

J-C Health Care Ltd.

יולי 2015

רופא/ה נכבד/ה  
רוקח/ת נכבד/ת

ברצוננו להביא לידיעתכם את העדכונים בעלונים לרופא ועלון לצרכן של התכשיר :  
Evorel 50

בעלון לרופא הטקסט המודגש באדום הוסף לעלון ואילו הטקסט המחוק בכחול נגרע ממנו.  
העלון לצרכן נוסח מחדש ועל כן לא מסומן.

העלונים מפורסמים במלואם במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות.  
כמו כן, ניתן לקבל את העלונים המודפסים בפניה אלינו לטלפון 09-9591111 .

להלן העדכונים.

בברכה,

ליליאנה בלטר  
רוקחת ממונה

## עלון לצרכנית לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

אוגוסט 50 , מדבקה טרנסדרמלית

חומר פעיל וכמותו ביחידת מינון:

( Estradiol (as hemihydrate 3.2 מ"ג, אסטרדיול (כהמיהידראט) 3.2 מ"ג  
משחרר 50 מק"ג Estradiol אסטרדיול ביממה

חומרים בלתי פעילים ואלרגניים בתכשיר – ראי סעיף 6 "מידע נוסף"

קראי בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמשי בתרופה. עלון זה מיכל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פני אל הרופא או אל הרוקח.

תרופה זו נרשמה עבורך. אל תעבירי אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה.

התרופה אינה מיועדת לילדים

### 1. למה מיועדת התרופה ?

אוגוסט היינו תכשיר הורמונלי חלופי לטיפול בתופעות הקשורות בחסר אסטרוגנים בתקופת הבלות (הנובע מתהליך טבעי או לאחר ניתוח להסרת השחלות) כגון: גלי חום, נדודי שינה, שינויים בנרתיק ובאברי המין, שינויים במצב הרוח ודלדול עצמות (בריחת סידן) היכולים להביא לאוסטאופורוזיס. בנשים שלא עברו כריתת רחם יש להוסיף לטיפול באסטרוגן טיפול מחזורי בגסטגן.

קבוצה תרפויטית: אסטרוגנים

### 2. לפני שימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- הנך אלרגית לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (כמפורט בסעיף 6 – "מידע נוסף")
  - הנך סובלת, סבלת בעבר או שקיים חשד שהינך סובלת מסרטן השד
  - הנך סובלת, סבלת בעבר או שקיים חשד שהינך סובלת מגידול סרטני המוחמר על ידי אסטרוגנים (כגון סרטן רירית הרחם)
  - הנך סובלת מעיבוי רירית הרחם שלא טופל
  - הנך סובלת מדימום לא מוסבר מהנרתיק.
  - הינך סובלת או שסבלת בעבר מקרישי דם בוורידים (טרומבוזיס) או קרישי דם שעבר לריאות (תסחיף ריאתי)
  - הנך סובלת מבעיות דם העלולות להגביר את הסיכון לפתח קרישי דם (טרומבוזיס) (לדוגמא פרוטאין C, פרוטאין S או חסר באנטיטרומבין)
  - הינך סובלת או שסבלת בעבר ממחלה של הכבד ובדיקות תפקודי הכבד שלך עדיין לא חזרו להיות תקינות.
  - הינך סובלת או שסבלת בעבר מעורקים חסומים שהובילו לתעוקת חזה (אנגינה) או התקף לב או שבץ
  - הנך סובלת מבעיות דם הנקראות פורפיריה .
  - הינך בהריון או מניקה
- אין להשתמש בתכשיר אם אחד מהמצבים מעלה רלבנטים אליך. במידה ואינך בטוחה, יש להתייעץ עם הרופא או הרוקח לפני השימוש באוגוסט.
- התרופה אינה מיועדת לשימוש בילדים

### **אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה**

#### **בדיקות רפואיות**

בטרם נטילת תכשיר הורמונלי חלופי כגון אוגוסט, על הרופא לשאול אותך לגבי ההיסטוריה הרפואית שלך ושל משפחתך. יתכן והרופא יחליט על בדיקה פיסית של השדיים או הבטן ויתכן ויחליט על בדיקה פנימית. הרופא יבצע זאת רק אם הדבר הכרחי או אם יש לך חששות מיוחדים.

מרגע התחלת הטיפול בתכשיר הורמונלי חלופי, עליך להיפגש עם הרופא לבדיקות רפואיות תקופתיות (לפחות אחת לשנה). בבדיקות אלה, יתכן והרופא ידון אתך על התועלות והסיכונים בהמשך הטיפול.

אנא וודאי שאת:

- מבצעת בדיקות תקופתיות של השד ומשטח צוואר הרחם
- מבצעת בדיקות שד לזיהוי שינויים כגון גומות בעור, שינויים בפטמה או גושים שניתן לראות או לחוש

**ספרי לרופא אם סבלת או הנך סובלת מהמצבים הבאים. יתכן ותזדקקי לבדיקות רפואיות תקופתיות לעיתים תכופות יותר**

- בעיה הנגרמת מגידול ברירת הרחם
  - בתוך הרחם- פיברוזיס
  - מחוץ לרחם – אנדומטריוזיס
  - עיבוי רירית הרחם (endometrial hyperplasia)
- סיכון מוגבר לקרישי דם (ראי סעיף "קרישי דם" בהמשך)
- היסטוריה משפחתית של סיכון מוגבר לסרטנים הקשורים באסטרוגן (ראי סעיף "סרטן השד" בסעיף 3 בהמשך)
- יתר לחץ דם. יתכן והרופא ינחה אותך להפסיק את השימוש באוורל במידה ולחץ הדם שלך עולה
- סכרת
- אבני מרה
- מיגרנה או כאבי ראש חמורים
- זאבת אדמנית מערכתית (SLE). מחלה אוטואימונית הגורמת לכאבי פרקים, פריחה בעור וחום
- אפילפסיה
- אסתמה
- מחלה המשפיעה על עור התוף (טרשת האוזן)
- בעיות כבד, לב או כליות
- רמה גבוהה של טריגליצרידים (שומנים) בדם העלולה להגביר את הסיכון לדלקת בלב (הגורמת לכאב חריף בבטן ובגב)
- בעיות בשד
- היסטוריה של נפוחות פתאומית של הפנים או של הגרון, העלולים לגרום לקושי בבליעה או נשימה, התנפחות מהירה של הידיים ושל הרגליים והתכווצויות בקיבה

יתכן ותוכלי להמשיך את הטיפול באוורל אך כדאי לדון עם הרופא קודם לכן. אנא עדכני את הרופא אם מצבים אלה חוזרים או מחמירים במהלך הטיפול באוורל.

הסיכון בשימוש בתכשיר הורמונלי חלופי במקרים בהם תום הווסת הגיע לפני הזמן, הינו שונה. יש להתייעץ עם הרופא לגבי הסיכונים

## עישון

אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא במידה והינך מעשנת. מומלץ שתפסיקי לעשן בעת שימוש באוורל. אם אינך מסוגלת להפסיק לעשן והנך מעל גיל 35 שנים, יש להיוועץ ברופא עישון הינו גורם סיכון לתסחיף פקיקי ורידי (VTE- venous thromboembolism)

## מצבים אחרים:

- אם את סובלת מכתמים חומים על הפנים או על הגוף (כלואזמה chloasma) או שסבלת מכתמים מסוג זה בעבר, יתכן ותדרשי להימנע מחשיפה לאור השמש או ממיטות שיזוף (יתכן וכתמים אלה לא ייעלמו לחלוטין)

**אם את לוקחת, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספרי על כך לרופא או לרוקח. במיוחד עם את לוקחת**

- תרופות לאפילפסיה כגון: פנובארביטל, פניטואין או קרבמאזפין.
- תרופות מסוימות לטיפול בזיהומים כגון: ריפמפיצין, ריפבוטין, נאוויפין, אפאוורנאז, ריטונאוור או נלפינוויר.
- בוסנטן- תרופה ליתר לחץ דם בכלי הדם בריאות
- סנט. ג'ונס וורט – לדכאן
- נטילת תרופות אלה עם אוורל עלולה לפגוע ביעילות האוורל ולכן את עלולה לסבול מדימומים, הדומים לווסת, כאשר את לא מצפה לכך
- למוטריגין – תרופה לאפילפסיה. שימוש באוורל במקביל לשימוש בלמוטריגין עלולה לפגוע בשליטה במחלת האפילפסיה.

## ניתוחים או בדיקות

אנא דווחי לרופא במידה ואת מתכננת לעבור ניתוח. יתכן ותדרשי להפסיק את השימוש באוורל 4 עד 6 שבועות לפני הניתוח על מנת להקטין את הסיכון לקריש דם. הרופא ינחה אותך מתי תוכלי לחזור להשתמש באוורל

אם את מבצעת בדיקת דם או שתן בבית חולים או אצל רופא המשפחה, אנא צייני בפניו שאת משתמשת באוורל. זאת משום שאוורל עלולה להשפיע על תוצאות הבדיקות.

## הריון והנקה

אין להשתמש בתכשיר אם את בהריון, עשויה להיות בהריון או צפויה להיכנס להריון. זאת משום שאוורל עלול להשפיע על התינוק.

אם את בהריון, אנא צרי קשר עם הרופא מידית והסירי את המדבקה.  
אין להשתמש בתכשיר במידה ואת מניקה.  
אנא התייעצי עם הרופא או עם הרוקח לפני נטילת תרופה כלשהיא במידה ואת בהריון או מניקה.

## **נהיגה ושימוש במכונות**

אין מידע האם אוורל משפיע על היכולת לנהוג או על השימוש במכונות. אנא בדקי כיצד התרופה משפיעה עליך טרם נהיגה או שימוש בכלים כבדים או מכונות.

