

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

ESTRADERM TTS 25; 2 mg; 25 µg/24 h; system transdermalny
ESTRADERM TTS 50; 4 mg; 50 µg/24 h; system transdermalny
ESTRADERM TTS 100; 8 mg; 100 µg/24 h; system transdermalny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Systemy transdermalne zawierają odpowiednio 2 mg lub 4 mg lub 8 mg estradiolu (*Estradiolum*) w postaci estradiolu półwodnego.

	ESTRADERM TTS 25	ESTRADERM TTS 50	ESTRADERM TTS 100
Nominalna szybkość uwalniania estradiolu	25 mikrogramów /dobę	50 mikrogramów /dobę	100 mikrogramów /dobę
Zawartość estradiolu	2 mg	4 mg	8 mg
Powierzchnia uwalniająca lek	5 cm ²	10 cm ²	20 cm ²
Nadruk (na stronie zewnętrznej)	CG DWD	CG EFE	CG FBF

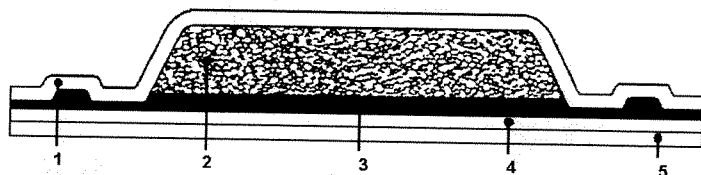
Substancja czynna uwalniana jest z systemu transdermalnego przez 4 doby.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny

ESTRADERM TTS jest to cienki, wielowarstwowy, przezroczysty system transdermalny w postaci plastra, do stosowania na powierzchnię nieuszkodzonej skóry. Zbiorniczek leku znajduje się pomiędzy nieprzepuszczalną folią zewnętrzną a błoną regulującą uwalnianie. Błona ta kontroluje szybkość, z jaką estradiol uwalniany jest w sposób ciągły ze zbiorniczka leku poprzez warstwę przylepną do skóry. Substancja czynna przenika przez skórę i dostaje się bezpośrednio do krwioobiegu.

Przekrój poprzeczny:



1. Nieprzepuszczalna folia zewnętrzna
2. Zbiorniczek zawierający lek
3. Błona regulująca uwalnianie
4. Warstwa przylepna
5. Folia ochronna

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-662 Warszawa
ul. Miodowa 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 w przyszłości, a które nie tolerują lub dla których przeciwwskazane są inne produkty lecznicze 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, 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 TTS można rozpocząć w dowolnym czasie. U kobiet, które obecnie przyjmują doustne estrogeny, leczenie systemem transdermalnym ESTRADERM TTS powinno rozpocząć się tydzień po zaprzestaniu doustnej hormonalnej terapii zastępczej lub wcześniej, jeśli w ciągu tego tygodnia pojawią się ponownie objawy menopauzy.

ESTRADERM TTS stosuje się w sposób ciągły nalepiając system transdermalny 2 razy w tygodniu, tzn. zmieniając go, co 3-4 dni. Leczenie rozpoczyna się zazwyczaj od produktu leczniczego ESTRADERM TTS 50. Kontynuując leczenie, dawkowanie należy dobrać indywidualnie.

ESTRADERM TTS można również stosować w sposób cykliczny podając lek przez 21 dni, a następnie odstawiając lek na okres 7 dni.

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 natomiast dobrana 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 TTS 50 lub ESTRADERM TTS 100. ESTRADERM TTS 25 stosuje się tylko u tych pacjentek, które nie tolerują większych dawek.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 16

Schemat leczenia

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 stosowania estradiolu cyklicznie, 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 ciągłe 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 przyklejony 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 natuszczona ani podrażniona.

Produktu leczniczego ESTRADERM TTS nie należy nalepiać na skórę piersi. System transdermalny należy każdorazowo nalepiać w innym miejscu.

Dzieci

Produktu leczniczego ESTRADERM TTS 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,
- nieleczony rozrost endometrium,
- idiopatyczna, podawana w wywiadzie lub aktualnie występująca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej),
- obecne 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 lekarski, w tym 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 obecnie 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 TTS. 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:

- żółtaczką 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 wystąpienia 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 wystąpienia 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, skojarzonego 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.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Stosowanie HTZ wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (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 żyłnej, 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 żyłnej 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 żyłnej 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 $> 30 \text{ kg/m}^2$), 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 wystąpienia 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 nie stosujących 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 TTS.
- Kobiety z wcześniej istniejącą hipertójglicerydemią 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 stężenia 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 (angiotensynogeny/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.

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

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

4.5 Interakcje z innymi lekami 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), meprobumat, fenylbutazon 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 Ciąża lub laktacja

Ciąża

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

Karmienie piersią

Produkt leczniczy ESTRADERM TTS 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 $< 1/10000$;

Zaburzenia układu nerwowego Często Rzadko	Bóle głowy Zawroty głowy
Zaburzenia serca i naczyń Bardzo rzadko	Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zaostrzenie zmian żyłakowych, nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Często Bardzo rzadko	Nudności, bolesne skurcze jelit, wzdęcia Odbiegające od normy wyniki testów czynnościowych wątroby, żółtaczka cholestatyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej 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
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Bardzo często Niezbyst często	Wzmoczone napięcie i bolesność piersi (1), plamienie (2,3) Rak piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Rzadko Bardzo rzadko	Obrzęk, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, ból 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 randomizowanego 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.

