

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

ESTRADERM MX 25; 0,75 mg; 25 µg/24 h; system transdermalny

ESTRADERM MX 50; 1,5 mg; 50 µg/24 h; system transdermalny

ESTRADERM MX 100; 3 mg; 100 µg/24 h; system transdermalny

2008-09-19

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Systemy transdermalne zawierają 0,75 mg lub 1,5 mg lub 3 mg estradiolu (*Estradiolum*) w postaci estradiolu półwodnego.

Wielkość dawek	ESTRADERM MX 25	ESTRADERM MX 50	ESTRADERM MX 100
Nominalna szybkość uwalniania estradiolu	25 mikrogramów/dobę	50 mikrogramów/dobę	100 mikrogramów/dobę
Zawartość estradiolu	0,75 mg	1,5 mg	3,0 mg
Powierzchnia uwalniania leku	11 cm <sup>2</sup>	22 cm <sup>2</sup>	44 cm <sup>2</sup>
Nadruk (na stronie zewnętrznej)	CG GRG	CG GSG	CG GTG

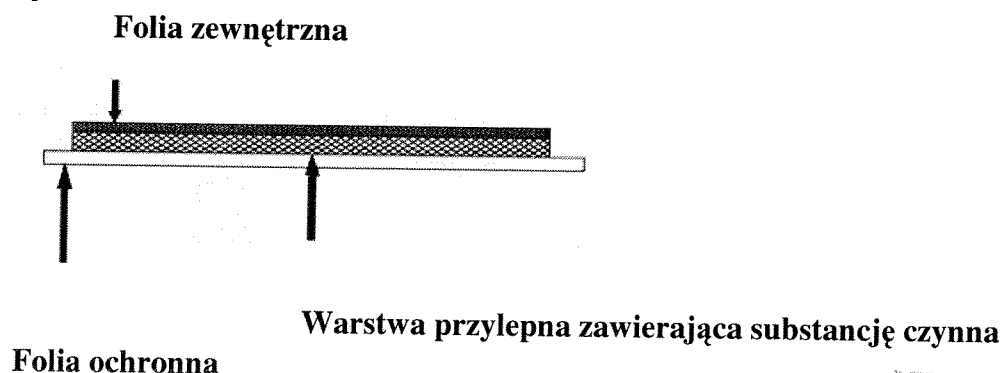
Substancja czynna uwalniana jest z systemu transdermalnego przez 4 doby.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny

ESTRADERM MX jest to cienki, płaski, wielowarstwowy, przezskórny system terapeutyczny w postaci plastra do stosowania na nieuszkodzoną powierzchnię skóry. Plaster ten jest w kształcie kwadratu o zaokrąglonych rogach, umieszczony na folii ochronnej o większych niż system transdermalny rozmiarach. Warstwa przyklepna zawierająca substancję czynną, pokryta jest poliestrową folią zewnętrzną i przylega bezpośrednio do skóry. Substancja czynna przenika przez skórę z warstwy przyklepnej i dostaje się bezpośrednio do krwiobiegu.

Przekrój



MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miocowa 15

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

- Hormonalna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie (naturalnej lub wywołanej chirurgicznie).
- Profilaktyka osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości, a które nie tolerują lub dla których przeciwwskazane są inne leki stosowane w profilaktyce osteoporozy.

Doświadczenie w leczeniu kobiet po 65 roku życia jest ograniczone.

Patrz także punkt 4.4

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podczas rozpoczynania i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy czas (patrz punkt 4.4).

Hormonalną terapię zastępczą (HTZ), w tym podawanie samych estrogenów lub podawanie estrogenów i progestagenu w leczeniu skojarzonym, należy stosować dopóty dopóki w każdym indywidualnym przypadku korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko.

U kobiet, które obecnie nie przyjmują doustnych estrogenów lub u kobiet zmieniających terapię z zastosowaniem przezskórnie podawanego estriadiolu, leczenie systemem transdermalnym ESTRADERM MX można rozpocząć w dowolnym czasie. U kobiet, które obecnie przyjmują doustne estrogeny, leczenie systemem transdermalnym ESTRADERM MX powinno rozpocząć się tydzień po zaprzestaniu doustnej hormonalnej terapii zastępczej lub wcześniej, jeśli w ciągu tego tygodnia pojawią się ponownie objawy menopauzy.

ESTRADERM MX nalepia się 2 razy w tygodniu, tzn. zmieniając go co 3-4 dni. Leczenie rozpoczyna się zazwyczaj od produktu leczniczego ESTRADERM MX 50. Kontynuując leczenie, dawkowanie należy dobrać indywidualnie. Napięcie i bolesność piersi, krwawienia miesiączkopodobne, zatrzymanie płynów lub wzdęcia (jeśli utrzymują się dłużej niż 6 tygodni) wskazują na ogół, że dawka jest zbyt duża i wymaga zmniejszenia. Jeśli wybrana dawka nie znosi objawów niedoboru estrogenów, należy zastosować większą. W leczeniu objawów menopauzy zawsze stosuje się najmniejszą skuteczną dawkę.

W profilaktyce osteoporozy zaleca się stosowanie produktu leczniczego ESTRADERM MX 50 lub ESTRADERM MX 100. ESTRADERM MX 25 stosuje się tylko u tych pacjentek, które nie tolerują większych dawek.

