрія та карцинома Рак яєчників
Важливі потенційні ризики:	Порушення печінки (жовчнокам'яна хвороба) Ішемічний інсульт Тромбоз глибоких вен та емболія легеневої артерії Затримка рідини в організмі пацієнтів з порушенням функції серця і нирок
Відсутня інформація:	Відсутня

II.В Резюме важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик: Рак молочної залози	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом: Існує велика кількість досліджень і мета-аналізів, де надані різноманітні результати щодо ризику розвитку раку молочної залози, що пов'язаний з ЗГТ. Більшість досліджень припускають більш високий загальний ризик розвитку раку молочної залози у нинішніх пацієнтів на ЗГТ, в порівнянні з тими, хто ніколи не отримував терапію. І більш високий надлишковий ризик у разі комбінованої терапії естроген плюс прогестаген у порівнянні з монотерапією естрогеном. У нещодавньому мета-аналізі 58 досліджень, в яких взяли участь близько 500 000 жінок у постменопаузі, і порівняння ризику розвитку раку молочної залози серед тих, хто отримував ЗГТ, і тих, хто не отримував ЗГТ, показали, що застосування ЗГТ більше одного року збільшує ризик розвитку раку молочної залози, при цьому ризик збільшується тим більше, чим довше використовують ЗГТ. Різні дослідження також показують, що ризик розвитку раку молочної залози, судячи з усього, істотно не залежить від типу естрогену і способу його введення.
Фактори ризику та групи ризику	Ризик розвитку раку молочної залози у жінок в менопаузі, які отримують ЗГТ, ймовірно, буде залежати від декількох факторів, наслідки яких погано вивчені. До них відносяться: довічне застосування естрогену і регулярні курси застосування, кількість дітей, годування груддю, застосування естрогену внутрішньоутробно, генетична схильність, маса тіла, щільність

**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
Естрогель, гель для місцевого застосування, 0,6 мг/г**

	<p>молочної залози, тривалість ЗГТ, інтервал між менопаузою і початком ЗГТ.</p> <p>Дослідження показало, що ризик розвитку раку молочної залози найбільш високий у жінок, що застосовують НРТ протягом більше п'яти років, в результаті, в протоколах лікування зазвичай вважається, що ЗГТ протягом п'яти років має сприятливий профіль співвідношення користь / ризику у жінок в постменопаузі за умови, що лікування починається до 60 років або протягом 10 років після менопаузи.</p> <p>Комбінована ЗГТ естрогеном і прогестероном значно збільшує ризик розвитку раку молочної залози, у порівнянні ЗГТ тільки естрогеном.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <p><i>Розділ 4.2, 4.3, 4.4 та 4.8 КХЛЗ</i></p> <p><i>Розділ 2, 3 та 4 ІМЗ</i></p> <p><i>Розділ 4.4 КХЛЗ та розділ 2 ІМЗ, де надано рекомендацію, що перед початком лікування лікарю необхідно зібрати повний особистий і сімейний анамнез пацієнтки, слід провести медичне обстеження та 1 раз на рік проводити аналіз. Також надані рекомендації щодо регулярного обстеження молочної залози.</i></p> <p><i>Розділ 2, 3 та 4 ІМЗ</i></p> <p><i>Рецептурний статус препарату: відпускається лише по рецепту</i></p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: відсутні</p>

Важливий ідентифікований ризик: Гіперплазія ендометрія та карцинома

Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Оскільки естрогени сприяють проліферації ендометрія, один лише прийом у жінок в постменопаузі з непошкодженою маткою пов'язаний з підвищеною частотою гіперплазії або карциноми ендометрія.
Фактори ризику та групи ризику	<p>Жінки, у яких не було гістеректомії.</p> <p>Ожиріння, цукровий діабет і хронічна неконтрольована стимуляція ендометрія естрогеном.</p> <p>Резидуальний ендометріоз: безперешкодна стимуляція естрогеном може призвести до передракової або злоякісної трансформації залишкових вогнищ.</p> <p>Пізня менопауза, гіпертонія, відсутність фізичної активності, відсутність пологів в анамнезі.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <p><i>Розділи 4.2, 4.3, 4.4 та 4.8 КХЛЗ</i></p> <p><i>Розділи 2, 3 та 4 ІМЗ</i></p> <p><i>Розділ 4.4 КХЛЗ та розділ 2 ІМЗ, де надано рекомендацію, що перед початком лікування лікарю необхідно зібрати повний особистий і сімейний анамнез пацієнтки, слід провести медичне обстеження та 1 раз на рік проводити аналіз.</i></p>

