

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Climara-50; 50 µg/dobę (3,8 mg), system transdermalny

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każdy system transdermalny o powierzchni 12,5 cm<sup>2</sup> zawiera 3,8 mg estradiolu (*Estradiolum*), co odpowiada 3,9 mg estradiolu półwodnego oraz uwalnia 50 mikrogramów estradiolu w ciągu 24 godzin.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny.

Owalny system transdermalny z półprzezroczystą, jednorodną matrycą umieszczoną na przezroczystej warstwie nośnikowej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet będących ponad 1 rok po menopauzie.
- Zapobieganie osteoporozie u kobiet po menopauzie, obarczonych wysokim ryzykiem przyszłych złamań, u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, stosowanych w zapobieganiu osteoporozie.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

- Dawkowanie

Produkt Climara-50 jest systemem transdermalnym zawierającym tylko estrogen, umieszczanym na skórze raz na tydzień.

Podczas rozpoczynania i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas (patrz punkt 4.4). Leczenie w celu kontroli objawów menopauzalnych należy rozpoczynać najmniejszą dawką systemu transdermalnego Climara. W razie potrzeby można użyć systemu transdermalnego z większą dawką. Po ustaleniu leczenia, w celu złagodzenia objawów należy stosować system transdermalny z najmniejszą skuteczną dawką.

U kobiet z zachowaną macicą stosujących produkt Climara-50 należy podawać progestagen przez co najmniej 12–14 dni w miesiącu. O ile uprzednio nie rozpoznano endometriozy, nie zaleca się stosować progestagenu u kobiet po histerektomii.

Terapia ciągła:

Systemy transdermalne należy przyklejać regularnie raz w tygodniu, a po każdym 7 dniach usuwać je i przyklejać nowy system transdermalny w innym miejscu.

Terapia cykliczna:

Systemy transdermalne można też stosować w sposób cykliczny. Jeśli preferuje się ten sposób, systemy transdermalne należy przyklejać raz na tydzień przez kolejne 3 tygodnie, a następnie zrobić przed kolejnym cyklem 7–dniową przerwę bez przyklejania systemu transdermalnego.

- Jak rozpoczynać stosowanie produktu Climara-50

Kobiety niestosujące estrogenów oraz kobiety dotychczas stosujące w sposób ciągły złożony preparat do HTZ mogą rozpocząć leczenie w dowolnym czasie.

Pacjentki dotychczas stosujące ciągłą sekwencyjną HTZ powinny rozpocząć leczenie dzień po zakończeniu dotychczasowego leczenia.

Pacjentki dotychczas stosujące cykliczną HTZ powinny rozpocząć leczenie dzień po zakończeniu przerwy między cyklami leczenia.

- Zapomniany albo zgubiony system transdermalny

Jeśli system transdermalny odpadnie przed upływem 7 dni, można go przykleić ponownie. W razie potrzeby należy przykleić nowy system transdermalny tylko na resztę 7–dniowego okresu leczenia.

Jeśli pacjentka zapomni zmienić system transdermalny, powinna to zrobić jak najszybciej po przypomnieniu sobie o zmianie. Kolejny system transdermalny należy zastosować po upływie zwykłego 7–dniowego okresu leczenia.

Po kilku dniach bez stosowania nowego systemu transdermalnego występuje zwiększone prawdopodobieństwo krwawienia i plamienia z odstawienia.

- Sposób stosowania

Po usunięciu warstwy ochronnej, stroną klejącą systemu transdermalnego Climara-50 należy przyłożyć do czystej, suchej skóry tułowia lub pośladków. Systemów transdermalnych Climara-50 nie należy przyklejać na piersiach. Miejsca stosowania należy zmieniać, zachowując przynajmniej tydzień przerwy przed przyklejeniem następnego systemu transdermalnego w to samo miejsce. Wybrane miejsce nie powinno być tłuste, zranione ani podrażnione. Należy unikać okolicy talii, ponieważ ciasne ubranie może zedrzyć system transdermalny. System transdermalny należy przykleić natychmiast po otwarciu opakowania i zdjęciu warstwy ochronnej. System transdermalny należy mocno docisnąć dłońią do wybranego miejsca na mniej więcej 10 sekund, upewniając się, że ma dobry kontakt ze skórą, zwłaszcza na brzegach.

System transdermalny należy zmieniać raz w tygodniu.

Jeśli system transdermalny jest przyklejony prawidłowo, pacjentka może kąpać się lub brać prysznic tak, jak zwykle. System transdermalny może jednak odkleić się od skóry podczas bardzo gorącej kąpieli lub w saunie.