### Schemat leczenia

ESTRADERM MX stosuje się w sposób ciągły (stosowany nieprzerwanie) lub w sposób cykliczny (tj. 3 tygodnie stosowania, po których następuje 1-tygodniowa przerwa w leczeniu).

U kobiet z zachowaną macicą leczenie estrogenem powinno być skojarzone z dodatkowym, podawaniem progestagenu (np. octan medroksyprogesteronu 10 mg, noretysteron 5 mg, octan noretysteronu 1 do 5 mg lub dydrogesteron 20 mg na dobę).

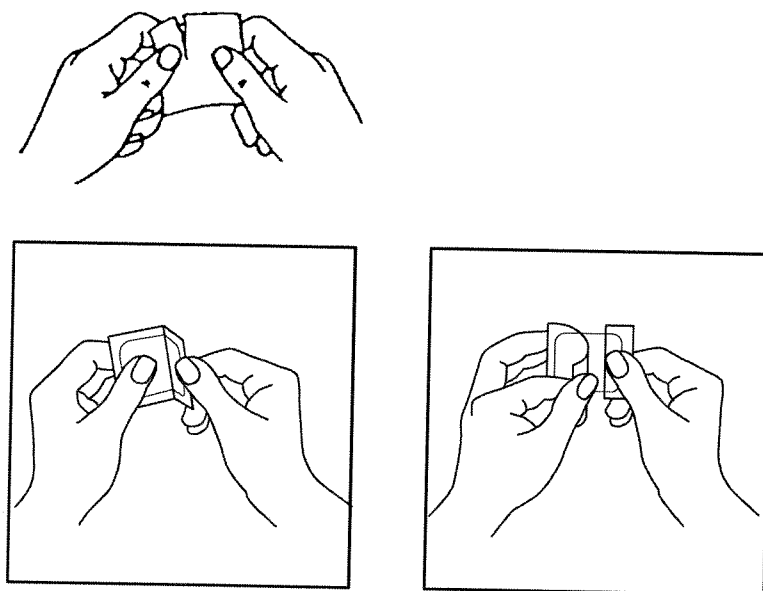
W przypadku cyklicznego stosowania estradiolu, progestagen powinien być przyjmowany co najmniej przez 12-14 ostatnich dni w każdym 3-tygodniowym cyklu, tak aby 4 tydzień był wolny od podawania wymienionych leków. W przypadku stosowania estradiolu w sposób ciągły, progestagen powinien być przyjmowany co najmniej przez 12-14 ostatnich dni w każdym 4-tygodniowym cyklu (dawkowanie ciągle sekwencyjne). Krwawienie z odstawienia występuje zazwyczaj po 12 lub więcej dniach podawania progestagenu.

U kobiet z usuniętą macicą progestagen podaje się tylko w przypadku, kiedy obecne są ogniska endometriozy resztkowej.

W przypadku, gdy pacjentka zapomni nalepić system transdermalny, powinna to uczynić najszybciej jak to tylko możliwe według stosowanego schematu leczenia. Przerwa w leczeniu mogłaby zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia lub plamienia.

### Sposób użycia

Niezwłocznie po usunięciu folii ochronnej (patrz rycina poniżej), należy nalepić system transdermalny na czystą, suchą i nieuszkodzoną skórę.



Skóra wybranego miejsca powinna jak najmniej marszczyć się podczas ruchów ciała (np. pośladki, biodra lub skóra brzucha). Powinna być także osłonięta ubraniem, ponieważ należy unikać długotrwałego działania światła słonecznego na system transdermalny przyklepiony na skórę.

Dotychczasowa praktyka wskazuje, że w porównaniu z innymi miejscami stosowania, mniej podrażnień skóry występuje na pośladkach. Z tych względów zaleca się nalepienie systemu transdermalnego na pośladki.

Powierzchnia skóry nie powinna być natłuszczona ani podrażniona.

Systemu transdermalnego ESTRADERM MX nie należy nalepiać na skórę piersi. System transdermalny należy każdorazowo nalepiać w innym miejscu.

### **Dzieci**

Produktu leczniczego ESTRADERM MX nie należy stosować u dzieci.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- rozpoznany rak piersi, rak piersi w wywiadzie lub podejrzenie tej choroby,
- rozpoznanie lub podejrzenie zależnych od estrogenów nowotworów złośliwych (np. rak endometrium),
- niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych,
- nieleczone rozrost endometrium,
- idiopatyczna, podawana w wywiadzie lub aktualnie występująca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna),
- czynne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego),
- ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, jeżeli wyniki testów wątrobowych nie powróciły do normy,
- porfiria.