**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
Естрожел, гель для місцевого застосування, 0,6 мг/г**

	<p><i>Розділ 4.4 КХЛЗ, де рекомендовано перебувати під пильним наглядом пацієнтам з ендометріозом та гіперплазією ендометрія в анамнезі.</i></p> <p><i>В розділі 2 ІМЗ надано рекомендацію звернутись до лікаря у разі виникнення довготривалої, нез'ясованої кровотечі.</i></p> <p><i>Рецептурний статус препарату: відпускається лише по рецепту</i></p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: відсутні</p>
--	--

Важливий ідентифікований ризик: Рак яєчників

Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	<p>У багатьох дослідженнях виявили невелике, але суттєве збільшення ризику розвитку раку яєчників, що пов'язаний з ЗГТ, а в деяких показано збільшення ризику при тривалій терапії тільки естрогеном.</p> <p>У 2015 році Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) внесло поправки в основну КХЛЗ для препаратів для лікування ЗГТ, з метою відобразити, що невелике збільшення ризику стає очевидним протягом п'яти років з моменту застосування і зменшується з плином часу після припинення лікування.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Рак яєчників найчастіше діагностується у жінок віком 55–64 років. До інших факторів ризику належать ожиріння; рак яєчників, рак молочної залози або рак товстої кишки у сімейному анамнезі; використання тільки статевих органів. Куріння може підвищити ризик розвитку деяких видів раку яєчників, наприклад раку слизової оболонки яєчника.</p> <p>Дослідження виявили підвищений ризик у жінок, які отримують тривалу ЗГТ (5–10 років).</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <p><i>Розділ 4.2, 4.3, 4.4 та 4.8 КХЛЗ</i></p> <p><i>Розділ 2, 3 та 4 ІМЗ</i></p> <p><i>Розділ 4.4 КХЛЗ та розділ 2 ІМЗ, де надано рекомендацію, що перед початком лікування лікарю необхідно зібрати повний особистий і сімейний анамнез пацієнтки, слід провести медичне обстеження та 1 раз на рік проводити аналіз.</i></p> <p><i>Рецептурний статус препарату: відпускається лише по рецепту</i></p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: відсутні</p>

Важливий потенційний ризик: Порушення печінки (жовчнокам'яна хвороба)

Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	<p>Відомо, що пероральна форма ЗГТ впливає на функцію жовчного міхура. Дослідження показали, що застосування пероральної форми ЗГТ підвищує ризик захворювань жовчного міхура (як холециститу, так і жовчнокам'яної хвороби), при схожих рівнях ризику, як у разі монотерапії естрогеном, і комбінованої ЗГТ. Існує виражена системна абсорбція</p>
--	---

**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
Естрогель, гель для місцевого застосування, 0,6 мг/г**

	естрадіолу з гелю, тому потенційний ризик захворювання жовчного міхура не можна скидати з рахунків.
Фактори ризику та групи ризику	Жіноча стать, попередні випадки вагітності і жовчнокам'яна хвороба у сімейному анамнезі корелюють з ризиком. Інші фактори ризику включають велике споживання дієтичних жирів і вуглеводів, малорухливий спосіб життя, цукровий діабет 2-го типу і дисліпідемію.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <p><i>Розділ 4.2, 4.3, 4.4 та 4.8 КХЛЗ</i> <i>Розділ 2, 3 та 4 ІМЗ</i> <i>Розділ 4.4 КХЛЗ, де надано рекомендацію припинити лікування у разі виникнення жовтяниці чи порушення функції печінки та рекомендовано перебувати під пильним наглядом пацієнтам з захворюванням печінки.</i> <i>В розділі 2 ІМЗ вказано те, як визначати дані ознаки захворювання печінки.</i> <i>Рецептурний статус препарату: відпускається лише по рецепту</i></p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: відсутні</p>