- Dzieci

Nie zaleca się stosowania preparatu u dzieci.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na estradiol lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- rak piersi - rozpoznany, podejrzewany lub w wywiadzie
- rozpoznane lub podejrzewane złośliwe nowotwory estrogenozależne, np. rak endometrium
- niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych
- nieleczona hiperplazja endometrium
- przebyta idiopatyczna lub obecna żylna choroba zakrzepowo–zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- czynne lub niedawno przebyte tętnicze zaburzenia zakrzepowo–zatorowe (np. dusznica bolesna, zawał serca)
- ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie – dopóki wyniki testów czynnościowych wątroby nie powrócą do normy
- porfiria.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W leczeniu objawów pomenopauzalnych HTZ należy wprowadzać tylko w przypadku, gdy objawy niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy co najmniej raz w roku dokonywać starannej oceny ryzyka i korzyści, a HTZ powinna być kontynuowana tylko wówczas, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.

##### Badanie lekarskie i obserwacja

Przed rozpoczęciem lub ponownym wprowadzeniem HTZ należy zebrać pełny wywiad lekarski, w tym rodzinny. Badanie fizykalne (także miednicy i piersi) powinno uwzględniać zebrany wywiad oraz przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące stosowania preparatu. W czasie leczenia zalecane są okresowe kontrole o częstotliwości i charakterze dostosowanym do konkretnej pacjentki. Pacjentki należy pouczyć, jakie zmiany w piersiach powinny zgłaszać lekarzowi lub pielęgniarce. Badania dodatkowe, w tym mammografię, należy zlecać zgodnie z aktualnie przyjętymi zasadami badań przesiewowych, przystosowując je do potrzeb pacjentki.

##### Stany wymagające nadzoru

Jeśli jakikolwiek z poniższych stanów występuje obecnie, występował w przeszłości i (lub) uległ zaostrzeniu podczas ciąży lub uprzedniej terapii hormonalnej, należy ściśle nadzorować pacjentkę. Trzeba pamiętać, że podczas leczenia systemami transdermalnymi Climara-50 może dojść do nawrotów lub zaostrzeń poniższych stanów:

- mięśniaki macicy (włókniaki) lub endometrioza
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe występujące w wywiadzie lub obecność czynników ryzyka tych zaburzeń (patrz niżej)
- czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych 1. stopnia
- nadciśnienie
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)

- cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez powikłań naczyniowych
- kamica żółciowa
- migrena lub (ciężkie) bóle głowy
- toczeń rumieniowaty układowy
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz niżej)
- padaczka
- astma
- otoskleroza

#### Wskazania do natychmiastowego zaprzestania leczenia:

Leczenie powinno być przerwane w przypadku wykrycia przeciwwskazań oraz w następujących sytuacjach:

- żółtaczka lub pogorszenie czynności wątroby
- znaczny wzrost ciśnienia tętniczego
- pojawienie się bólów głowy typu migrenowego (jeśli nie występowały wcześniej)
- ciąża

#### Hiperplazja endometrium

Ryzyko hiperplazji endometrium i raka wzrasta, gdy podaje się same estrogeny przez dłuższy czas (patrz punkt 4.8). Dodanie progestagenu na przynajmniej 12 dni w każdym cyklu – u kobiet z zachowaną macicą – znacznie zmniejsza to ryzyko.

W czasie pierwszych miesięcy leczenia mogą wystąpić plamienia i krwawienia śródcykliczne. Jeśli plamienie lub krwawienie śródcykliczne pojawia się po pewnym okresie leczenia, albo utrzymuje się po zaprzestaniu leczenia, należy zbadać jego przyczynę, w razie potrzeby łącznie z biopsją endometrium w celu wykluczenia nowotworu złośliwego.

Stymulacja przez same estrogeny może prowadzić do transformacji w stan przedrakowy lub nowotwór złośliwy w ogniskach endometriozy. Dlatego też należy rozważyć dodanie progestagenów do estrogenowej terapii zastępczej u kobiet, u których wykonano histerektomię z powodu endometriozy, jeśli wiadomo, że mają przetrwałe ogniska endometriozy .

#### Rak piersi

W randomizowanym badaniu z użyciem *placebo* – Women’s Health Initiative (WHI), a także w badaniach epidemiologicznych, m.in. w Million Women Study (MWS), stwierdzono zwiększone ryzyko występowania raka piersi u kobiet stosujących przez kilka lat estrogeny, estrogeny z progestagenem lub tibolon w ramach HTZ (patrz punkt 4.8). We wszystkich rodzajach HTZ zwiększone ryzyko staje się widoczne po kilku latach jej stosowania i wzrasta z czasem jej trwania, ale powraca do normy w ciągu kilku (najdalej pięciu) lat po zaprzestaniu leczenia.