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

**Hormonalną terapię zastępczą (HTZ) można rozpocząć tylko w przypadku występowania objawów menopauzy niekorzystnie wpływających na jakość życia pacjentki. Przynajmniej raz w roku należy przeprowadzić dokładną ocenę ryzyka i korzyści wynikających ze stosowania HTZ i leczenie kontynuować tak długo, jak korzyści przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem.**

#### **Badanie lekarskie/obserwacja**

Przed rozpoczęciem lub ponownym wdrożeniem HTZ należy przeprowadzić pełny wywiad osobisty i rodzinny. Badanie przedmiotowe (włącznie z badaniem ginekologicznym i badaniem piersi) powinno być ukierunkowane przez dane z wywiadu oraz przez przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące danego produktu leczniczego. W trakcie leczenia zaleca się przeprowadzenie okresowych badań kontrolnych, których częstotliwość i charakter powinny być dostosowywane indywidualnie. Pacjentki należy poinformować o tym, że wszelkie zmiany w obrębie piersi powinny zgłaszać lekarzowi lub pielęgniarce (patrz punkt 4.4 Rak piersi). Badania dodatkowe, w tym mammografię, należy przeprowadzać zgodnie z aktualnie przyjętymi metodami wykonywania badań przesiewowych, w sposób zmodyfikowany zależnie od potrzeb klinicznych danej osoby.

### **Stany, które wymagają obserwacji**

Pacjentkę należy poddać starannej obserwacji w razie obecności wymienionych poniżej stanów w danym momencie lub w przeszłości i(lub) zaostrzenia ich w ciąży lub w trakcie poprzedniego leczenia hormonalnego. Należy uwzględnić fakt, że mogą one nawracać lub nasilać się w trakcie stosowania produktu leczniczego ESTRADERM MX. Chodzi tu szczególnie o następujące stany:

- mięśniaki (włókniaki macicy) lub endometrioza,
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie lub czynniki ryzyka tych zaburzeń (patrz niżej),
- czynniki ryzyka wystąpienia nowotworów hormonozależnych, np. rak piersi u bliskich krewnych (matka, siostra),
- nadciśnienie tętnicze,
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby),
- cukrzyca z zajęciem naczyń lub bez zajęcia naczyń,
- kamica żółciowa,
- migrena lub (ciężkie) bóle głowy,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- rozrost endometrium w wywiadzie (patrz niżej),
- padaczka,
- astma,
- otoskleroza.

### **Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia:**

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do jego stosowania oraz w następujących sytuacjach:

- żółtaczka lub pogorszenie czynności wątroby,
- istotne podwyższenie ciśnienia tętniczego,
- wystąpienie bólów typu migrenowego u osoby, która dotychczas nie miała takich dolegliwości,
- ciąża.

### **Rozrost endometrium**

Ryzyko rozrostu i raka endometrium ulega zwiększeniu, gdy estrogeny stosuje się w monoterapii przez dłuższe okresy czasu (patrz punkt 4.8). Aby zmniejszyć to ryzyko, jednak bez jego całkowitego wyeliminowania, konieczne jest kojarzenie terapii estrogenowej ze stosowaniem progestagenu przez co najmniej 12 dni cyklu u kobiet z zachowaną macicą.

W pierwszych miesiącach leczenia może dojść do krwawienia lub plamienia śródcyklicznego. Gdy tego typu objawy wystąpią po pewnym czasie od rozpoczęcia terapii lub będą się utrzymywać po jej zakończeniu, należy przeprowadzić badania ukierunkowane na wykrycie ich przyczyny. Do badań tych może należeć biopsja endometrium w celu wykluczenia raka endometrium.

Stymulacja wyłącznie estrogenami może doprowadzić do transformacji przedrakowej lub złośliwej w resztkowych ogniskach endometriozy. Dlatego zaleca się dodatkowo podawanie progestagenów u kobiet, które przebyły histerektomię z powodu endometriozy, i u których istnieją resztkowe ogniska endometriozy.

## **Rak piersi**

Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z użyciem placebo – Women's Health Initiative study (WHI) oraz badania epidemiologiczne, w tym Million Women Study (MWS), wykazały zwiększone ryzyko raka piersi u pacjentek stosujących estrogeny, estrogeny z progestagenami lub tibolon jako HTZ, przez okres kilku lat. We wszystkich rodzajach HTZ wzrost ryzyka staje się widoczny w ciągu kilku lat stosowania oraz wzrasta wraz z czasem stosowania terapii, ale powraca do normy w ciągu kilku lat (najdalej pięciu) po zaprzestaniu leczenia.

W badaniu MWS względne ryzyko raka piersi związane ze stosowaniem skoniugowanych estrogenów końskich (CEE) lub estradiolu (E2), było wyższe w przypadku podania progestagenu, niezależnie od typu progestagenu oraz sposobu jego dawkowania, sekwencyjnego bądź ciągłego. Droga podania nie miała wpływu na wzrost ryzyka raka piersi.

W badaniu WHI stosowanie skoniugowanych estrogenów końskich i octanu medroksyprogesteronu (CEE+MPA) w sposób ciągły złożony, związane było z niewielkim zwiększeniem się rozmiarów raka piersi oraz częstszymi przerzutami do lokalnych węzłów chłonnych, w porównaniu do placebo.

Hormonalna terapia zastępcza, a w szczególności złożona estrogenowo-progestagenowa, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może utrudniać radiologiczne wykrywanie raka piersi.

## **Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)**

Stosowanie HTZ wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne oraz badania epidemiologiczne, wykazały 2-3-krotne zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących tę terapię w porównaniu z kobietami jej niestosującymi.

Ocenia się, że w przypadku osób niestosujących HTZ liczba przypadków zakrzepicy żylnych, które wystąpią w ciągu pięciu lat wynosi około 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat i 8 na tysiąc u kobiet w wieku 60-69 lat. Ocenia się, że u zdrowych kobiet, które stosują HTZ przez 5 lat, liczba dodatkowych przypadków zakrzepicy żylnych wyniosłaby 2 do 6 (szacunkowo 4) na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz pomiędzy 5 a 15 (szacunkowo 9) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Wystąpienie przypadków zakrzepicy żylnych jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ, niż w latach późniejszych.