Важливий потенційний ризик: Ішемічний інсульт

Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Дослідження показали, що монотерапія пероральним естрогеном і ЗГТ естрогеном/прогестинном підвищують ризик розвитку ішемічного інсульту, причому деякі припускають, що ризик інсульту вище у старших жінок в постменопаузі віку і пов'язаний з дозою естрогену.
Фактори ризику та групи ризику	Ризик збільшується з віком і наявністю додаткових факторів ризику, включаючи серцево-судинні захворювання, ожиріння, куріння, переломи, хірургічні втручання, захворювання нирок, а також вроджені та набуті тромбофільні розлади. Загальноприйняте керівництво полягає в тому, щоб уникати або припиняти ЗГТ у пацієнтів, що мають в анамнезі або відомий високий ризик розвитку венозних або артеріальних тромбоемболічних захворювань, включаючи інсульт.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <p><i>Розділ 4.3, 4.4 та 4.8 КХЛЗ</i> <i>Розділ 2 та 4 ІМЗ</i> <i>Розділ 4.4 КХЛЗ та розділ 2 ІМЗ, де надано рекомендації припинити терапію і звернутись до лікаря у разі значного підвищення артеріального тиску з зазначеними симптомами</i> <i>Рецептурний статус препарату: відпускається лише по рецепту</i></p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: відсутні</p>

Важливий потенційний ризик: Тромбоз глибоких вен та емболія легеневої артерії

**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
Естрогель, гель для місцевого застосування, 0,6 мг/г**

Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Естрогени, як вважають, підвищують рівні факторів прокоагуляції VII, X, XII і XIII. Першопрохідний печінковий метаболізм естрогенів може викликати вироблення факторів коагуляції, які порушують антитромботичні процеси і сприяють змінам стінок кровоносних судин, що сприяє розвитку тромботичних уражень. Пероральний естроген впливає на каскад згортання крові, підвищуючи опірність антикоагулянтним білків S і C і збільшуючи рівень фібриногену, тим самим посилюючи тромботичну тенденцію. Уникаючи метаболізму печінки першого проходу, несприятливі ризики для серцево-судинної системи можуть бути знижені при трансдермальному введенні естрогенів.
Фактори ризику та групи ризику	Ризик збільшується з віком і наявністю додаткових факторів ризику, включаючи серцево-судинні захворювання, ожиріння, куріння, переломи, хірургічні втручання, захворювання нирок, вагітність і післяпологовий період, системний червоний вовчак (СЧВ), онкологічні захворювання, а також вроджені та набуті тромбофільні розлади. Широко визнано, що жінки, схильні до підвищеного ризику тромбоемболічних захворювань, не повинні проходити пероральну естрогеновмісну терапію. Ризик розвитку ВТЕ може бути тимчасово збільшений при тривалій іммобілізації, великій травмі або великій операції.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: <i>Розділ 4.3, 4.4 та 4.8 КХЛЗ</i> <i>Розділ 2 та 4 ІМЗ</i> <i>Розділ 4.4 КХЛЗ та розділ 2 ІМЗ, де надано рекомендації, що у післяопераційному періоді увагу слід приділяти профілактиці ВТЕ та стосовно можливих симптомів тромбоемболії</i> <i>Рецептурний статус препарату: відпускається лише по рецепту</i> Додаткові заходи з мінімізації ризиків: відсутні

Важливий потенційний ризик: Затримка рідини в організмі пацієнтів з порушенням функції серця і нирок

Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Естроген може спричиняти затримку рідини, тому пацієнти з дисфункцією серця або нирок і іншими захворюваннями, які можуть бути посилені (такими як діабет і астма), повинні проходити ретельне спостереження під час ЗГТ.
Фактори ризику та групи ризику	Особи з порушенням функції серця або нирок або іншими захворюваннями, які можуть бути погіршені затримкою рідини.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: <i>Розділ 4.3, 4.4 та 4.8 КХЛЗ</i> <i>Розділ 2 та 4 ІМЗ</i> <i>Розділ 4.4 КХЛЗ, де надано рекомендації щодо уважного спостереження за пацієнтами з порушенням функції серця і нирок</i>

**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
Естрожель, гель для місцевого застосування, 0,6 мг/г**

	<p><i>Рецептурний статус препарату: відпускається лише по рецепту</i></p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: відсутні</p>
--	---

II.C План післяреєстраційної розробки

II.C.1 Дослідження, які є умовами реєстрації лікарського засобу

Немає досліджень, які є умовами реєстрації даного лікарського засобу або специфічних зобов'язань щодо препарату ЕСТРОЖЕЛЬ.

II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки

Дослідження, що необхідно провести для препарату ЕСТРОЖЕЛЬ, відсутні.