W badaniu MWS ryzyko względne wystąpienia raka piersi związane ze stosowaniem skoniugowanych estrogenów końskich (CEE) lub estradiolu (E2) zwiększało się po dodaniu progestagenu, zarówno w sposób sekwencyjny, jak i ciągły, niezależnie od rodzaju progestagenu. Nie znaleziono dowodów na różnice ryzyka pomiędzy różnymi drogami stosowania.

W badaniu WHI stosowanie w sposób ciągły złożony skoniugowanych estrogenów końskich i octanu medroksyprogesteronu (CEE + MPA) wiązało się z nieco większymi rozmiarami raków piersi i częstszymi przerzutami raka do regionalnych węzłów chłonnych niż w przypadku *placebo*.

HTZ, zwłaszcza złożone leczenie estrogenowo–progestagenowe, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może utrudnić radiologiczne stwierdzenie raka piersi.

### Żylna choroba zakrzepowo–zatorowa

HTZ jest związana z wyższym ryzykiem względnym rozwoju żylną choroby zakrzepowo–zatorowej (ŻChZZ), czyli zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. W jednym badaniu randomizowanym oraz w badaniach epidemiologicznych stwierdzono, iż u kobiet stosujących HTZ ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest dwu- lub trzykrotnie większe niż u kobiet niestosujących HTZ. Ocenia się, że u kobiet niestosujących HTZ liczba przypadków ŻChZZ występujących w ciągu 5 lat wynosi około 3 na 1000 kobiet w wieku 50–59 lat i około 8 na 1000 kobiet w wieku 60–69 lat. Ocenia się, że u zdrowych kobiet stosujących HTZ przez 5 lat liczba dodatkowych przypadków ŻChZZ w okresie 5 lat wyniesie pomiędzy 2 a 6 (szacunkowo: 4) na 1000 kobiet w wieku 50–59 lat i pomiędzy 5 a 15 (szacunkowo: 9) na 1000 kobiet w wieku 60–69 lat. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku HTZ niż później.

Do ogólnie uznawanych czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ należą: dodatni wywiad lekarski (w tym rodzinny), znaczna otyłość ( $WMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) oraz toczeń rumieniowaty układowy (SLE). Nie ma zgodności na temat ewentualnej roli występowania żyłaków podudzi w ŻChZZ.

U pacjentek z ŻChZZ w wywiadzie lub z rozpoznaną trombofilią występuje zwiększone ryzyko ŻChZZ. HTZ może dodatkowo zwiększyć to ryzyko. Zaburzenia zakrzepowo–zatorowe w wywiadzie, silne skłonności do takich zaburzeń w rodzinie albo nawracające poronienia samoistne powinny skłonić do badań w celu wykluczenia predyspozycji do trombofilii. Do czasu dokładnego zbadania czynników trombofilności lub wdrożenia leczenia przeciwzakrzepowego, stosowanie HTZ u takich pacjentek należy uważać za przeciwwskazane. Kobiety już stosujące leczenie przeciwzakrzepowe wymagają starannego rozważenia korzyści i ryzyka związanych z HTZ.

Ryzyko wystąpienia ŻChZZ może czasowo wzrastać przy przedłużonym unieruchomieniu, poważnym urazie lub dużej operacji. Jak u wszystkich chorych po operacji, należy przykładając szczególną uwagę do działań profilaktycznych zapobiegających ŻChZZ po zabiegach chirurgicznych. Jeśli prawdopodobne jest długotrwałe unieruchomienie pacjentki po zabiegach planowych, zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej lub operacjach ortopedycznych na kończynach dolnych, należy rozważyć czasowe wstrzymanie HTZ na 4 do 6 tygodni przed operacją, o ile to możliwe. Nie należy wznowiać leczenia przed całkowitym powrotem pacjentki do sprawności ruchowej.

Jeśli po rozpoczęciu leczenia rozwinie się ŻChZZ, preparat należy odstawić. Pacjentkom trzeba polecić natychmiastowe skontaktowanie się z lekarzem w razie podejrzenia objawów żylną choroby zakrzepowo–zatorowej (np. bolesny obrzęk podudzia, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

### Choroba wieńcowa

Randomizowane badania nie przyniosły dowodów na korzyści sercowo–naczyniowe ze stosowania w sposób ciągły złożony skoniugowanych estrogenów i octanu medroksyprogesteronu (MPA). Dwa duże badania kliniczne (WHI oraz HERS – Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) wykazały możliwy wzrost ryzyka wystąpienia chorób sercowo–naczyniowych w pierwszym roku stosowania i brak ogólnej korzyści. Dane z randomizowanych badań klinicznych badających wpływ na zachorowalność i umieralność z przyczyn sercowo–naczyniowych innych preparatów do HTZ są ograniczone. Dlatego też nie jest jasne, czy te wyniki odnoszą się także do innych preparatów do HTZ.