Powszechnie uznane czynniki ryzyka ŻChZZ obejmują: występowanie tej choroby w wywiadzie pacjentki lub jej rodziny (występowanie ŻChZZ u krewnych w linii prostej, w relatywnie młodym wieku może wskazywać skłonności genetyczne), znaczną otyłość (wskaźnik masy ciała WMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), toczeń rumieniowaty układowy (SLE). Ryzyko ŻChZZ wzrasta również z wiekiem. Badacze nie są zgodni, co do roli żyłaków w występowaniu ŻChZZ.

Pacjentki z ŻChZZ podaną w wywiadzie lub ze skłonnością do zakrzepicy żył mają większe ryzyko ŻChZZ, a HTZ może to ryzyko zwiększyć. Epizody zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie osobistym lub silne skłonności do takich zaburzeń pojawiające się w rodzinie,

a także występowanie u pacjentki nawracających poronień samoistnych są podstawą do przeprowadzenia badań wykluczających predyspozycje do zakrzepów. Do czasu potwierdzenia istnienia czynników ryzyka zakrzepicy lub rozpoczęcia terapii lekami przeciwzakrzepowymi stosowanie HTZ jest przeciwwskazane. U kobiet stosujących leki przeciwzakrzepowe należy dokładnie rozważyć, czy ryzyko związane ze stosowaniem HTZ nie przewyższa oczekiwanych korzyści.

Ryzyko ŻChZZ może być przemijająco zwiększone w przypadku dłuższych okresów unieruchomienia, ciężkich urazów, bądź większych zabiegów chirurgicznych. Jak w przypadku wszystkich pacjentów poddanych operacji należy zwrócić baczną uwagę na profilaktykę wystąpienia ŻChZZ po zabiegach chirurgicznych. W przypadku dłuższego unieruchomienia pacjentki w związku z planowaną operacją, w szczególności w obrębie jamy brzusznej lub operacji ortopedycznej kończyn dolnych, należy rozważyć przerwanie HTZ na 4 do 6 tygodni wcześniej, jeśli to tylko możliwe. Nie należy rozpoczynać leczenia zanim pacjentka nie osiągnie pełnej aktywności ruchowej.

Jeśli ŻChZZ rozwinie się po rozpoczęciu terapii, produkt leczniczy należy odstawić. Pacjentki należy poinformować, że jeśli stwierdzą u siebie wystąpienie ewentualnych objawów zakrzepicy (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność), powinny bezzwłocznie zgłosić się do lekarza.

### **Choroba niedokrwienna serca**

Wyniki randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych nie wykazały istnienia korzyści sercowo-naczyniowych w przypadku ciągłego złożonego stosowania skoniugowanych estrogenów końskich i medroksyprogesteronu (MPA). Dwa szeroko zakrojone badania kliniczne (Women's Health Initiative and Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych w pierwszym roku terapii oraz nie wykazano korzyści ogólnej. Dla pozostałych produktów stosowanych w HTZ, istnieją jedynie ograniczone dane pochodzące z randomizowanych badań klinicznych dotyczących wpływu na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nie można, zatem jednoznacznie stwierdzić, że wyniki tych badań odnoszą się również do innych produktów stosowanych w HTZ.

### **Udar mózgu**

W jednym, przeprowadzonym na dużą skalę, badaniu klinicznym (badanie WHI) stwierdzono, jako drugorzędowy punkt końcowy, zwiększone ryzyko wystąpienia udaru mózgu u kobiet leczonych w sposób ciągły złożony skoniugowanymi estrogenami i MPA.

Ocenia się, że w przypadku osób niestosujących HTZ liczba przypadków udaru mózgu, które wystąpią w ciągu pięciu lat wynosi około 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat i 11 na tysiąc u kobiet w wieku 60-69 lat. Ocenia się, że u kobiet, które stosują terapię skoniugowanymi estrogenami i MPA przez 5 lat, liczba dodatkowych przypadków wyniesie pomiędzy 0 a 3 (szacunkowo 1) na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz pomiędzy 1 a 9 (szacunkowo 4) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Brak danych potwierdzających wzrost ryzyka w odniesieniu do pozostałych produktów stosowanych w HTZ.

## **Rak jajnika**

W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano zwiększenie częstości występowania raka jajnika u kobiet z usuniętą macicą, przy długotrwałym (przez co najmniej 5-10 lat) stosowaniu produktów zawierających wyłącznie estrogeny. Nie jest pewne, czy długotrwałe stosowanie złożonej HTZ wiąże się z odmiennym ryzykiem niż stosowanie produktów zawierających wyłącznie estrogeny.