Ministerstwo Zdrowia
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

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 nie stosujących 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):
 - 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 estrogenu, podawany wzrost ryzyka zdiagnozowania raka endometrium wynosi od 2 do 12 razy dla kobiet stosujących wyłącznie estrogen, a w stosunku do osób niepoddanych 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 naczyńniowa
- Prawdopodobne otępienie (patrz punkt 4.4)

4.9 Przedawkowanie

Ze względu na drogę podania, przedawkowanie estradiolu w przypadku stosowania produktu leczniczego ESTRADERM TTS 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

Przeskórne leczenie produktem leczniczym ESTRADERM TTS 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), w osoczu krwi, ulega odpowiednio zmianie z wartości między 1:5 i 1:2 do około 1:1, np. do wartości, jakie notuje się przed menopauzą

MINISTERSTWO ZDROWIA
Główny Inspektorat Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

u kobiet z prawidłowo funkcjonującymi jajnikami. W ten sposób ESTRADERM TTS 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 współdziałaniu enzymu aromatazy, powstaje odpowiednio estron i estradiol. Estron jest następnie przekształcany w estradiol przez enzym dehydrogenazę 17β -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 zmniejszaniu 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 TTS 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 (rak endometrium). 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

Fizjologiczne stężenia estradiolu w osoczu krwi, wykazujące liniową zależność od wielkości dawki, osiągane są w ciągu 4 h po zastosowaniu produktu leczniczego ESTRADERM TTS 25, 50 i 100 na skórę. W ciągu 8 h po naklejeniu produktu leczniczego ESTRADERM TTS 25, 50 i 100 występuje stan równowagi dynamicznej stężenia estradiolu w osoczu. Przez pozostały okres stosowania systemu transdermalnego pozostaje ono niezmienione i utrzymuje się na średnim poziomie wynoszącym odpowiednio 23, 40 i 75 pg/ml. Odpowiada to średnim zwiększeniom stężenia o 16, 30 i 70 pg/ml w stosunku do wartości wyjściowych (5-10 pg/ml) u kobiet po menopauzie. Stosunek stężeń E2:E1 wynosił przeciętnie odpowiednio 0,9:1, 1:1 i 1,35:1.

24 h po odlepieniu systemu transdermalnego, stężenie estradiolu w osoczu zmniejszyło się prawie do wartości wyjściowej. Na drugi lub trzeci dzień po zdjęciu systemu transdermalnego, stężenia sprzężonych pochodnych estradiolu wydalanych z moczem powróciły do wartości wyjściowych, tzn. wartości przed zastosowaniem produktu leczniczego.

Podczas stosowania produktu leczniczego ESTRADERM TTS 50 dwa razy w tygodniu przez 3 tygodnie (6 systemów transdermalnych) średnie stężenie estradiolu w osoczu wzrastało o 30 pg/ml, a stężenia estronu o 12 pg/ml. Przeciętny stosunek E2:E1 uległ zmianie z 1:5 do 0,9:1.

Okres półtrwania estradiolu w osoczu wynosi około 1 h. Klirens osoczowy wynosi od 650 do 900 l/(doba x m²). Estradiol metabolizowany jest przede wszystkim w wątrobie. Jego najważniejszymi metabolitami są estriol i estron oraz ich sprzężone pochodne (glukuronidy i siarczany), które mają o wiele mniejszą aktywność niż estradiol. Przeważająca ich ilość jest wydalana z moczem. Metabolity estrogenu przechodzą do krążenia wątrobowo-jelitowego.

Ilość sprzężonych pochodnych estradiolu wydalanych z moczem, mierzona stężeniem kreatyniny, pozostaje podwyższona przez cały okres stosowania tzn. od 2,0 do 2,5 mikrogramów/gram. W ciągu 2 do 3 dni po odlepieniu systemu transdermalnego, stężenie kreatyniny powraca do poziomu wyjściowego, wynoszącego np. ok. 0,5 mikrograma/gram.

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 TTS), nie ma istotnego znaczenia. W badaniach na zwierzętach, większość z udokumentowanych efektów działania estradiolu stosowanego zewnętrznie, była wynikiem zastosowania bardzo dużych dawek powodowała rozrost nowotworów w tkankach wrażliwych na działanie estrogenu. 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 punkcie 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

Etanol, hydroksypropyloceluloza, polietylenu tereftalan/kopolimer etylenu i octanu winylu. Błona regulująca uwalnianie: kopolimer etylenu i octanu winylu, parafina ciekła lekka
Warstwa przylepna: parafina ciekła lekka, poliizobutylen (1200000), poliizobutylen (35000).
Warstwa zewnętrzna zabezpieczająca (do usunięcia przed użyciem): polietylenu tereftalan (PET) – folia pokryta silikonem.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Promienie ultrafioletowe (np. światło słoneczne)

Ekspozycja produktu leczniczego ESTRADERM TTS na działanie promieni UV powoduje rozkład estradiolu. Należy unikać długotrwałego 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 jest w zgrzewanym opakowaniu z folii papier/LDPE/Al/Surlin

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

Patrz punkt 4.2

Zużyty system transdermalny ESTRADERM TTS 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 TTS 25: Pozwolenie nr R/1184
ESTRADERM TTS 50: Pozwolenie nr R/1185
ESTRADERM TTS 100: Pozwolenie nr R/1186

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

ESTRADERM TTS 25: 15. 01.1992 r.; 29.04.1999 r. i 31.05.2004
ESTRADERM TTS 50 : 31. 05.1990 r.; 29.04.1999 r. i 31.05.2004
ESTRADERM TTS 100: 31. 05.1990 r.; 29.04.1999 r. i 31.05.2004

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