## Udar mózgu

W jednym dużym badaniu randomizowanym (WHI) wykazano, jako dodatkowy punkt końcowy, zwiększone ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego u zdrowych kobiet w czasie leczenia w sposób ciągły złożony skoniugowanymi estrogenami i MPA. Ocenia się, że u kobiet niestosujących HTZ udar mózgu wystąpi w ciągu 5 lat u około 3 na 1000 kobiet w wieku 50–59 lat i u 11 na 1000 kobiet w wieku 60–69 lat. U kobiet stosujących skoniugowane estrogeny i MPA przez 5 lat liczba dodatkowych przypadków jest oceniana na pomiędzy 0 a 3 (szacunkowo: 1) na 1000 pacjentek w wieku 50–59 lat i pomiędzy 1 a 9 (szacunkowo: 4) na 1000 pacjentek w wieku 60–69 lat. Nie wiadomo, czy wzrost ryzyka występuje także w przypadku innych preparatów do HTZ

## Rak jajnika

U kobiet po histerektomii długotrwałe (co najmniej 5–10 lat) stosowanie preparatów do HTZ zawierających tylko estrogeny wiązało się – w niektórych badaniach epidemiologicznych – ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka jajnika. Nie jest jasne, czy długotrwałe stosowanie złożonej HTZ powoduje inne ryzyko niż preparaty zawierające tylko estrogeny.

## Inne stany

Estrogeny mogą powodować retencję płynów, stąd też pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek wymagają uważnej obserwacji. Należy ściśle obserwować pacjentki z krańcową niewydolnością nerek, ponieważ można się spodziewać wzrostu stężenia krążących substancji czynnych preparatu Climara-50.

Podczas terapii estrogenami lub innego typu hormonalnej terapii zastępczej należy ściśle kontrolować pacjentki z wcześniej stwierdzoną hipertriglicydemią, ponieważ w tym stanie donoszono o rzadkich przypadkach znacznego wzrostu stężenia triglicerydów w osoczu podczas leczenia estrogenami, co prowadziło do zapalenia trzustki.

Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), prowadząc do zwiększenia całkowitej ilości krążących hormonów tarczycy, mierzonych za pomocą jodu związanego z białkami (PBI), stężenia T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) lub stężenia T3 (radioimmunologicznie). Zmniejszone jest wiązanie T3 przez żywicę, co odzwierciedla zwiększone stężenie TBG. Stężenia wolnego T4 i wolnego T3 pozostają niezmiennione. Mogą być zwiększone stężenia innych białek wiążących w surowicy, np. globuliny wiążącej kortykoidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadząc do wzrostu ilości krążących odpowiednio kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia wolnych albo biologicznie aktywnych hormonów pozostają niezmiennione. Może wzrastać ilość innych białek w surowicy (angiotensynogenu/substratu reniny, alfa-1-antytrypsyny, ceruloplazminy).

Sporadycznie może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciążową w wywiadzie. Kobiety z tendencją do rozwoju ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe w czasie stosowania HTZ.

Nie ma przekonujących dowodów na poprawę czynności poznawczych. Istnieją pewne dane z badania WHI na temat zwiększonego ryzyka wystąpienia prawdopodobnego ośpienia u kobiet rozpoczynających stosowanie w sposób ciągły złożony CEE i MPA w wieku powyżej 65 lat. Nie wiadomo, czy te wyniki odnoszą się do młodszych kobiet po menopauzie albo do innych preparatów do HTZ.

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym estrogeny egzogenne mogą spowodować wystąpienie lub zaostrzenie jego objawów.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów może być zwiększony przez równoczesne stosowanie substancji znanych z indukowania enzymów metabolizujących leki, w szczególności enzymów cytochromu P-450. Do takich substancji należą np. leki przeciwdrgawkowe (fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i leki przeciwiinfekcyjne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir, chociaż są znane jako silne inhibitory, paradoksalnie wykazują właściwości indukujące podczas stosowania równocześnie z hormonami steroidowymi. Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów.

Przy podawaniu przezskórnym unika się efektu pierwszego przejścia przez wątrobę i przez to induktory enzymów mają być może mniejszy wpływ na estrogeny stosowane transdermalnie niż na hormony podawane doustnie.

Klinicznie – wzmożony metabolizm estrogenów i progestagenów może powodować ich słabsze działanie i zmianę charakteru krwawień z macicy.

#### 4.6 Cięża lub laktacja

- Cięża

Produkt Climara-50 nie jest wskazany w ciąży. Jeśli podczas stosowania systemów transdermalnych Climara-50 wystąpi ciąża, należy natychmiast odstawić produkt.