## **Inne stany**

- Stosowanie estrogenów może prowadzić do zatrzymania płynów w związku, z czym pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek należy starannie obserwować. Staranną obserwację należy zastosować także u pacjentek z krańcową niewydolnością nerek, gdyż należy spodziewać się zwiększenia stężenia substancji czynnej produktu leczniczego Estraderm MX.
- Kobiety z wcześniej istniejącą hipertęją glicerydemia muszą być dokładnie obserwowane w trakcie estrogenowej terapii zastępczej lub hormonalnej terapii zastępczej, gdyż stwierdzono rzadkie przypadki znacznego zwiększenia stężenia trójglicerydów w osoczu, prowadzące do zapalenia trzustki podczas estrogenowej terapii u kobiet z tym zaburzeniem.
- Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (ang. TBG), co prowadzi do zwiększenia stężenia całkowitej ilości tyroksyny krążącej, mierzonej stężeniem jodu związanego z białkami (ang. PBI), stężeniem T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) lub T3 (metodą radioimmunologiczną). Dochodzi do spadku wychwytu T3 na żywicy, co jest konsekwencją zwiększonego stężenia TBG. Nie stwierdza się zmian stężenia wolnej T4 i T3. Może dochodzić do zwiększenia stężenia w osoczu innych białek wiążących, tj. globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. SHBG), co prowadzi odpowiednio do zwiększenia stężenia krążących kortykosteroidów i hormonów płciowych. Nie stwierdza się zmian stężenia hormonów w postaci niezwiązanej lub biologicznie czynnej. Może dochodzić do zwiększenia stężenia innych białek w osoczu (angiotensynogenu/substratu reniny, alfa-1-antytrypsyny, ceruloplazminy).
- Brak ostatecznych dowodów potwierdzających poprawę funkcji poznawczych. Istnieją pewne dowody, pochodzące z badania WHI, na temat zwiększonego ryzyka wystąpienia otępienia u kobiet, które rozpoczęły stosowanie CEE i MPA po 65 roku życia. Nie jest wiadome, czy powyższe wyniki odnoszą się także do młodszych kobiet lub innych produktów stosowanych w HTZ.

## **Osteoporoza**

Przy rozpoczynaniu HTZ w celu zapobiegania osteoporozie, należy bardzo dokładnie rozważyć stosunek korzyści do zagrożeń dla pacjentki. Jeśli ryzyko przewyższa oczekiwane korzyści, należy rozważyć ewentualne alternatywne sposoby leczenia. Zaleca się okresowe oceny celowości dalszego leczenia.

### **Uczulenie kontaktowe**

Pacjentki, u których rozwija się uczulenie kontaktowe na którykolwiek składnik systemu transdermalnego, powinny zostać uprzedzone o możliwej ciężkiej reakcji nadwrażliwości w razie kontynuowania ekspozycji na czynnik wywołujący tę nadwrażliwość.

Należy poinformować pacjentki, że ESTRADERM MX nie jest antykoncepcyjnym produktem leczniczym ani też nie powoduje przywrócenia płodności.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Metabolizm estrogenów i progestagenów może zostać nasilony w przypadku równoczesnego stosowania substancji, które są znane jako aktywatory enzymów uczestniczących w metabolizmie substancji czynnej, zwłaszcza enzymów cytochromu P-450 – takich jak produkty lecznicze przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina), meprobamat, fenylobutazon oraz produkty lecznicze przeciwzakaźne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Należy zachować ostrożność, jeśli pacjentka otrzymuje inhibitory proteazy (np. rytonawir i nelfinawir), o których wiadomo, że są silnymi inhibitorami enzymów cytochromu P-450, ale kiedy są stosowane równocześnie z hormonami steroidowymi wykazują właściwości indukujące.

Produkty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) mogą nasilać metabolizm estrogenów (i progestagenów).

Pod względem klinicznym, zwiększony metabolizm estrogenów (i progestagenów) może zmniejszać ich działanie oraz prowadzić do nieregularnych krwawień z macicy.

Podczas stosowania systemów transdermalnych w HTZ, nie występuje efekt pierwszego przejścia przez wątrobę, w związku z czym, na estrogeny podawane przezskórnie mniejszy wpływ wywierają substancje indukujące działanie enzymów niż w przypadku tych samych hormonów podawanych doustnie.

### **4.6 Cięża lub laktacja**

#### **Cięża**

Produkt leczniczy ESTRADERM MX nie jest wskazany w okresie ciąży. Jeśli podczas stosowania systemów transdermalnych ESTRADERM MX wystąpi ciąża, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy.

#### **Karmienie piersią**

Produkt leczniczy ESTRADERM MX nie jest wskazany w okresie karmienia piersią.

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

Nie jest znany.

## 4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania szacowano następująco:

- bardzo często  $\geq 1/10$
- często  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ;
- niezbyt często  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ;
- rzadko  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ;
- bardzo rzadko  $< 1/10000$ ;

<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Często Rzadko	Bóle głowy Zawroty głowy
<b>Zaburzenia serca i naczyń</b> Bardzo rzadko	Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zaostrzenie zmian żylakowych, nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b> Często Bardzo rzadko	Nudności, bolesne skurcze jelit, wzdęcia. Odbiegające od normy wyniki testów czynnościowych wątroby, żółtaczka cholestatyczna
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> Bardzo często  Bardzo rzadko	Przemijający rumień i podrażnienie w miejscu stosowania ze świądem lub bez Kontaktowe zapalenie skóry; zmiany barwnikowe; uogólniony świąd skóry i wysypka
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b> Bardzo często  Niezbyt często	Wzmoczone napięcie i bolesność piersi (1), plamienie (2,3) Rak piersi
<b>Zaburzenia ogólne</b> Rzadko  Bardzo rzadko	Obrzęk, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, bóle nóg (4) Odczyny rzekomoanafilaktyczne (5)