## **בטיחות תכשירים הורמונליים חלופיים**

בנוסף לתועלות, לשימוש בתכשירים אלה קיימים גם סיכונים. יש לקחת בחשבון את הנתונים הבאים לפני שמתחילים שימוש בתכשירים הורמונליים חלופיים.

### **מחלות לב**

תכשירים הורמונליים חלופיים **אינם מומלצים** לנשים הסובלות או סבלו לאחרונה ממחלות לב. אם אי פעם הייתה לך מחלת לב, שוחחי עם הרופא האם כדאי שתשתמשי בתכשירים אלה.

### **תכשירים הורמונליים חלופיים לא יעזרו במניעת מחלות לב.**

מחקרים בתכשירים הורמונליים חלופיים (המכילים אסטרוגן ופרוגסטוגן) הראו שלנשים יש סבירות גבוהה יותר ללקות במחלות לב.

אם את סובלת **מכאב בחזה** המתפשט ליד וצוואר

- **פני לרופא בהקדם האפשרי**
- **אל תשתמשי יותר בתכשיר ההורמונלי החלופי** עד שהרופא יאשר שאת יכולה הכאב בחזה יכול להעיד על מחלת לב

### **שבץ**

מחקרים סוברים כי תכשירים הורמונליים חלופיים מעלים מעט את הסיכון לקבלת שבץ. דברים נוספים עלולים להגדיל את הסיכון לשבץ:

- עלייה בגיל
- יתר לחץ דם
- עישון
- שתית אלכוהול מרובה
- קצב לב בלתי סביר

במידה ואת מודאגת מאחד מהמצוינים מעלה, או אם סבלת בעבר משבץ, אנא שוחחי עם הרופא לגבי השימוש בתכשירים אלה.

### **מהי שכיחות של שבץ?**

בהסתכלות על נשים בשנות ה-50 לחייהן, במהלך 5 שנים, בממוצע:

- **3 מתוך 1000 נשים שאינן נוטלות תכשיר הורמונלי חלופי** צפויות לעבור שבץ
- **4 מתוך 1000 נשים שנוטלות תכשיר הורמונלי חלופי** צפויות לעבור שבץ

בהסתכלות על נשים בשנות ה-60 לחייהן, במהלך 5 שנים, בממוצע:

- **11 מתוך 1000 נשים שאינן נוטלות תכשיר הורמונלי חלופי** צפויות לעבור שבץ
- **15 מתוך 1000 נשים שנוטלות תכשיר הורמונלי חלופי** צפויות לעבור שבץ

אם את סובלת **מכאבי ראש מיגרנוטיים** שאין להם הסבר

- **פני לרופא בהקדם האפשרי**
- **אל תשתמשי יותר בתכשיר ההורמונלי החלופי** עד שהרופא יאשר שאת יכולה כאבי ראש אלה עלולים להיות סימן אזהרה מקדים לשבץ

### **קרישי דם**

תכשירים הורמונליים חלופיים עלולים להגדיל את הסיכון להווצרות קרישי דם בורידים (DVT Deep vein thrombosis), בייחוד בשנה הראשונה לשימוש בתכשירים אלה.

קרישי דם אלה לא תמיד מסוכנים. אולם, במידה וקריש דם מסוג זה עובר לריאות, עלול להווצר כאב בחזה, קוצר נשימה, התמוטטות ואף מוות. מצב זה נקרא תסחיף ריאתי (pulmonary embolism).

קיימת סבירות גבוהה יותר לקבלת קריש דם:

- אם הנך סובלת ממשקל עודף ( BMI מעל 30 ק"ג/מ<sup>2</sup> )

- אם סבלת מקריש דם בעבר
- אם את נוטלת תרופה המכילה אסטרוגן
- עם העלייה בגיל
- אם את סובלת מסרטן
- אם את לאחר לידה
- אם אחד מקרובי משפחתך סבלו או סובלים מקרישי דם
- אם עברת הפלה אחת או יותר
- אם את סובלת מבעיית קרישיות דם בעתיה את נוטלת תרופה כגון ווארפרין
- אם את לא ניידת לתקופה ממושכת בגלל ניתוח, פציעה או מחלה
- אם את מתעדת לצאת לנסיעה ארוכה בה לא תהיי בתנועה לזמן מה.
- אם את סובלת ממחלה נדירה הנקראת זאבת אדמנתית מערכתית הפוגעת במערכת החיסון (SLE)
- אם אחד ממצבים אלה רלוונטים אליך, אנא התייעצי עם הרופא טרם תחילת השימוש בתרופה.

#### מהי השכיחות לקריש דם?

בהסתכלות על נשים בשנות ה- 50 לחייהן, במהלך 5 שנים, בממוצע:

- **3 מתוך 1000 נשים שאינן נוטלות תכשיר הורמונלי חלופי** צפויות לסבול מקריש דם
- **7 מתוך 1000 נשים שנוטלות תכשיר הורמונלי חלופי** צפויות לסבול מקריש דם

בהסתכלות על נשים בשנות ה- 60 לחייהן, במהלך 5 שנים, בממוצע:

- **8 מתוך 1000 נשים שאינן נוטלות תכשיר הורמונלי חלופי** צפויות לסבול מקריש דם
- **17 מתוך 1000 נשים שנוטלות תכשיר הורמונלי חלופי** צפויות לסבול מקריש דם

אם את סובלת מנפיחות כואבת ברגליים, כאב פתאומי בחזה או קושי בנשימה

- **פני לרופא בהקדם האפשרי**
- **אל תשתמשי יותר בתכשיר ההורמונלי החלופי** עד שהרופא יאשר שאת יכולה יתכן ואלה סימנים להיווצרות קריש דם

#### סרטן השד

**אין להשתמש בתכשירים הורמונליים חליפיים בנשים החולות בסרטן השד או סבלו מסרטן השד בעבר**

השימוש בתכשירים אלה מעלה במקצת את הסיכון לסרטן שד. סיכון זה עולה במקצת גם במקרה בו תום הווסת מגיע בשלב מאוחר יחסית.

- בנשים לאחר תום הווסת הנוטלות תכשיר הורמונלי חליפי המכין אסטרוגן בלבד במשך 5 שנים הסיכון שווה לזה בנשים באותו הגיל שיש להן עדיין ווסת ושאין נוטלות תכשירים הורמונליים חלופיים
- בנשים הנוטלות תכשיר הורמונלי חליפי המכיל אסטרוגן ופרוגסטוגן הסיכון גבוה יותר מבנשים הנוטלות תכשיר הורמונלי חליפי המכיל אסטרוגן בלבד. אולם תכשיר הורמונלי חליפי משולב המכיל אסטרוגן ופרוגסטוגן מהווה יתרון לרירית הרחם (ראי "סרטן רירית הרחם")

הסיכון לסרטן השד בשימוש בכל התכשירים ההורמונליים החלופיים עולה ככל שאת נוטלת תכשירים אלה במשך שנים רבות יותר. הסיכון חוזר לסיכון הרגיל, אחרי 5 שנים ממועד הפסקת השימוש בתכשירים אלה.

הסיכון לסרטן השד גבוה יותר גם כאשר:

- למישהי מקרובות המשפחה שלך (אמא, אחות, סבתא) היה או יש סרטן השד
- את סובלת ממשקל עודף רב

#### מהי השכיחות לסרטן השד?

בהסתכלות על נשים בגילאים 50-79, במהלך 5 שנים, בממוצע:

- **9-17 נשים מתוך 1000 נשים שאינן נוטלות תכשיר הורמונלי חלופי משולב** יסבלו מסרטן השד
- **15-21 נשים מתוך 1000 נשים הנוטלות תכשיר הורמונלי חלופי משולב במשך 5 שנים** יסבלו מסרטן השד (4-6 מקרים יותר מהסיכון הרגיל)

במידה ואת מבחינה בשינויים הבאים בשד:

- גומות בעור
- שינויים בפטמות
- גושים שניתן לראות או לחוש במישוש
- **יש לקבוע פגישה עם הרופא בהקדם האפשרי**

#### סרטן רירית הרחם

**נטילת תכשירים הורמונליים חליפיים המכילים אסטרוגן בלבד עלולים להגביר את הסיכון לסרטן רירית הרחם. נטילת פרוגסטוגן בנוסף לאסטרוגן מסייעת להפחתת הסיכון המוגבר.**

במרבית המקרים, **במידה ולא עברת כריתת רחם**, הרופא ירשום לך פרוגסטוגן בנוסף לאסטרוגן. יתכן ותקבלי תכשירים נפרדים או תכשיר הורמונלי חלופי משולב.

**אם עברת כריתת רחם** הרופא ידון איתך על האפשרות להשתמש בתכשיר אסטרוגן ללא פרוגסטוגן בצורה בטוחה.

**אם עברת כריתת רחם בשל אנדומטריוזיס (גידול רירית הרחם מחוץ לרחם)**, כל חתיכת רירית רחם שהיא שנשארה בגופיך עלולה להיות בסיכון לסרטן. יתכן והרופא ירשום לך תכשיר הורמונלי חלופי המכיל גם פרוגסטוגן בנוסף לאסטרוגן. התכשיר אוורל הוא תכשיר הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד.

#### מהי השכיחות לסרטן רירית הרחם?

בהסתכלות על נשים בגילאי 50 שלא עברו כריתת רחם, במהלך 15 שנים, בממוצע:

- **5 נשים מתוך 1000 נשים שאינן נוטלות תכשיר הורמונלי חלופי** יסבלו מסרטן רירית הרחם
- בנשים הנוטלות תכשיר הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד, מספר הנשים יהיה גבוה פי 2-12, כתלות במינון ובמשך זמן הטיפול.

תוספת של פרוגסטוגן לתכשיר הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד מקטין את הסיכון לסרטן רירית הרחם

**אם הינך סובלת דימומים בין ווסתיים או הכתמה**, הם לרוב לא מהווים סיבה לדאגה, בייחוד במהלך החודשים הראשונים של השימוש בתכשירים הורמונליים חלופיים.