Wyniki większości dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych odnoszących się do nieumyślnej ekspozycji płodu na estrogeny nie wskazują na działanie teratogenne lub fetotoksyczne.

- Karmienie piersią

Produkt Climara-50 nie jest wskazany w czasie karmienia piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie wiadomo czy produkt Climara-50 wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8 Działania niepożądane

Podczas pierwszych kilku miesięcy leczenia mogą wystąpić krwawienia śródcykliczne, plamienia oraz tkliwość lub powiększenie piersi. Objawy te są zwykle przemijające i ustępują podczas kontynuacji leczenia.

Poniższa tabela wymienia działania niepożądane produktu odnotowane w badaniach klinicznych, jak również działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane produktu były rejestrowane w trzech badaniach klinicznych III fazy (n = 611 kobiet eksponowanych) i zostały włączone do tabeli gdy uważano je za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem dawką 50 µg estradiolu na dobę po podaniu przezskórnym.

Wystąpienie działań niepożądanych jest ogólnie spodziewane u 76% pacjentek. W badaniach klinicznych u ponad 10% pacjentek wystąpiły działania niepożądane takie jak: reakcje w miejscu podania oraz ból piersi.

Układ narządów	Działania niepożądane produktu zgłaszane w badaniach klinicznych		Działania niepożądane produktu zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu
	Często (≥ 1/100, < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000, < 1/100)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból.	Zmęczenie, nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych <sup>1</sup> , astenia <sup>1</sup> , gorączka <sup>1</sup> , objawy grypy <sup>1</sup> , złe samopoczucie <sup>1</sup> .	–
Zaburzenia naczyniowe	–	Migrena, zapalenie żył powierzchownych <sup>1</sup> , nadciśnienie <sup>1</sup> .	Przypadki niedokrwienia mózgu.
Zaburzenia serca	–	Palpitacje.	–
Zaburzenia żołądka i jelit	Wzdęcia, nudności.	Zwiększony apetyt, zaparcia, niestrawność <sup>1</sup> , biegunka <sup>1</sup> , zaburzenia odbyticy <sup>1</sup> .	Ból brzucha, wzdęcia (rozdęcia brzucha), żółtaczka cholestatyczna.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Obrzęk, zwiększenie masy ciała.	Hipercholesterolemia <sup>1</sup> .	–
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	–	Plamica.	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	–	Bóle stawów, skurcze mięśni.	–
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	–	Duszność <sup>1</sup> , katar <sup>1</sup> .	–
Zaburzenia układu nerwowego	Depresja, zawroty głowy, nerwowość, apatia, bóle głowy, wzmożona potliwość, uderzenia gorąca.	Niepokój, bezsenność, apatia, chwiejność emocjonalna, osłabiona koncentracja, parestezje, zmiany libido, euforia <sup>1</sup> , drżenie <sup>1</sup> , pobudzenie <sup>1</sup> .	–
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd w miejscu podania, wysypka.	Trądzik, łysienie, suchość skóry, łagodny nowotwór piersi, powiększenie piersi, tkliwość piersi, zaburzenia paznokci <sup>1</sup> , guzki skóry <sup>1</sup> , hirsutyzm <sup>1</sup> .	Kontaktowe zapalenie skóry, egzema, ból piersi.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia menstruacji, upławy,	Zwiększone parcie na mocz, zwiększona częstość	Włókniakomięśniaki macicy.

	zaburzenia sromu/pochwy.	oddawania moczu, łagodny nowotwór endometrium, hiperplazja endometrium, nietrzymanie moczu <sup>1</sup> , zapalenie pęcherza <sup>1</sup> , zmiana barwy moczu <sup>1</sup> , hematuria <sup>1</sup> , zaburzenia macicy <sup>1</sup> .	
<b>Zaburzenia oka</b>	–	Zaburzenia widzenia, suchość oka <sup>1</sup> .	–

<sup>1</sup> zgłaszane w pojedynczych przypadkach; biorąc pod uwagę małą liczebność badanej populacji (n= 611), w oparciu o te wyniki nie można określić, czy te zdarzenia są niezbyt częste, czy rzadkie.

### Rak piersi

Według danych z dużej liczby badań obserwacyjnych i z jednego randomizowanego badania z użyciem *placebo* – Women’s Health Initiative (WHI) – ogólne ryzyko wystąpienia raka piersi wzrasta z wydłużeniem czasu trwania HTZ, u kobiet obecnie i niedawno stosujących HTZ.