- (1) Objawy działania estrogenów, objawy przedawkowania produktu leczniczego.
- (2) Zazwyczaj występujące objawy przedawkowania estrogenów.
- (3) W przypadku odpowiedniego skojarzenia estrogenu z progestagenem, występują regularne krwawienia, tak jak w cyklu menstruacyjnym. Tak jak w przypadku innych terapii estrogenem, estrogenowe leczenie transdermalne może wywołać hiperplazję endometrium chyba, że estrogeny są podawane z progestagenem w odpowiedniej dawce.
- (4) Niezwiązane z chorobą zakrzepowo-zatorową i zazwyczaj przemijające, trwające 3-6 tygodni. Jeśli objawy się utrzymują, należy zmniejszyć dawkę estrogenów.
- (5) Niektóre pacjentki, u których w wywiadzie stwierdzono alergie i zaburzenia alergiczne.

## Rak piersi

Według danych uzyskanych z wielu badań epidemiologicznych oraz jednego dużego badania klinicznego z zastosowaniem placebo - Women's Health Initiative (WHI), całkowite ryzyko raka piersi wzrasta wraz z wydłużeniem czasu stosowania HTZ, u kobiet obecnie i niedawno stosujących.

Dla wyłącznie estrogenowej HTZ, oszacowania ryzyka względnego (RR), pochodzące z ponownie przeprowadzonych analiz 51 badań epidemiologicznych (w których >80% HTZ stanowiła wyłącznie estrogenowa HTZ) oraz z badania epidemiologicznego Million Women Study (MWS) są podobne i wynoszą odpowiednio 1,35 (95% CI 1,21-1,49) oraz 1,30 (95% CI 1,21-1,40).

W przypadku złożonej HTZ (estrogen + progestagen), wyniki kilku badań epidemiologicznych wykazały większe całkowite ryzyko raka piersi, niż w przypadku stosowania wyłącznie estrogenów.

Badanie MWS wykazało, że w porównaniu do kobiet nigdy niestosujących HTZ, zastosowanie estrogenowo-progestagenowej złożonej HTZ wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka piersi (RR = 2,00; 95% CI 1,88-2,12) w porównaniu do zastosowania tylko estrogenów (RR = 1,30; 95% CI 1,21-1,40) lub tibolonu (RR = 1,45; 95% CI 1,25-1,68).

Badanie WHI wykazało szacunkowy poziom ryzyka w wysokości 1,24 (95% CI 1,01-1,54) po 5,6 roku stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ (CEE+MPA) u wszystkich stosujących, w porównaniu do placebo.

Ryzyko bezwzględne obliczone na podstawie badań WHI oraz MWS przedstawiono poniżej:

W badaniu MWS oszacowano, znając średnią zapadalność na raka piersi w krajach rozwiniętych, że:

- W przypadku kobiet nie stosujących HTZ, u około 32 pacjentek na 1000 można oczekiwać zdiagnozowania raka piersi w wieku od 50 do 64 lat,
- W przypadku 1000 pacjentek obecnie lub niedawno stosujących HTZ, ilość **dodatkowo** zdiagnozowanych przypadków w odpowiadającym okresie będzie wynosić:
  - U kobiet stosujących tylko terapię estrogenową
    - Między 0 a 3 (szacunkowo 1,5) przy stosowaniu 5-letnim
    - Między 3 a 7 (szacunkowo 5) przy stosowaniu 10-letnim
  - U kobiet stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ
    - Między 5 a 7 (szacunkowo 6) przy stosowaniu 5-letnim
    - Między 18 a 20 (szacunkowo 19) przy stosowaniu 10-letnim

W badaniu WHI oszacowano, że po 5,6 latach obserwacji kobiet w wieku pomiędzy 50 a 79 lat, 8 **dodatkowych** przypadków inwazyjnego raka piersi, wynika ze stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ (CEE+MPA) w przeliczeniu na 10000 kobiet. Oszacowano, zgodnie z wynikami badania, że:

- Na 1000 kobiet w grupie placebo:
  - W ciągu 5 lat zostanie zdiagnozowanych około 16 przypadków inwazyjnego raka piersi
- Na 1000 kobiet w grupie stosującej złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ (CEE+MPA):

- o Liczba dodatkowych przypadków, dla 5-letniego okresu stosowania, wyniesie między 0 a 9 (szacunkowo 4).

Ilość dodatkowych przypadków raka piersi wśród kobiet stosujących HTZ jest zasadniczo podobna dla kobiet, które rozpoczęły HTZ niezależnie od wieku jej rozpoczęcia (dla przedziału wiekowego między 45 a 65 lat) (patrz punkt 4.4).

### **Rak endometrium**

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko wystąpienia rozrostu i raka endometrium wzrasta wraz z wydłużeniem czasu stosowania wyłącznie estrogenów. Wyniki pochodzące z badań epidemiologicznych dowodzą, że przybliżone ryzyko zdiagnozowania raka endometrium wynosi około 5 przypadków na 1000, u kobiet w wieku pomiędzy 50 a 65 lat, niestosujących HTZ. Zależnie od długości stosowania oraz wielkości dawki estrogeny, podawany wzrost ryzyka zdiagnozowania raka endometrium wynosi od 2 do 12 razy dla kobiet stosujących wyłącznie estrogeny, a w stosunku do osób nie poddanych HTZ. Dodanie progestagenu do terapii estrogenowej znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia raka endometrium.