#### אולם, במידה והדימומים הבין ווסתיים או הכתמה:

- נמשכים מעבר לחודשים הראשונים של השימוש
  - מתחילים לאחר שאת כבר מטופלת בתכשירים הורמונליים חלופיים תקופה מסוימת
  - נמשכים גם לאחר שהפסקת את הטיפול בתכשיר ההורמונלי החלופי
- יש לקבוע פגישה עם הרופא בהקדם האפשרי.** יתכן ואלה סימנים להתעבות רירית הרחם

#### סרטן שחלות

סרטן השחלות הוא נדיר אך חמור. יתכן וסרטן השחלות יהיה קשה לאבחון משום שלעיתים אין סימנים ברורים למחלה. מחקרים מסוימים הראו כי נטילת תכשירים הורמונליים חלופיים למשך יותר מ- 5 שנים עלולה להגביר את הסיכון לסרטן השחלות.

#### דמנציה

אוורל ותכשירים הדומים לו לא יעצרו אבדן זכרון (דמנציה). יתכן ולנשים שהתחילו בנטילת תרופות כגון אוורל לאחר גיל 65, קיים סיכון מעט גדול יותר לסבול מדמנציה.

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוחה.

המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד. המינון המקובל בדרך כלל הוא:

הטיפול **באוורל** נעשה במחזורי בני ארבעה שבועות. יש להשתמש במדבקות ברציפות ולהתחיל באריזה חדשה של אוורל כאשר מסיימים אריזה (בהתאם להוראות הרופא, ניתן לטפל באוורל במחזור בן שלושה שבועות, כאשר השבוע הרביעי נועד לשם מנוחה. במהלך פרק זמן זה עשוי להופיע דימום וגינאלי).

**אין לעבור על המנה המומלצת.** אין לבלוע. לשימוש חיצוני בלבד.

#### שימוש במדבקות אוורל

את המדבקות יש להחליף פעמיים בשבוע.

#### החלפת מדבקות אוורל

- יש להחליף מדבקות פעמיים בשבוע על מנת לספק לגופך כמות קבועה של הורמונים. בכל מדבקה יש כמות הורמונים מספיקה למספר ימים.
- יש להחליף מדבקה פעמיים בשבוע בימים קבועים. כלומר, מדבקה אחת תהיה לשלושה ימים והמדבקה השנייה לארבעה ימים
- לדוגמא, אם הדבקת את המדבקה הראשונה ביום שני, את המדבקה השנייה יש להדביק ביום חמישי. את יכולה להחליט על שני ימי ההחלפה על פי הטבלה הבאה:

אם את מדביקה את המדבקה הראשונה ביום שני	את מחליפה למדבקה הבאה ביום חמישי	את מחליפה שוב ביום שני שלישי
←	&	שני שלישי
←	&	שלישי

רביעי	←	שבת	&	רביעי
חמישי	←	ראשון	&	חמישי
שישי	←	שני	&	שישי
שבת	←	שלישי	&	שבת
ראשון	←	רביעי	&	ראשון

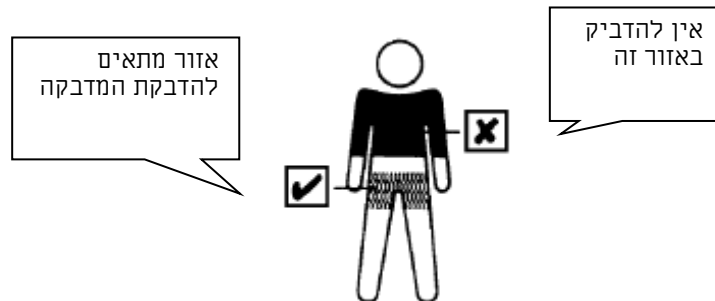
על מנת לעזור לך לזכור את שני ימי החלפת המדבקות, סמני אותם על גבי האריזה. הם כתובים על האריזה באופן הבא:



## היכן להדביק את המדבקות

הדביקי את המדבקה על העור באזור ללא שיער מתחת לקו המותניים. מרבית הנשים מעדיפות להדביק את המדבקה על הירך או על הישבן.

- אין להדביק על השדיים או בקרבתם
- אין להדביק על עור עם חתכים, כתמים או בכל מקום בו העור מגורה
- אין להדביק על עור שנמרח קודם לכן בקרם, קרם לחות או מקום עליו פוזר קודם לכן טלק.
- אין להדביק שתי מדבקות ברצף באותו המיקום. יש לחכות לפחות שבוע על הדבקה חוזרת על אותו האזור.
- אין להדביק באזור המותניים מחשש לשחיקה ושיפשוף של המדבקה
- ניתן להדביק את המדבקה מתחת לבגדים באזור שהוא משוחרר מבגדים
- אין להדביק את המדבקה מתחת לרצועות אלסטיות או גומי
- יש להדביק את המדבקה על עור נקי, יבש וקרייר מיד לאחר הוצאתה מהמעטפת בה היא ארוזה.



## הדבקת מדבקה

אין להשתמש במדבקה אם כיסוי המגן כבר פתוח.

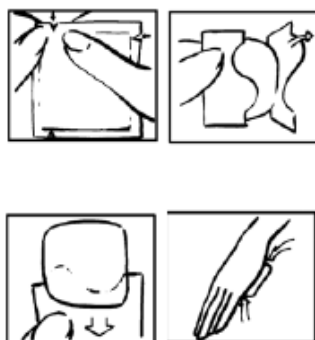
יש להדביק את המדבקה מיד לאחר הוצאתה משקית האלומיניום בה היא ארוזה, כפי שמתואר מטה:

### שלב 1: פתחי וקלפי

- איור 1: קרעי את שקית האלומיניום בקו שבין שתי המגרעות שצורתן V בצד אחד של שקית האלומיניום ולאחר מכן בקו שבין שתי המגרעות האחרות והוציאי את המדבקה.
- איור 2: החזיקי את המדבקה כאשר כיסוי המדבקה (רדיד דמוי אלומיניום) מופנה כלפיך, קפלי את המדבקה בעדינות והסירי חלק אחד מרדיד האלומיניום המכסה את המדבקה. המדבקה עצמה שקופה. הימנעי מלגעת בצד הדביק של המדבקה והימנעי מלקמט אותה - יתכן וזה יפגע ביכולת ההדבקה.

### שלב 2: הדביקי ולחצי

- האיור 3: הדביקי את החלק החשוף של המדבקה על עורך, מצידה החיצוני כלפי מרכז.
- קלפי את החצי השני של הרדיד דמוי האלומיניום והצמידי את חציה השני של המדבקה על העור
- איור 4: הצמידי את המדבקה לעור באמצעות כף ירך על מנת להבטיח הצמדה מלאה לעור.



## הסרת מדבקה

- איור 5 : כאשר הגיע הזמן להחליף מדבקה, קלפי את שולי המדבקה מהעור והסירי אותה במשיכה עדינה.
- קפלי את המדבקה לשניים כך שהצד הדביק נדבק לעצמו
- הניחי את המדבקה באשפה הביתית, הרחק מהישג ידם של ילדים וחיות
- אין להשליך מדבקות משומשות לאסלה



לאחר הסרת המדבקה, יתכן ומעט דבק יישאר על עורך. ניתן להסיר את עודפי הדבק שנשארו על העור בעזרת מים וסבון או על ידי שפשוף העור בעדינות עם האצבע. ניתן להשתמש גם בשמן תינוקות.

## במקרה ומדבקה נופלת

החליפי את המדבקה שנפלה במדבקה חדשה אך שמרי על ימי החלפת המדבקות הקבועים שלך. אם את לאחר מקלחת או אמבטיה, המתיני שעורך יתקרר לפני שאת מדביקה מדבקה חדשה. שוחחי עם הרופא במידה ואת זקוקה למדבקות נוספות.

## במקרה ושכחת להחליף את המדבקה

החליפי את המדבקה מיד כשנזכרת. ימי החלפת המדבקות לא משתנים. יש להמשיך ולהחליף את המדבקות בימי ההחלפה הרגילים שלך. יתכן ובמקרה זה יופיעו הכתמה או דימום כמו ווסת במהלך זמן זה.

## במקרה והשתמש באוורל מעל המינון המומלץ

לא סביר שתגיעי לרמות גבוהות של ההורמונים המצויים באוורל. התסמינים השכיחים ביותר לרמות אסטרוגן גבוהות בגוף הם

- כאב או רגישות בשד
- בחילה או הקאה
- דימום וגינלי בלתי צפוי
- כאב בטן או נפיחות

תסמינים אלה הפיכים עם הסרת המדבקה. התייעצי עם הרופא או הרוקח לפני שימוש במדבקות נוספות.

## מניעת הריון במהלך שימוש באוורל

אוורל אינו מונע הריון. יש להשתמש באמצעי מניעה לא הורמונלי (כדוגמת קונדום או דיאפרגמה עד להפסקה מוחלטת של המחזור)

## פעילות יומיומית

- ניתן להתקלח או לעשות אמבטיה באופן רגיל. אין לקרצף יתר על המידה את העור סביב המדבקה משום שזה עלול לשחרר את קצוות המדבקה.
- ניתן לשחות. המדבקה לא תושפע מהפעולה.
- ניתן לעסוק בספורט. אין להדביק את המדבקה מתחת לרצועות אלסטיות או גומי
- ניתן להשתזף אך יש לוודא כי המדבקה מתחת לבגד ולא חשופה לשמש ישירה
- מומלץ להסיר את המדבקה לפני סאונה, ולהחליפה במדבקה חדשה מיד בסיומה.

אם יש לך שאלות נוספות לגבי השימוש באוורל, אנא התייעצי עם הרופא או הרוקח.

## 4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש באוורל עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהלי למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבלי מאף אחת מהן. יתכן וחלק מתופעות הלוואי נגרמות מפרוגסטרוגן שנלקח באותו זמן.