Dla HTZ wyłącznie *estrogenowej*, oszacowania ryzyka względnego (RR) pochodzące z powtórnej analizy oryginalnych danych z 51 badań epidemiologicznych (w których >80% HTZ stanowiła HTZ wyłącznie estrogenami) oraz z badania epidemiologicznego Million Women Study (MWS) są podobne i wynoszą odpowiednio 1,35 (95% CI: 1,21–1,49) i 1,30 (95% CI: 1,21–1,40).

Dla złożonej *estrogenowo–progestagenowej* HTZ, w kilku badaniach epidemiologicznych donoszono o większym ogólnym ryzyku wystąpienia raka piersi niż w przypadku stosowania samych estrogenów.

W badaniu MWS donoszono, że w porównaniu z kobietami nigdy nie stosującymi HTZ, różne rodzaje złożonej estrogenowo–progestagenowej HTZ wiązały się z większym ryzykiem wystąpienia raka piersi (RR = 2,00, 95% CI: 1,88–2,12) niż przy stosowaniu samych estrogenów (RR = 1,30, 95% CI: 1,21–1,40) albo tibolonu (RR = 1,45, 95% CI: 1,25–1,68).

W badaniu WHI ryzyko względne po 5,6 latach stosowania złożonej estrogenowo–progestagenowej HTZ (CEE + MPA) u wszystkich stosujących w porównaniu z *placebo* oszacowano na 1,24 (95% CI: 1,01–1,54).

Ryzyko bezwzględne obliczone na podstawie badań MWS i WHI przedstawiono poniżej.

W badaniu MWS oszacowano, przy znanej przeciętnej zapadalności na raka piersi w krajach rozwiniętych, że:

- W przypadku kobiet niestosujących HTZ, u około 32 pacjentek na 1000, można oczekiwać rozpoznania raka piersi w wieku od 50 do 64 lat.
- U 1000 aktualnych albo niedawnych użytkowniczek HTZ, liczba *dotychczasowych* przypadków w odpowiadającym okresie będzie wynosić:
  - U kobiet stosujących terapię zastępczą tylko estrogenami
    - pomiędzy 0 a 3 (szacunkowo: 1,5) przy stosowaniu 5-letnim
    - pomiędzy 3 a 7 (szacunkowo: 5) przy stosowaniu 10-letnim
  - U stosujących złożoną *estrogenowo–progestagenową* HTZ
    - pomiędzy 5 a 7 (szacunkowo: 6) przy stosowaniu 5-letnim
    - pomiędzy 18 a 20 (szacunkowo: 19) przy stosowaniu 10-letnim

W badaniu WHI oceniono, że po 5,6 latach obserwacji kobiet w wieku od 50 do 79 lat wystąpi 8 *dotychczas* przypadków inwazyjnego raka piersi z powodu *złożonej estrogenowo–progestagenowej* HTZ (CEE + MPA) na 10 000 osobolat. Zgodnie z obliczeniami danych z badań ocenia się, że:

- Na 1000 kobiet w grupie *placebo*:
  - zostanie rozpoznanych mniej więcej 16 przypadków inwazyjnego raka piersi w ciągu 5 lat.
- Na 1000 kobiet stosujących *złożoną estrogenowo–progestagenową* HTZ (CEE + MPA):
  - liczba *dotychczas* przypadków wyniesie pomiędzy 0 a 9 (szacunkowo: 4) przy stosowaniu 5-letnim.

Liczba dodatkowych przypadków raka piersi u kobiet stosujących HTZ jest zasadniczo podobna u wszystkich kobiet rozpoczynających HTZ, niezależnie od wieku jej rozpoczęcia (dla przedziału wiekowego 45–65 lat) – patrz punkt 4.4.

### Rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko wystąpienia hiperplazji i raka endometrium wzrasta wraz z wydłużaniem czasu stosowania samych estrogenów. Na podstawie danych z badań epidemiologicznych szacuje się, że wśród kobiet niestosujących HTZ, u około 5 na 1000 można się spodziewać rozpoznania raka endometrium w wieku od 50 do 65 lat. Zależnie od czasu trwania leczenia i dawki estrogeny, podawany wzrost ryzyka wystąpienia raka endometrium u stosujących same estrogeny waha się od 2- do 12-krotnego w porównaniu do niestosujących HTZ. Dodanie progestagenu do terapii samym estrogenem w znacznym stopniu redukuje to podwyższone ryzyko.