Inne działania niepożądane odnotowane w związku z terapią estrogenowo/progestagenową:

- Łagodne i złośliwe nowotwory estrogenozależne np.: rak endometrium.
- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub narządów miednicy i zatorowość płucna występują znacznie częściej wśród stosujących HTZ w porównaniu do pacjentek niestosujących HTZ. Więcej informacji patrz punkt 4.3 i 4.4.
- Zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu.
- Choroba pęcherzyka żółciowego.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyniowa.
- Prawdopodobne otępienie (patrz punkt 4.4).

## **4.9 Przedawkowanie**

Ze względu na drogę podania, przedawkowanie estradiolu w przypadku stosowania produktu leczniczego Estraderm MX jest mało prawdopodobne. Jeśli jednak przedawkowanie nastąpi, należy jak najszybciej odlepić system transdermalny.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i leki wpływające na czynność układu płciowego; estrogeny naturalne i półsyntetyczne, produkty proste  
Kod ATC: G03CA03

Przezskórne leczenie produktem leczniczym Estraderm MX dostarcza fizjologiczny estrogen, czyli estradiol w postaci niezmienionej, bezpośrednio do krwiobiegu. Stężenie estradiolu zwiększa się do poziomu odpowiadającego stężeniu w okresie wczesnej fazy folikularnej i utrzymuje się przez okres stosowania systemu transdermalnego, tj. 3-4 dni.

stosunek stężeń estradiolu (E2) do estronu (E1) ulega odpowiednio zmianie z wartości między 1:5 i 1:2 do około 1:1, np. do wartości, jakie notuje się przed menopauzą u kobiet z prawidłowo funkcjonującymi jajnikami. W ten sposób ESTRADERM MX zapewnia fizjologiczną substytucję estrogenu.

Podobnie jak inne hormony steroidowe, estrogeny wywierają swe działanie metaboliczne wewnątrzkomórkowo. W komórkach narządów docelowych, estrogeny oddziałują na swoiste receptory, tworząc kompleks, który zmienia transkrypcję genów, a następnie syntezę białek. Receptory takie znaleziono w różnych narządach, tj. podwzgórzu, przysadce mózgowej, pochwie, cewce moczowej, macicy, gruczołach piersiowych, wątrobie oraz w osteoblastach.

W okresie od pokwitania do menopauzy, estradiol, który wytwarzany jest głównie przez komórki pęcherzyków jajnikowych, jest najaktywniejszym estrogenem. Po menopauzie, kiedy jajniki zaprzestają swej czynności, wytwarzane są jeszcze tylko niewielkie ilości estradiolu. Dzieje się to drogą aromatyzacji androstendionu i w mniejszym stopniu testosteronu, przy współudziale enzymu aromatazy, powstaje odpowiednio estron i estradiol. Estron jest następnie przekształcany w estradiol przez enzym dehydrogenazę  $17\beta$ -hydroksysteroidową. Oba enzymy są obecne w tkance tłuszczowej, wątrobie i mięśniach szkieletowych.

U wielu kobiet zaprzestanie wytwarzania estradiolu przez jajniki powoduje objawy naczynioruchowe (uderzenia gorąca), zaburzenia snu i postępujące zmiany zanikowe układu moczowo-płciowego. Zaburzenia te mogą być w dużym stopniu zlikwidowane za pomocą substytucyjnego leczenia estrogenami. Wykazano także, że stosowanie HTZ lub estrogenów jest skuteczne w zapobieganiu zmniejszania się grubości skóry, które obserwuje się po menopauzie.

Potwierdzono, że stosowanie zastępczej terapii estrogenowej zapobiega pomenopauzalnej utracie masy kostnej szczególnie, jeśli terapia ta została rozpoczęta we wczesnej fazie przekwitania.

Po stosowaniu produktu leczniczego ESTRADERM MX przez 28 dni nie obserwowano wpływu na stężenie lub aktywność czynników wpływających na procesy krzepnięcia krwi, tj. fibrynopeptydu A, fibrynogenu o dużej masie cząsteczkowej i antytrombiny III. Po tym 28-dniowym okresie, przezskórnie podawany estradiol nie powodował żadnych zmian w stężeniu znajdującego się we krwi substratu reniny, ani też globulin wiążących hormony płciowe, tyroksynę lub kortyzol. Jednakże stwierdzono, że już po 3-tygodniowym stosowaniu, przezskórnie podawany estradiol zmniejszał, w zależności od dawki, wydalanie z moczem wapnia i hydroksyproliny.