**יש להסיר את המדבקה ולפנות באופן מיידי במידה ואת שמה לב או חושדת באחד מהמצבים הבאים. יתכן ותזדקקי לטיפול רפואי דחוף**

- נפיחות פתאומית של הפנים או הגרון הגורמת לקושי בבליעה או נשימה. הדבר עלול להיות סימן לתגובה אלרגית. תופעה זאת מתרחשת במספר קטן של אנשים.



- קרישי דם (טרומבוזיס), התקף לב או שבץ
- הצהבה של העור או של החלק הלבן בעין (צהבת) או בעיות כבד אחרות
- כאבי ראש מיגרנוטיים המופיעים לראשונה או בתכיפות גדולה יותר (תופעה המשפיעה על פחות מ-1 מכל 10 משתמשות)
- עליה בלחץ הדם
- סרטן שד או שחלות, סרטן רירית הרחם או שגשוג של רירית הרחם (דימום וגינלי ממושך, כבד או לא רגיל)
- פרכוסים (תדירות לא ידועה)

**יש לעדכן את הרופא אם את שמה לב לתופעות הבאות במהלך השימוש באוורל**

**תופעות לוואי שכיחות מאד – תופעות שמופיעות ביותר ממשתמשת אחת מעשר גירוי, גרד ופריחה של העור במקום הדבקת המדבקה**

**תופעות לוואי שכיחות – תופעות שמופיעות ב- 10-1 משתמשות מתוך 100**

- עור אדום ונפוח באזור הדבקת המדבקה
- כאב בשד
- פריחה או גרד
- תחושת סחרחורת
- תחושת דכאון
- כאב ראש
- בחילה או כאבי בטן
- שלשול
- כאב, כאב פרקים
- דימומים בין ווסטים, הכתמה או ווסת
- העלאת משקל

**תופעות לוואי שאינן שכיחות – תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשות מתוך 1000**

- זיהום פטרייתי בנרתיק
- גזים
- דפיקות לב מואצות (פלפיטציות)
- תחושת מלאות בשד
- ווסת מלווה בכאבים
- נפיחות בידים וברגליים (בצקת היקפית)
- הצטברות נוזלים (בצקת)
- כאבי שרירים
- תגובות אלרגיות (רגישות יתר)

**תופעות לוואי נדירות – תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשות מתוך 10,000**

- תחושת נפיחות
- אבני מרה

**תופעות הלוואי הבאות דווחו בשימוש בתכשירים הורמונליים חלופיים אחרים שאינם אוורל**

**תופעות לוואי שכיחות – תופעות שמופיעות ב- 10-1 משתמשות מתוך 100**

- ירידה במשקל
- בחילה

**תופעות לוואי שאינן שכיחות – תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשות מתוך 1000**

- בעיות בראיה
- בעיות עיכול
- אדמנת קשרית – קשריות תת-עוריות אדמומית וכואבות
- רגישות בשד

**תופעות לוואי נדירות – תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשות מתוך 10,000**

- תחושת חרדה
- ירידה או אבדן חשק מיני
- בחילה
- תחושת אי-נוחות בשימוש בעדשות מגע

- שיעור יתר
- אקנה
- התכווצויות שרירים
- הפרשה מהנרתיק, תסמונת תרום ווסתית
- תחושת עייפות

#### התופעות הבאות דווחו בהקשר לטיפול באסטרופן/פרוגסטרון

- מחלת כיס מרה
- כלואזמה – כתמים חומים על הפנים או הגוף
- אדמנת רב- צורתית- פריחה בעור ובקרומים העוריים
- חבלות ברגליים
- אבדן זיכרון (דמנציה)

בכל מקרה שבו הנך מרגישה תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית עליך להתייעץ עם הרופא מיד.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות הטופס המקוון בקישור הבא:

<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic%40moh.health.gov.il>

#### 5. איך לאחסן את התרופה?

- מנעי הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם של ילדים ותינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרמי להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp.date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו החודש.
- אין לאחסן מעל לטמפרטורה של  $25^{\circ}\text{C}$
- יש לאחסן באריזה המקורית
- אין להשתמש במדבקות אם השקית המכילה את המדבקה פתוחה

#### 6. מידע נוסף

- נוסף על החומר הפעיל התרופה מכילה גם

Duro-Tak 387-2287 (acrylate vinylacetate copolymer), guar gum (meyprogat), hostaphan MN 19 (polyethylene terephthalate foil)

- כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה  
אוורל מגיעה באריזה המכילה 8 מדבקות. על גבי המדבקה עצמה מופיע סימון CE50 וגודלה 16 סמ"ר
- המדבקות מרובעות עם קצוות מעוגלים. המדבקות שקופות עם צד דביק אותו מדביקים לעור. כל מדבקה מגיעה בשקית סגורה.
- בעל הרישום וכתובתו: ג'יי סי הלת' קר בע"מ, קיבוץ שפיים 6099000
- שם היצרן וכתובתו: יאנסן פרמצבטיקה, בירסה, בלגיה
- עלון זה נבדק ואושר על ידי משרד הבריאות בתאריך: 07/2015
- מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות: **103092867100**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Trademark:

EVOREL<sup>®</sup> ~~25, 50, 75, 100~~

Transdermal patches

~~International Nonproprietary names:~~

~~estradiol~~

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION<sup>1</sup>

~~EVOREL<sup>®</sup> 25~~

~~1.55 mg of estradiol formulated as 1.6 mg of estradiol hemihydrate~~

EVOREL<sup>®</sup> 50

3.10 mg estradiol formulated as 3.2 mg of estradiol hemihydrate

~~EVOREL<sup>®</sup> 75~~

~~4.65 mg of estradiol formulated as 4.8 mg of estradiol hemihydrate~~

~~EVOREL<sup>®</sup> 100~~

~~6.20 mg of estradiol formulated as 6.4 mg of estradiol hemihydrate~~

For excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

EVOREL<sup>®</sup> is a matrix type transdermal patch.

EVOREL<sup>®</sup> is a square shaped, transparent, self-adhesive transdermal delivery system (TDS), or transdermal patch of approximately 0.1 mm thickness for application to the skin surface.

EVOREL<sup>®</sup> is a flat two-layer laminate. The first layer is a flexible, translucent, and nearly colorless backing film. The second layer is a monolayer adhesive film (matrix) composed of acrylic adhesive and guar gum and contains estradiol hemihydrate (17 $\beta$  estradiol). This system is protected by a polyester foil release liner which is affixed to the adhesive matrix and is removed prior to the application of the patch to the skin. The polyester foil is coated **with aluminum on one side and with** silicone on both

sides. The release liner has an S-shaped opening to facilitate its removal prior to use. Each EVOREL<sup>®</sup> is enclosed in a protective, hermetically-sealed sachet.

~~EVOREL<sup>®</sup> is available in four sizes corresponding to four different doses:~~

~~EVOREL<sup>®</sup> 25 has a surface area of 8 sq. cm and contains 1.6 mg estradiol hemihydrate corresponding to a nominal release of 25 micrograms of estradiol per 24 hours. The outside of the backing film is marked CE 25 in the center of the lower margin.~~

EVOREL<sup>®</sup> 50 has a surface area of 16 sq. cm and contains 3.2 mg estradiol hemihydrate corresponding to a nominal release of 50 micrograms of estradiol per 24 hours. The outside of the backing film is marked CE 50 in the center of the lower margin.

~~EVOREL<sup>®</sup> 75 has a surface area of 24 sq. cm and contains 4.8 mg estradiol hemihydrate corresponding to a nominal release of 75 micrograms of estradiol per 24 hours. The outside of the backing film is marked CE 75 in the center of the lower margin.~~

~~EVOREL<sup>®</sup> 100 has a surface area of 32 sq. cm and contains 6.4 mg estradiol hemihydrate corresponding to a nominal release of 100 micrograms of estradiol per 24 hours. The outside of the backing film is marked CE 100 in the center of the lower margin.~~

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1. Therapeutic Indications**

Deficiency symptoms by absence of Estrogen after the menopause or after surgical removal of the ovarians. They comprise hot flushes, insomnia, atrophies of the urogenital system, changes of mood and increasing loss of the bone substance, which can lead to osteoporosis. In women with intact uterus, estrogen substitution must always be supplemented with a sequential gestagen therapy.

### **4.2. Posology and Method of Administration**

#### ~~4.2.1. Posology~~

##### ~~4.2.1.1. Adults~~

#### **Adults**

Evorel is an oestrogen-only HRT patch applied to the skin twice weekly.

For initiation and continuation of treatment of menopausal symptoms, the lowest effective dose for the shortest duration (see also Section 4.4) should be used.

## **Treatment of oestrogen deficiency symptoms**

Therapy should be started with one Evorel 50 patch (delivering 50 micrograms of estradiol/24 hours) and the dose adjusted after the first month if necessary depending on efficacy and signs of over-oestrogenisation (eg breast tenderness). For maintenance therapy the lowest effective dose should be used; -For woman with a uterus, doses of oestradiol above 50 µg/day have not been studied and are therefore not recommended. For women without a uterus, a maximum dose of 100 micrograms of estradiol/24 hours should not be exceeded.

## **Progestogen use**

For women with an intact uterus progestogen should normally be added to Evorel for the prevention of adverse endometrial effects, eg hyperplasia and cancer. The regimen may be either cyclic or continuous sequential.

Only progestogens approved for addition to oestrogen treatment may be prescribed (eg oral norethisterone, 1mg/day or medroxyprogesterone acetate, 2.5mg/day ~~[continuous] or 5-10 mg/day for 12-14 days [cyclical]~~) and should be added for at least 12-14 days every month/28 day cycle.

Unless there is a previous diagnosis of endometriosis, it is not recommended to add a progestogen in hysterectomised women.

## **Guidance on how to start therapy:**

Post-menopausal women currently not on HRT may start Evorel at any time.