Inne działania niepożądane zgłaszane w związku z leczeniem estrogenami/progestagenami:

- Estrogenozależne nowotwory łagodne i złośliwe, np. rak endometrium.
- Żylna choroba zakrzepowo–zatorowa, czyli zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub miednicy i zatorowość płucna, jest częstsza u stosujących hormonalną terapię zastępczą niż u niestosujących. Dalsze informacje znajdują się w punktach: 4.3 i 4.4.
- Zawał serca i udar mózgu (patrz punkt 4.4).
- Choroby pęcherzyka żółciowego.
- Choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda (*chloasma*), rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica.
- Prawdopodobne otępienie (patrz punkt 4.4).
- U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczyń i naczyń i naczyń estrogeny egzogenne mogą spowodować wystąpienie lub zaostrzenie jego objawów (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)

## **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie nie jest prawdopodobne przy tym sposobie podawania. U niektórych kobiet mogą wystąpić nudności i wymioty oraz krwawienia z odstawienia. Nie ma specyficznej odtrutki, a leczenie powinno być objawowe. System transdermalny (systemy transdermalne) należy usunąć.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Naturalne i półsyntetyczne estrogeny, produkty proste  
Kod ATC: G03C A03

Produkt Climara-50 zawiera syntetyczny 17 $\beta$ -estradiol, jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym estradiolem ludzkim, który zastępuje zanikającą produkcję estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzy. Estrogeny zapobiegają utracie masy kostnej następującej po menopauzie lub wycięciu jajników.

- Łagodzenie objawów menopauzy

Ustąpienie objawów menopauzalnych osiągnano podczas kilku pierwszych tygodni leczenia.

- Zapobieganie osteoporozie

Niedobór estrogenów w menopauzie jest związany ze zwiększającym się obrotem kostnym i ubytkiem masy kostnej. Wpływ estrogenów na gęstość kości zależy od dawki. Jednakże, w badaniach klinicznych, skuteczność wyższych dawek w zapobieganiu osteoporozie pomenopauzalnej w porównaniu do dawki zawartej w produkcie Climara-50 nie była znacząco większa. Ochrona zdaje się być skuteczna tak długo, jak długo stosuje się leczenie. Po zaprzestaniu terapii HTZ, ubytek masy kostnej jest podobny jak u kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ.

Dowody z badania WHI oraz metaanalizy innych badań wykazały, że aktualne stosowanie u ogólnie zdrowych kobiet HTZ tylko estrogenowej lub w skojarzeniu z progestagenem zmniejsza ryzyko złamań osteoporotycznych kości biodrowej, kręgosłupa i innych. HTZ może również chronić przed złamaniami kobiety z małą gęstością kości i (lub) rozpoznaną osteoporozą, jednak dowody są ograniczone.

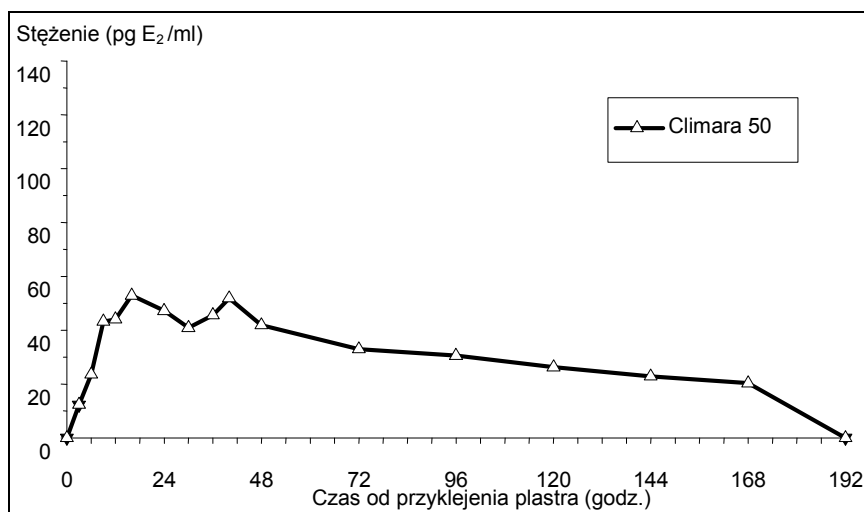
## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po naklejeniu na skórę produktu Climara-50, estradiol jest w sposób ciągły uwalniany i transportowany przez nieuszkodzoną skórę, co prowadzi do uzyskania stabilnego stężenia krążącego estradiolu w trakcie 7-dniowego okresu leczenia jak pokazano na rysunku 1. Dostępność ogólnoustrojowa estradiolu po podaniu przezskórnym jest około 20 razy większa niż po podaniu doustnym. Ta różnica wynika z braku efektu pierwszego przejścia przy podawaniu estradiolu drogą przezskórną. Podstawowe parametry farmakokinetyczne estradiolu podsumowano w poniższej tabeli:

System transdermalny	Dobowa szybkość wchłaniania $\mu\text{g}/\text{dobę}$	Miejsce stosowania	AUC(0- $t_{\text{końc.}}$ ) $\text{ng}\times\text{h}/\text{ml}$ / $\text{nmol}\times\text{h}/\text{l}$	$C_{\text{max}}$ $\text{pg}/\text{ml}$ / $\text{pmol}/\text{l}$	$C_{\text{śr}}$ $\text{pg}/\text{ml}$ / $\text{pmol}/\text{l}$	$t_{\text{max}}$ godz.	$C_{\text{min}}$ $\text{pg}/\text{ml}$ / $\text{pmol}/\text{l}$
Climara-50	50	Brzuch	5,44 / 20	55 / 202	35 / 129	26	30 / 110

Rysunek 1: Uśredniona nieskorygowana linia podstawowa stężeń 17  $\beta$ -estradiolu w surowicy w stosunku do profilu czasu po zastosowaniu systemu transdermalnego Climara-50.



### Dystrybucja

Dystrybucja egzogennych estrogenów jest podobna do estrogenów endogennych. Pozorna objętość dystrybucji estradiolu po jednorazowym podaniu dożylnym wynosi mniej więcej 1 l/kg. Estrogeny krążą we krwi w dużej części związane z białkami osocza. Około 61% estradiolu jest związane niespecyficycznie z albuminami, a około 37% specyficycznie z globuliną wiążącą hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG).

### Metabolizm

Po podaniu przezskórnym, biotransformacja estradiolu prowadzi do uzyskania stężeń estronu i odpowiednich koniugatów mieszczących się w zakresie stężeń obserwowanych podczas wczesnej fazy folikularnej w wieku rozrodczym, stymulowanych przez współczynnik stężeń w surowicy estradiolu do estronu wynoszący około 1. Natomiast unika się niefizjologicznie wysokich stężeń estronu będących rezultatem intensywnego metabolizmu tzw. „pierwszego przejścia” podczas doustnego podania estradiolu w hormonalnej terapii zastępczej, mających odbicie w niskim współczynniku estradiolu do estronu wynoszącym 0,1.

Biotransformacja estradiolu podawanego przezskórnie jest taka sama jak hormonu endogennego: estradiol jest metabolizowany głównie w wątrobie, ale i pozawątrobowo, np. w jelicie, nerkach, mięśniach szkieletowych i narządach docelowych. Procesy te obejmują wytwarzanie estronu, estriolu, katecholestenogenów oraz koniugatów siarczanowych i glukuronidowych tych związków, które mają słabszą lub żadną aktywność estrogenową.

### Wydalenie

Całkowity klirens estradiolu po jednorazowym podaniu dożylnym wykazuje dużą zmienność w zakresie 10–30 ml/min/kg mc. Estradiol i jego metabolity są wydzielane z żółcią i podlegają tzw. krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Ostatecznie estradiol i jego metabolity są wydalone głównie z moczem jako siarczany i glukuronidy.

### Stan stacjonarny

Po wielokrotnym stosowaniu jednodobowych systemów transdermalnych Climara-50 nie obserwowano akumulacji estradiolu ani estronu. W związku z tym, stężenia w surowicy w stanie stacjonarnym estradiolu i estronu odpowiadają stężeniom obserwowanym po podaniu jednorazowym.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Profil toksyczności estradiolu jest dobrze znany. Nie ma żadnych danych przedklinicznych o istotnym znaczeniu dla lekarza, oprócz tych, które zawarto w innych rozdziałach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W pierwotnych badaniach na królikach nad podrażnieniem skóry, stosowanie systemu transdermalnego Climara-50 powodowało łagodne podrażnienie związane z urazem mechanicznym przy odrywaniu. Systemy transdermalne Climara-50 nie powodowały nadwrażliwości skóry.

Badania nad składnikami dodatkowymi (macierz klejowa, pokrycie i warstwa ochronna) nie wykazały żadnego ryzyka, związanego ze stosowaniem systemów transdermalnych Climara-50.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Etylu oleinian  
Izopropylu mirystynian  
Glicerylu monooleinian  
Kopolimer akrylanowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

System transdermalny jest pojedynczo umieszczony w termozgrzewalnej torebce z trójwarstwowej folii laminowanej (folia poliestrowa, folia aluminiowa, folia Barex 200).

4 systemy transdermalne w osobnych torebkach w tekturowym pudełku.

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Po użyciu, system transdermalny nadal zawiera znaczne ilości estradiolu, który może mieć szkodliwy wpływ po dostaniu się do środowiska wodnego. Z tego powodu zużyty system transdermalny powinien być ostrożnie wyrzucony. Każde zużyte bądź nie zużyte systemy transdermalne należy złożyć na pół, klejącą warstwą do siebie i usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Zużytych systemów transdermalnych nie powinno się wrzucać do toalety.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Niemcy

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

4583

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

19.11.1999 r./ 05.01.2005 r./19.01.2006 r./29.04.2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**