Estrogeny stosowane w monoterapii zwiększają częstość występowania rozrostu endometrium i niebezpieczeństwo rozwoju raka trzonu macicy. Badania wykazały, że w porównaniu do monoterapii estrogenem, dodanie progestagenu przez 10 lub więcej dni w okresie stosowania estrogenu w znacznym stopniu zmniejsza częstość występowania przypadków rozrostu błony śluzowej macicy, a tym samym nieregularnego krwawienia i rozwoju raka trzonu macicy.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia estradiolu w osoczu krwi w stanie równowagi dynamicznej, są osiągane w ciągu 8 godzin po zastosowaniu produktu leczniczego ESTRADERM MX 50 na skórę i pozostają niezmiennic przez 4 doby. U zdrowych kobiet po menopauzie średnie stężenie E2 w stanie równowagi dynamicznej dla produktu leczniczego ESTRADERM MX 50 wynosi 41 pg/ml, co odpowiada średniemu zwiększeniu stężenia o 37 pg/ml w stosunku do wartości podstawowej 4 pg/ml (zakres 2,1-9,0 pg/ml). Stosunek stężeń E2:E1 wzrasta z wartości 0,3 w okresie pomenopauzalnym do wartości 1,3, która jest zbliżona do wartości stosunku stężeń fizjologicznych E2:E1, jaką obserwuje się u kobiet przed menopauzą z prawidłowo funkcjonującymi jajnikami. U pacjentek po menopauzie, stosujących produkt leczniczy ESTRADERM MX 50 dwa razy w tygodniu, nieprzerwanie przez 12 tygodni, pod koniec fazy leczenia średnie stężenie E2 w osoczu wzrosło o 36 pg/ml ponad wartość podstawową, bez objawów świadczących o kumulacji E2.

W przypadku stosowania produktu leczniczego ESTRADERM MX 25, stężenie E2 w osoczu było o połowę mniejsze od obserwowanego podczas stosowania produktu leczniczego ESTRADERM MX 50. Natomiast, w przypadku stosowania produktu leczniczego ESTRADERM MX 100, stężenie E2 w osoczu było ponad dwukrotnie większe, w porównaniu do tego, jakie uzyskiwane jest w czasie stosowania produktu leczniczego ESTRADERM MX 50.

W ciągu 24 godzin po odlepieniu systemu transdermalnego stężenia estradiolu powracają do wartości wyjściowych.

### Estradiol

Okres półtrwania estradiolu w osoczu wynosi około 1 h. Metaboliczny klirens osoczowy wynosi od 650 do 900 l/(dobę x m<sup>2</sup>). Estradiol metabolizowany jest przede wszystkim w wątrobie. Jego najważniejszymi metabolitami są estriol i estron oraz ich sprzężone pochodne (glukuroniany i siarczany), które mają o wiele mniejszą aktywność niż estradiol. Przeważająca ich ilość jest wydalana z moczem. Metabolity estrogenów przechodzą do krążenia wątrobowo-jelitowego.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt doświadczalnych, zdolność do wywoływania nowotworów przez estradiol, stosowany w małych dawkach fizjologicznych (podobnych do tych, jakie są dostarczane przez ESTRADERM MX), nie ma istotnego znaczenia. W badaniach na zwierzętach, większość z udokumentowanych efektów działania estradiolu stosowanego zewnątrz, była wynikiem zastosowania bardzo dużych dawek powodowała rozrost nowotworów w tkankach wrażliwych na działanie estrogenów. Jednakże długotrwała monoterapia fizjologicznymi dawkami estradiolu może prowadzić do zmian rozrostowych w estrogenozależnych narządach rozrodczych, takich jak macica.

Podobny zakres powstawania nowotworów występuje w długoterminowych badaniach laboratoryjnych na zwierzętach z zastosowaniem samego progestagenu lub równocześnie z estrogenem, uwzględniając niektóre różnice gatunkowe. Natomiast wyniki badań

klinicznych i epidemiologicznych, mające na celu ocenić ryzyko rozwoju raka u ludzi są opisane w rozdziale 4.4 "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania".

W badaniach nad miejscową tolerancją u królików, zaobserwowano niewielkie podrażnienie skóry.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Warstwa przylepna zawierająca lek: izopropylu palmitynian, Durotak 326-1753.

Warstwa zewnętrzna ochronna: polietylenu tereftalan/kopolimer etylenu i octanu winylu (PET/EVA-folia laminowana przezroczysta)

Warstwa zewnętrzna zabezpieczająca: polietylenu tereftalan (PET-folia pokryta silikonem)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

#### **Promienie ultrafioletowe (np. światło słoneczne)**

Ekspozycja produktu leczniczego ESTRADERM MX na działanie promieni UV powoduje rozkład estradiolu. Należy unikać bezpośredniego działania światła słonecznego na system transdermalny przylepiony na skórę. Bezpośrednio po wyjęciu z saszetki, system transdermalny należy nalepić na skórę, a następnie przykryć odzieżą.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

Przechowywać w temperaturze do 25 °C.

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

6 systemów transdermalnych w tekturowym pudełku.

Każdy system transdermalny umieszczony w zgrzewanym opakowaniu z folii papier/LDPE/Al/Surlyn

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

Patrz punkt 4.2.

Zużyty system transdermalny ESTRADERM MX należy wyrzucić tak, aby był niedostępny dla dzieci.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg, Niemcy

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

ESTRADERM MX 25: Pozwolenie nr 7028  
ESTRADERM MX 50: Pozwolenie nr 7029  
ESTRADERM MX 100: Pozwolenie nr 7030

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

ESTRADERM MX 25: 14.03.1997 / 06.10.2004  
ESTRADERM MX 50: 14.03.1997 / 06.10.2004  
ESTRADERM MX 100: 14.03.1997 / 06.10.2004

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

2008 -10- 2 0

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15