## **Switching from other HRT**

The switch from another oestrogen-only therapy in post-menopausal women to Evorel may occur at any time.

Women on a continuous combined regimen wishing to switch from another oestrogen to Evorel may do so at any time.

Women on a cyclic or continuous sequential regimen wishing to switch from a sequential combined HRT preparation to Evorel may do so at the end of a cycle of the current therapy or after a 7 day hormone free interval.

### **~~4.2.1.2.~~ Children**

EVOREL<sup>®</sup> is not indicated in children.

#### **4.2.1.3. Elderly**

Data are insufficient in regard to the use of EVOREL<sup>®</sup> in the elderly (> 65 years old.)

#### **4.2.2. Method of Administration**

The EVOREL<sup>®</sup> TDS should be placed on a clean, dry, healthy, intact area of skin, on the trunk of the body below the waist. Creams, lotions or powders may interfere with the adhesive properties of the patch. **The TDS should not be applied on or near the breasts.** The area of application should be changed, with an interval of at least one week allowed between applications to a particular site. The skin area selected should not be damaged or irritated. The waistline should not be used because excessive rubbing of the TDS may occur.

The TDS should be used immediately after opening the sachet. Remove one part of the protecting foil. Apply the exposed part of adhesive to the application site from the edge to the middle; avoid wrinkling of the TDS. The second part of the protective foil should now be removed and the freshly exposed adhesive applied. Wrinkling should again be avoided and the palm of the hand used to press the TDS onto the skin and to bring the TDS to skin temperature at which the adhesive effect is optimized.

The patient should avoid contact between fingers and the adhesive part of the TDS during application.

Should a patch fall off, a new patch should be applied immediately. However, the usual day of changing patches should be maintained. It is not necessary to remove the patch during bathing or showering. It is recommended, however, that the patch be removed prior to a sauna bath, and that a new patch is applied immediately thereafter.

~~If a patch change is missed, the missed patch should be applied as soon as remembered. However, the usual day of changing patches should be maintained. Forgetting a dose may increase the likelihood of break-through bleeding and spotting.~~

To remove a patch, peel away an edge of the patch and pull smoothly away from the skin. (See Instructions for Use and Handling, Section 6.6.)

Any adhesive that remains on the skin after removal of the patch may be removed by washing with soap and water or rubbing it off with the fingers **or use baby oil.**

### ***Missed dose***

If the patient forgets to change their patch, they should change it as soon as possible and apply the next one at the normal time. However, if it is almost time for the next patch, the patient should skip the missed one and go back to their regular schedule. Only one patch should be applied at a time.

There is an increased likelihood of break-through bleeding and spotting when a patch is not replaced at the normal time.

## **4.3. Contraindications**

- Known hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients
- Known current or past or suspected breast cancer
- Known or suspected estrogen-dependent malignant tumors (e.g. endometrial cancer) or pre-malignant tumors (e.g. untreated atypical endometrial hyperplasia)
- Undiagnosed genital bleeding
- Pregnancy or lactation
- Acute liver disease, or a history of liver disease as long as liver function tests have failed to return to normal
- Previous or current venous thromboembolism (deep venous thrombosis, pulmonary embolism)
- Known thrombophilic conditions (e.g. protein C, protein S or antithrombin deficiency see section 4.4)
- Active or recent past arterial thromboembolic disease (e.g. cerebrovascular accident, **angina**, myocardial infarction)
- Porphyria

## **4.4. Special Warnings and Special Precautions for Use**

For the treatment of menopausal symptoms, HRT should only be initiated for symptoms that adversely affect quality of life. In all cases, a careful appraisal of the risks and benefits should be undertaken at least annually and HRT should only be continued as long as the benefit outweighs the risk.

~~Before starting, and periodically during estrogen replacement therapy, it is recommended that the patient be given a thorough physical and~~

~~gynecological examination. A complete medical and family history should be taken. Repeated breakthrough bleeding, unexpected vaginal bleeding and changes noticed during breast examination require further evaluation.~~

~~A careful appraisal of the risk/benefit ratio should be undertaken before initiation of long term treatment.~~

Evidence regarding the risks associated with HRT in the treatment of premature menopause is limited. Due to the low level of absolute risk in younger women, however, the balance of benefits and risks for these women may be more favorable than in older women.

#### Medical examination/follow-up

Before initiating or re-instituting HRT, a complete personal and family medical history should be taken. Physical (including pelvic and breast) examination should be guided by this and by the contraindications and warnings for use. During treatment, periodic check-ups are recommended of a frequency and nature adapted to the individual woman. Women should be advised what changes in their breasts should be reported to their doctor or nurse (see 'Breast cancer' below). Investigations, including mammography, should be carried out in accordance with currently accepted screening practices, modified to the clinical needs of the individual.

#### Conditions which need supervision:

If any of the following conditions are present, have occurred previously, and/or have been aggravated during pregnancy or previous hormone treatment, the patient should be closely supervised. It should be taken into account that these conditions may recur or be aggravated during treatment with EVOREL<sup>®</sup>, in particular:

- Leiomyoma (uterine fibroids) or endometriosis
- **A history of, or** Risk factors for thromboembolic disorders (see below)
- Risk factors for estrogen dependent tumors, e.g. first degree **heredity for** ~~relative-with~~ breast cancer
- Hypertension
- Liver disorders (e.g. liver adenoma)
- Diabetes mellitus **with or without vascular involvement**
- Cholelithiasis



- Migraine or severe headache
- Systemic lupus erythematosus
- A history of endometrial hyperplasia (see below)
- Epilepsy
- Asthma
- Hereditary angioedema
- Mastopathy
- otosclerosis

#### Conditions which require monitoring while on oestrogen therapy:

- Oestrogens may cause fluid retention. Cardiac or renal dysfunction should be carefully observed
- Disturbances or mild impairment of liver function
- History of cholestatic jaundice
- Pre-existing hypertriglyceridaemia. Rare cases of large increases of plasma triglycerides leading to pancreatitis have been reported with oestrogen therapy in this condition.

#### Reasons for immediate withdrawal of therapy:

Therapy should be discontinued in case a contraindication is discovered and in the following situations:

- Jaundice or deterioration in liver function
- Significant increase in blood pressure
- New onset of migraine-type headache
- Pregnancy

#### Endometrial hyperplasia

In women with an intact uterus the risk of endometrial hyperplasia and carcinoma is increased when oestrogens are administered alone for prolonged periods ~~to women with a uterus.~~

The reported increase in endometrial cancer risk among oestrogen-only users varies from 2 to 12 fold greater compared with non-users, depending on the duration of treatment and oestrogen dose (see Section 4.8). After stopping treatment, the risk may remain elevated for at least 10 years

Oestrogen-only therapy from 1 to 5 years in women with a uterus has been estimated to increase the risk of endometrial cancer 3-fold (from a baseline lifetime risk of about 3% for a woman aged 50 years), with effects persisting for several years after oestrogen is stopped.

~~To reduce, but not eliminate this risk, it is recommended that oestrogen therapy is combined with a progestagen for 12-14 days per cycle in non-hysterectomised women.~~

The addition of a progestagen for 12-14 days per cycle or continuous combined oestrogen/progestagen therapy in non-hysterectomised women greatly reduces this risk.

Although progestagen treatment for at least 10 days per cycle reduces the risk of endometrial hyperplasia, which may be a precursor to endometrial cancer, 12-14 days per cycle is recommended to maximize endometrial protection. Such a sequential oestrogen/oestrogen-progestagen regimen results in cyclic bleeding in the majority of women.

~~For women with a uterus who cannot tolerate or use a progestagen, unopposed oestrogen therapy can be considered but long-term monitoring is recommended, with endometrial surveillance, which may include biopsies, to be conducted annually or sooner if bleeding or spotting occurs.~~

Break-through bleeding and spotting may occur during the first months of treatment. If break-through bleeding or spotting appears after some time on therapy, or continues after treatment has been discontinued, the reason should be investigated, which may include endometrial biopsy to exclude endometrial malignancy.

Unopposed oestrogen stimulation may lead to premalignant or malignant transformation in the residual foci of endometriosis. Therefore, the addition of a progestagen to oestrogen replacement therapy should be considered in women who have undergone hysterectomy because of endometriosis, especially if they are known to have residual endometriosis.

~~For patches >50 µg/day, the endometrial safety of added progestagens has not been demonstrated.~~

### Breast Cancer

The overall evidence suggests an increased risk of breast cancer in women taking combined oestrogen-progestagen and possibly also oestrogen-only HRT, that is dependent on the duration of taking HRT.

*Combined oestrogen-progestagen therapy:*

The randomised placebo-controlled trial the (Women's Health Initiative study (WHI), and epidemiological studies are consistent in finding an increased risk of breast cancer in women taking combined oestrogen-progestagen for HRT that becomes apparent after about 3 years (See section 4.8).

*Oestrogen-only therapy:*

The WHI trial found no increase in the risk of breast cancer in hysterectomised women using oestrogen-only HRT. Observational studies have mostly reported a small increase in risk of having breast cancer diagnosed that is lower than that found in users of oestrogen-progestagen combinations. (See section 4.8).

The excess risk becomes apparent within a few years of use but returns to baseline within a few (at most five) years after stopping treatment. HRT, especially oestrogen-progestagen combined treatment, increases the density of mammographic images which may adversely affect the radiological detection of breast cancer.

Ovarian Cancer

Ovarian cancer is much rarer than breast cancer. Long- term (at least 5 to 10 years) use of oestrogen-only HRT products in hysterectomised women has been associated with an increased risk of ovarian cancer in some epidemiological studies. Some studies including the WHI trial suggest that the long-term use of combined HRTs may confer a similar, or slightly smaller, risk.

Venous thromboembolism

HRT is associated with a higher relative risk of developing venous thromboembolism (VTE), i.e. deep vein thrombosis or pulmonary embolism. One randomized controlled trial and epidemiological studies found a two- to three-fold higher risk for users compared with non-users. For non- users, it is estimated that the number of cases of VTE that will occur over a 5 year period is about 3 per 1000 women aged 50- 59 years and 8 per 1000 women aged between 60- 69 years. It is estimated that in healthy women who use

HRT for 5 years, the number of additional cases of VTE over a 5 year period will be between 2 and 6 (best estimate = 4) per 1000 women aged 50- 59 years and between 5 and 15 (best estimate = 9) per 1000 women aged 60- 69 years. The occurrence of such an event is more likely in the first year of HRT than later.

Generally recognised risk factors for VTE include a personal history or family history, **use of oestrogens, older age**, severe obesity (BMI >30kg/m<sup>2</sup>), **pregnancy/postpartum period, cancer** and systemic lupus erythematosus (SLE). There is no consensus about the possible role of varicose veins in VTE.

Patients with a history of VTE or known thrombophilic states have an increased risk of VTE. HRT may add to this risk. Personal or strong family history of recurrent thromboembolism or recurrent spontaneous abortions should be investigated in order to exclude a thrombophilic predisposition. Until a thorough evaluation of thrombophilic factors has been made or anticoagulant treatment initiated, use of HRT in such patients should be viewed as contraindicated. ~~These~~ women already on anticoagulant treatment require careful consideration of the benefit-risk of use of HRT.

The risk of VTE may be temporarily increased with prolonged immobilisation, major trauma or major surgery. As in all postoperative patients, scrupulous attention should be given to prophylactic measures to prevent VTE following surgery. Where prolonged immobilisation is liable to follow elective surgery, particularly abdominal or orthopaedic surgery to the lower limbs, consideration should be given to temporarily stopping HRT ~~four~~4 to ~~six~~ 6 weeks earlier, if possible. Treatment should not be restarted until the woman is completely mobilised.

If VTE develops after initiating therapy, EVOREL<sup>®</sup> should be discontinued. Patients should be told to contact their doctors immediately when they are aware of a potential thromboembolic symptom (e.g., painful swelling of a leg, sudden pain in the chest, dyspnoea).

~~Women should be advised not to smoke if they wish to use a EVOREL.~~

**Smoking is a risk factor of VTE. Do not use this medication without consulting the doctor in case you are smoking. It is recommended that you stop smoking while using Evorel. If you are not able to stop smoking, and you are over 35 years old, consult a doctor.**

## Coronary artery disease (CAD)

There is no evidence from randomised controlled trials of protection against myocardial infarction in women with or without existing CAD who received combined oestrogen-progestagen or oestrogen- only HRT.

Oestrogen-only: Randomised controlled data found no increased risk of CAD in hysterectomised women using oestrogen-only therapy. ~~There is emerging evidence that initiation of oestrogen only therapy in early menopause may reduce CAD risk.~~

Combined oestrogen-progestagen therapy: The relative risk of CAD during use of combined oestrogen-progestagen HRT is slightly increased. The absolute risk of CAD is strongly dependent on age. The number of extra cases of CAD due to oestrogen-progestagen use is very low in healthy women close to menopause, but will rise with more advanced age.

## Stroke

One large randomized clinical trial [~~Women's Health Initiative~~ (WHI) - trial] found, as a secondary outcome, an increased risk of **ischaemic** stroke in healthy women during treatment with continuous combined conjugated oestrogens and medroxyprogesterone acetate (MPA). For women who do not use HRT, it is estimated that the number of cases of stroke that will occur over a 5 year period is about 3 per 1000 women aged 50 – 59 years and 11 per 1000 women aged 60 – 69 years. It is estimated that for women who use conjugated estrogens and MPA for 5 years, the number of additional cases will be between 0 and 3 (best estimate = 1) per 1000 users aged 50- 59 years and between 1 and 9 (best estimate = 4) per 1000 users aged 60- 69 years. It is unknown whether the increased risk also extends to other HRT products.

Combined oestrogen-progestagen and oestrogen-only therapy are associated with an up to 1.5-fold increase in risk of ischaemic stroke. The relative risk does not change with age or time since menopause **or duration of use**. However, as the baseline risk of stroke is strongly age-dependent, the overall risk of stroke in women who use HRT will increase with age.

## Other conditions

**Oestrogens increase thyroid binding globulin (TBG), leading to increased circulating total thyroid hormone, as measured by protein-bound iodine (PBI), T4 levels (by column or by radio-immunoassay) or T3 levels (by**

radio-immunoassay). T3 resin uptake is decreased, reflecting the elevated TBG. Free T4 and free T3 concentrations are unchanged. Other binding proteins may be elevated in serum, i.e. corticoid binding globulin (CBG), sex-hormone binding globulin (SHBG) leading to increased circulating corticosteroids and sex steroids, respectively. Free or biological active hormone concentrations are unchanged. Other plasma proteins may be increased (angiotensinogen/renin substrate, alpha-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

Chloasma may occasionally occur, especially in women with a history of chloasma gravidarum. Women with a tendency to chloasma should minimise exposure to the sun or ultraviolet radiation whilst taking HRT.

### Dementia

HRT use does not improve cognitive function. There is some evidence of increased risk of probable dementia in women who start using continuous combined or oestrogen-only HRT after the age of 65.

EVOREL<sup>®</sup> is not to be used as contraception.

Keep EVOREL<sup>®</sup> away from children and pets.

## **4.5. Interaction with Other Medicaments medicinal products and Other Forms of Interaction**

The metabolism of oestrogens (and progestogens) may be increased by concomitant use of substances known to induce drug-metabolising enzymes, specifically cytochrome P450 enzymes,

~~Drugs which induce microsomal liver enzyme activity may alter estrogen metabolism. Examples of such drugs are as anticonvulsants ( eg, phenobarbital, phenytoin, barbiturates, hydantoins, carbamazepine) and anti-infectives (eg, meprobamate, rifampicin, rifabutin, and certain non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (e.g. nevirapine and ,efavirenz) and also bosentan.~~

~~Ritonavir and nelfinavir, although known as strong inhibitors of the cytochrome P450 isoenzymes, by contrast exhibit inducing properties when used concomitantly with steroid hormones. Drug metabolism may be affected by St. John's wort preparations (Hypericum perforatum), which induce certain cytochrome P450 isoenzyme in the liver (e.g. CYP 3A4) as well as P-Glycoprotein. The induction of the P450 isoenzymes may reduce~~

~~plasma concentrations of the estrogen component of EVOREL<sup>®</sup>, possibly resulting in a decrease in therapeutic effects and unscheduled bleeding. With transdermal administration, the first pass effect in the liver is avoided and, thus, transdermally applied estrogens might be less affected by enzyme inducers than oral hormones.~~ by contrast exhibit inducing properties when used concomitantly with steroid hormones. Herbal preparations containing St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) may raise the metabolism of oestrogens (and progestogens).

With transdermal administration, the first-pass effect in the liver is avoided and thus, transdermal oestrogens (and progestogens) might be less affected by enzyme inducers than oral hormones.

Clinically, an increased metabolism of oestrogens (and progestogens) may lead to decreased effect and changes in the uterine bleeding profile.

Estrogen-containing oral contraceptives have been shown to significantly decrease plasma concentrations of lamotrigine when co-administered due to induction of lamotrigine glucuronidation. This may reduce seizure control. Although the potential interaction between estrogen-containing hormone replacement therapy and lamotrigine has not been studied, it is expected that a similar interaction exists, which may lead to a reduction in seizure control among women taking both drugs together. Therefore, dosage adjustment of lamotrigine may be necessary.

## **4.6. Pregnancy and Lactation**

The use of EVOREL<sup>®</sup> is contraindicated in pregnancy or lactation.

If pregnancy occurs during medication with EVOREL<sup>®</sup>, treatment should be withdrawn immediately.

## **4.7. Effects on Ability to Drive and Use Machines**

In normal use, Evorel would not be expected to have any effect on the ability to drive or use machinery.

## **4.8. Undesirable Effects**

### **~~4.8.1. Clinical Trial Data~~**

~~The safety of EVOREL<sup>®</sup> was evaluated in 102 subjects who participated in a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study~~

(N93-012) of EVOREL<sup>®</sup>. Adverse drug reactions (ADRs) reported for  $\geq 1\%$  of EVOREL<sup>®</sup>-treated subjects and with an incidence greater than in placebo-treated subjects are shown in Table 1.

**Table 1.** Adverse Drug Reactions Reported by  $\geq 1\%$  of EVOREL<sup>®</sup>-treated Subjects and With an Incidence Greater Than in Placebo-treated Subjects in † Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of EVOREL<sup>®</sup>

System/Organ Class Adverse Reaction	EVOREL <sup>®</sup> % (N=102)	Placebo % (N=52)
<b>Infections and Infestations</b>		
Genital candidiasis	8.8	0
<b>Immune System Disorders</b>		
Hypersensitivity	2.9	1.9
<b>Nervous System Disorders</b>		
Headache	20.6	19.2
Dizziness	1.0	0
<b>Cardiac Disorders</b>		
Palpitations	1.0	0
<b>Gastrointestinal Disorders</b>		
Flatulence	4.9	0
Diarrhoea	1.0	0
<b>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</b>		
Pruritus	3.9	1.9
Rash	2.9	0
<b>Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders</b>		
Myalgia	5.9	0
Arthralgia	2.0	0
<b>Reproductive System and Breast Disorders</b>		
Breast pain	12.7	3.9
Metrorrhagia	6.9	1.9
Dysmenorrhoea	2.9	0
<b>General Disorders and Administration Site Conditions</b>		
Pain	7.8	3.9
Oedema-peripheral	5.9	1.9
Generalised oedema	3.9	1.9
Oedema	2.9	0
<b>Investigations</b>		
Weight increased	3.9	0

Adverse drug reactions not reported in Table 1 that were reported by  $\geq 1\%$  of EVOREL<sup>®</sup>-treated subjects (N=2584) in 15 clinical trials of EVOREL<sup>®</sup> are shown in Table 2.



**Table 2.**—Adverse Drug Reactions Reported by  $\geq 1\%$  of EVOREL<sup>®</sup>-treated Subjects in 15 Clinical Trials of EVOREL<sup>®</sup>

System/Organ Class Adverse Reaction	EVOREL <sup>®</sup> % (N=2584)
<b>Gastrointestinal Disorders</b>	
Nausea	2.4
Abdominal pain	1.8
<b>General Disorders and Administration Site Conditions</b>	
Application site rash*	20.8 <sup>#</sup>
Application site pruritus*	19.8 <sup>#</sup>
Application site erythema*	8.5 <sup>#</sup>
Application site reaction	3.3
Application site oedema*	1.6 <sup>#</sup>

\* Solicited signs/symptoms (recorded as yes/no) in 8 clinical trials of EVOREL<sup>®</sup>;

<sup>#</sup> Percentages based on N=1739 in 8 clinical trials of EVOREL<sup>®</sup>.

ADRs reported by  $<1\%$  of EVOREL<sup>®</sup>-treated subjects (N=2584) in the above clinical trial dataset are shown in Table 3.

**Table 3.**—Adverse Drug Reactions Reported by  $<1\%$  of EVOREL<sup>®</sup>-treated Subjects in 15 Clinical Trials of EVOREL<sup>®</sup>

System/Organ Class Adverse Reaction
<b>Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)</b>
Breast cancer
<b>Nervous System Disorders</b>
Epilepsy
<b>Vascular Disorders</b>
Thrombosis

#### 4.8.2. Post-marketing Data

Adverse drug reactions first identified during post-marketing experience with estradiol are included in Table 4. The frequencies are provided according to the following convention:

Very common	$\geq 1/10$
Common	$\geq 1/100$ and $<1/10$
Uncommon	$\geq 1/1,000$ and $<1/100$
Rare	$\geq 1/10,000$ , $<1/1,000$
Very rare	$<1/10,000$ , including isolated reports
Not known	(cannot be estimated from the available data)

{

**Table 4. Adverse Drug Reactions Identified During Post-Marketing Experience with Estradiol by Frequency Category Estimated from Spontaneous Reporting Rates**

<b>Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)</b>	
<i>Very rare</i>	Endometrial cancer
<b>Psychiatric Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Depressed mood
<b>Nervous System Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Cerebrovascular accident, Migraine
<b>Cardiac Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Myocardial infarction
<b>Vascular Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Deep vein thrombosis
<b>Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Pulmonary embolism
<b>Gastrointestinal Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Abdominal distension
<b>Hepatobiliary Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Cholelithiasis
<b>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Angioedema
<b>Reproductive System and Breast Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Breast enlargement

The safety of Evorel was evaluated in 2584 subjects who participated in 15 clinical trials and received at least one administration of Evorel. Subjects were also asked about application site signs and symptoms in 8 of the 15 clinical trials (N = 1739 subjects). Based on safety data from these clinical trials, the most commonly reported ( $\geq 5\%$  incidence) adverse drug reactions (ADRs) were (with % incidence): application site rash (20.8%), application site pruritus (19.8%), application site erythema (8.5%), headache (7.8%), and breast pain (6.6%).

Including the above-mentioned ADRs, the following table displays ADRs that have been reported with the use of Evorel from either clinical trial or post-marketing experiences. The displayed frequency categories use the following convention:

Very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ); and not known (cannot be estimated from the available clinical trial data).

#### Adverse Drug Reactions

<b>Infections and Infestations</b>	
Uncommon	Genital candidiasis
<b>Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)</b>	

Rare	Breast cancer
Frequency not known	Endometrial cancer
<b>Immune System Disorders</b>	
Uncommon	Hypersensitivity
<b>Psychiatric disorders</b>	
Common	Depressed mood
<b>Nervous system disorders</b>	
Common	Migraine, Dizziness, Headache
Rare	Epilepsy
Frequency not known	Cerebrovascular accident
<b>Cardiac disorders</b>	
Uncommon	Palpitations
Frequency not known	Myocardial infarction
<b>Vascular disorders</b>	
Rare	Thrombosis
Frequency not known	Deep vein thrombosis
<b>Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders</b>	
Frequency not known	Pulmonary embolism
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Common	Abdominal pain, Diarrhoea, Nausea
Uncommon	Flatulence
Rare	Abdominal distension
<b>Hepato-biliary disorders</b>	
Rare	Cholelithiasis
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Common	Pruritus, Rash
Frequency not known	Angioedema
<b>Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders</b>	
Common	Arthralgia
Uncommon	Myalgia
<b>Reproductive system and breast disorders</b>	
Common	Breast pain, Metrorrhagia
Uncommon	Breast enlargement, Dysmenorrhoea
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
Very Common	Application site pruritus*, Application site rash*
Common	Pain, Application site erythema*, Application site oedema*, Application site reaction
Uncommon	Oedema, Generalised oedema, Oedema peripheral
<b>Investigations</b>	
Common	Weight increased

\* Additional adverse drug reactions reported in clinical trials of Evorel (estradiol only)

The table below reports additional undesirable effects that have been reported in users of other hormone replacement therapy (HRT) by MedDRA system organ classes (MedDRA SOCs).

<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Common	Weight decrease
<b>Psychiatric disorders</b>	
Rare	Anxiety, Libido decreased, Libido increased
<b>Eye disorders</b>	
Uncommon	Visual disturbances
Rare	Contact lens intolerance
<b>Gastrontestinal disorders</b>	
Common	Nausea
Uncommon	Dyspepsia
Rare	Vomiting
<b>Skin and subcutaneous tissue</b>	
Uncommon	Erythema nodosum,
Rare	Hirsutism, Acne
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	
Rare	Muscle cramps
<b>Reproductive system and breast disorders</b>	
Uncommon	Breast tenderness
Rare	Vaginal discharge, Premenstrual like syndrome
<b>General disorders and administration conditions</b>	
Rare	Fatigue

Other adverse reactions have been reported in association with oestrogen/progestogen treatment:

- Gall bladder disease.
- Skin and subcutaneous disorders: chloasma, erythema multiforme,
- Vascular purpura.
- Probable dementia over the age of 65 (see section 4.4).

Serious undesirable effects associated with the use of hormone replacement therapy are also mentioned in section 4.4 Special warnings and precautions for use.

### ***Breast Cancer***

According to evidence from a large number of epidemiological studies and one randomised placebo-controlled trial, the Women's Health Initiative (WHI), the overall risk of breast cancer increases with increasing duration of HRT use in current or recent HRT users. An up to 2-fold increased risk of having breast cancer diagnosed is reported in women taking combined oestrogen-progestagen therapy for more than 5 years.

For *oestrogen plus progestogen* combined HRT, several epidemiological studies have reported an overall higher risk for breast cancer than with oestrogens alone.

Results of the largest randomised placebo-controlled trial (WHI-study) and largest epidemiological study (MWS) are presented below:

**Million Women study– Estimated additional risk of breast cancer after 5 years' use**

Age range (years)	Additional cases per 1000 never-users of HRT over a 5 year period*2	Risk ratio #	Additional cases per 1000 HRT users over 5 years (95% CI)
<b>Oestrogen only HRT</b>			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0 - 3)
<b>Combined oestrogen-progestagen</b>			
50-65	9-12	1.7	6 (5 - 7)
<p>*2 Taken from baseline incidence rates in developed countries.  # Overall risk ratio. The risk ratio is not constant but will increase with increasing duration on use.  Note: since the background incidence of breast cancer differs by EU country, the number of additional cases of breast cancer differs by EU country; the number of additional cases of breast cancer will also change proportionately</p>			

**US WHI studies - additional risk of breast cancer after 5 year's use**

Age range (years)	Incidence per 1000 women in placebo arm over 5 years	Risk ratio & 95%CI	Additional cases per 1000 HRT users over 5 years (95% CI)
<b>CEE oestrogen only</b>			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6 - 0)*3
<b>CEE + MPA oestrogen &amp; progestagens §</b>			
50-79	17	1.2 (1.0-1.5)	+4 (0 - 9)
<p>*3 WHI study in women with no uterus, which did not show an increase of breast cancer.  § When the analysis was restricted to women who had not used HRT prior to the study there was no increased risk apparent during the first 5 years of treatment: after 5 years the risk was higher than in non-users.</p>			

***Endometrial Cancer***

In women with an intact uterus, the risk of endometrial hyperplasia and endometrial cancer increases with increasing duration of use of unopposed oestrogens. According to data from epidemiological studies, the best estimate of the risk is that for women not using HRT, about 5 in every 1000 are expected to have endometrial cancer diagnosed between the ages of 50 and 65. Depending on the duration of treatment and oestrogen dose, the reported increase in endometrial cancer risk among unopposed oestrogen users varies from 2- to 12-fold greater compared with non-users. Adding a progestogen to oestrogen-only therapy greatly reduces this increased risk. In the Million Women Study the use of five years of combined (sequential or continuous) HRT did not increase risk of endometrial cancer (RR of 1.0 (0.8-1.2)).

*Adverse events which have been reported in association with oestrogen/ progestogen treatment :*

Venous thrombo-embolism, ie deep leg or pelvic venous thrombosis and pulmonary embolism, is more frequent among hormone HRT users than among non-users. For further information see Section 4.3 Contra-indications and 4.4 Special warnings and precautions for use.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important.

It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

(<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.health.gov.il>) or by email ([adr@MOH.HEALTH.GOV.IL](mailto:adr@MOH.HEALTH.GOV.IL)).

## 4.9. Overdose

By virtue of the mode of administration of Evorel, overdosage is unlikely, but effects can if necessary be reversed by removal of the patch.

The most commonly observed Symptoms of overdose with oestrogen therapy are ~~may include~~ breast pain or tenderness, nausea, vomiting and break-through bleeding, abdominal cramps and/or bloating. ~~Removing the patch can reverse these symptoms.~~

There is no specific antidote and treatment should be symptomatic.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1. Pharmacodynamic Properties

Pharmacotherapeutic group: Estrogens, ATC code: G03CA.

#### Mechanism of action

The active hormone of EVOREL<sup>®</sup> is 17 $\beta$ -estradiol, the biologically most potent estrogen produced by the ovary. Its synthesis in the ovarian follicles is regulated by pituitary hormones. Like all steroid hormones, estradiol diffuses freely into target cells where it binds to specific macromolecules (receptors). The estradiol-receptor complex then interacts with genomic DNA to alter transcriptional activity. This results in either an increase or decrease in protein synthesis and in changes of cellular functions.

Estradiol is secreted at different rates during the menstrual cycle. The endometrium is highly sensitive to estradiol, which regulates endometrial proliferation during the follicular phase of the cycle and together with progesterone, induces secretory changes during the luteal phase. Around the menopause, estradiol secretion becomes irregular and eventually ceases altogether. The absence of estradiol is associated with menopausal symptoms

such as vasomotor instability, sleep disturbances, depressive mood, vulvovaginal and urogenital atrophy and with increased bone loss. In addition, there is growing evidence of an increased incidence of cardiovascular disease in the absence of estrogen.

In contrast with oral estrogen administration, stimulation of hepatic protein synthesis is largely avoided with transdermal estrogen administration. Consequently, there is a lack of effect on circulating levels of renin substrate, thyroid-binding globulin, sex hormone-binding globulin and cortisol-binding globulin. Similarly, coagulation factors also appear to be unaffected.

Estrogen replacement therapy effectively compensates for endogenous estrogen depletion in most postmenopausal women. Transdermal estradiol administration has been shown to be effective in the treatment of menopausal symptoms and, in doses of 50 micrograms/day or more, in the prevention of postmenopausal bone loss.

In post-menopausal women, EVOREL<sup>®</sup> increases estradiol levels to early and mid-follicular phase levels with a consequent significant decrease in hot flushes, improvement in Kupperman index and beneficial change in vaginal cytology.

### **Clinical studies**

In a prospective, double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial in postmenopausal women experiencing eight or more moderate to severe hot flushes daily, treatment with either EVOREL<sup>®</sup> 50 or EVOREL<sup>®</sup> 100 resulted in statistically significant decreases of moderate to severe, as well as all hot flushes in comparison to placebo. EVOREL<sup>®</sup> 100 treatment resulted in decreased frequency of 92% in frequency of all hot flushes, EVOREL<sup>®</sup> 50 in a decreased frequency of 86%; placebo response was 55%. The proportion of symptom-free subjects in weeks 9 to 12 of treatment was 38% and 37% respectively with EVOREL<sup>®</sup> and 5% with placebo treatment.

Estrogen replacement therapy is one of the most effective therapeutic agents for the prevention of osteoporosis in women and has been shown to reduce bone resorption and retard or halt bone loss in postmenopausal women. The mechanism of action of estrogen is similar to other antiresorptive agents: by decreasing bone resorption and filling in of the remodeling space, an increment of five to ten percent in bone mineral density is possible.

In case-controlled studies in Caucasian women, estrogen replacement therapy has been associated with a reduction in the incidence of hip and wrist fractures in those in whom estrogen therapy was initiated within a few years of menopause.

In a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial in healthy postmenopausal women, treatment with either EVOREL<sup>®</sup> 50 or EVOREL<sup>®</sup> 100 resulted in statistically significant increments of bone mineral density at lumbar spine, distal radius and hip. The average change of bone mineral density at the lumbar spine after two years of treatment with EVOREL<sup>®</sup> 50 was plus 6.2 % versus placebo and plus 4.1 % against baseline. Repeated measures analysis of variance showed statistically significant changes from placebo at month 6 of treatment and onward. The average change in bone mineral density with EVOREL<sup>®</sup> 100 was plus 7.4 % versus placebo and 5.3 % against baseline.

Dose related decreases in serum osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase levels, urinary calcium/creatinine ratio and type I collagen C-terminal telopeptid (Crosslaps<sup>™</sup>) were observed during treatment with EVOREL<sup>®</sup> 50 and EVOREL<sup>®</sup> 100. These changes in biochemical markers of bone metabolism confirm reduced bone remodelling and re-establishment of the pre-menopausal balance between bone resorption and formation.

## **5.2. Pharmacokinetic Properties**

Estradiol is readily absorbed from the gastrointestinal tract and is extensively metabolized by the intestinal mucosa and the liver during the first hepatic passage. Transdermal delivery of estradiol is sufficient to cause a systemic effect.

Estradiol distributes widely in body tissues and is bound to albumin (~60-65%) and sex-hormone-binding globulin (~35-45%) in serum. Serum protein-binding fractions remain unaltered following transdermal delivery of estradiol. Estradiol is metabolized principally into the less pharmacologically active estrone and its conjugates. Estradiol, estrone and estrone sulfate are interconverted to each other and are excreted in urine as glucuronides and sulfates. The skin metabolizes estradiol only to a small extent. Estradiol is promptly eliminated from the systemic circulation. The elimination half-life is ~1 hour following intravenous administration.

In a single-application dose-proportionality study of EVOREL<sup>®</sup> 25, EVOREL<sup>®</sup> 50, EVOREL<sup>®</sup> 75 and EVOREL<sup>®</sup> 100 in postmenopausal



women, serum estradiol concentrations increased rapidly from pretreatment levels of ~3 pg/mL to mean concentrations above 20 pg/mL in 4 hours after application of the TDS. Serum estradiol concentrations achieved following EVOREL<sup>®</sup> application were directly proportional to the size of the TDS. Mean serum estradiol concentrations of ~23, 44, 71, and 101 pg/mL above baseline were maintained over the application period for EVOREL<sup>®</sup> 25, EVOREL<sup>®</sup> 50, EVOREL<sup>®</sup> 75 and EVOREL<sup>®</sup> 100, respectively. Mean serum half-lives of estradiol were 5 to 11 hours following removal of the TDS, indicative of the skin depot effect. During treatment, mean ratios of serum estradiol to estrone concentrations increased from  $\leq 0.1$  before treatment to the respective mean concentration ratios of 0.61, 0.93, 1.10, and 1.30 maintained over the application period of the TDS. Serum estradiol and estrone concentrations returned rapidly to pretreatment levels within 24 hours following removal of the TDS. In contrast to oral preparations, the estradiol to estrone ratio upon use of EVOREL<sup>®</sup> is in the physiologic range below 2, similar to that in post-menopausal women.

### **5.3. Preclinical Safety Data**

Estradiol is the natural estrogen in humans and animals. Ethinyl estradiol (EE), a widely used synthetic estrogen, is very similar to estradiol in terms of estrogenic action but of higher potency and therefore potentially more toxic than estradiol. Acute toxicity studies of EE have been performed in mice, rats, and dogs. The LD50 values in rats were calculated as 5.3 g/kg for males and 3.2 g/kg for females. In the dog, after single doses of up to 5.0 g/kg, no mortality was observed. These doses represent approximately 50,000 to 78,000 times the projected clinical dose. In chronic and carcinogenicity studies of estrogens in rodents, an exaggeration of the pharmacological effects is observed. In chronic administered toxicity studies the differences between species regarding hormonal regulation and metabolism are crucial. Therefore, extrapolation from animal studies to the human situation requires careful consideration of species differences. Estradiol did not induce chromosome aberrations in bone-marrow cells of mice treated in vivo. Unusual nucleotides were found in kidney DNA of treated hamsters. It induced micronuclei but not aneuploidy, chromosomal aberrations or sister chromatid exchanges in human cells in vitro. In rodent cells it induced aneuploidy and unscheduled DNA synthesis but was not mutagenic and did not induce DNA strand breaks or sister chromatid exchanges. It was not mutagenic to bacteria. There are several studies showing embryotoxic

effects of estrone in rats and mice and dose-dependent reduction of fertility in rats. These effects are evidently connected with the hormonal action.

Toxicology studies have been performed with EVOREL<sup>®</sup> and involved subchronic skin irritation studies in rabbits and dermal sensitization tests in guinea pigs.

The studies show that the estradiol transdermal patch is an irritant and that estradiol contributes to the irritancy. It is recognized that test studies on rabbits over-predict skin irritation which occurs in humans.

The dermal sensitization test shows that EVOREL<sup>®</sup> is not a skin sensitizer.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1. List Of Excipients**

Duro-Tak 387-2287 (acrylate vinylacetate copolymer)

Guar gum (meyprogat )

Hostaphan MN19 (polyethylene terephthalate foil)

### **6.2. Incompatibilities**

No creams, lotions or powders should be applied to the skin area where the patch is applied to prevent interference with the adhesive properties of EVOREL<sup>®</sup>.

### **6.3. Shelf Life**

~~36 months~~

### **6.4. Special Precautions for Storage**

Do not store above 25°C

~~Keep out of reach of children. This is also applies to used and disposed patches.~~

Evorel should be kept away from children and pets

### **6.5. Nature and Contents of Container**

~~Every container has [6 to 25] TDSs in individual foil-lined sachets. The sachet comprises a four layer laminate including an aluminum humidity barrier and paper exterior surface.~~

Each Evorel patch size is presented in a sealed protective pouch. The pouches are packed in a cardboard carton.

**6.6. ~~Instructions for Use/~~Special precautions for disposal and other Handling**

~~The TDSs should be folded and disposed of in household waste (do not flush down the toilet), and must be kept out of reach of children.~~

None

**6.7. Manufacturer :**

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, Belgium

**6.8. Registration Holder :**

J-C Health Care Ltd, Kibbutz Shefayim, 6099000

The format of this leaflet was determined by the Ministry of Health and its content was checked and approved in **July 2015**

---