

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

OESCLIM 25, 25 mikrogramów/24 godziny, system transdermalny  
OESCLIM 37,5, 37,5 mikrograma/24 godziny, system transdermalny  
OESCLIM 50, 50 mikrogramów/24 godziny, system transdermalny  
OESCLIM 75, 75 mikrogramów/24 godziny, system transdermalny

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

#### OESCLIM 25

System transdermalny zawierający w jednym plastrze 5 mg *Estradiolum hemihydricum* (estradiolu półwodnego), uwalniający 25 µg estradiolu na 24 godziny.

#### OESCLIM 37,5

System transdermalny zawierający w jednym plastrze 7,5 mg *Estradiolum hemihydricum* (estradiolu półwodnego), uwalniający 37,5 µg estradiolu na 24 godziny.

#### OESCLIM 50

System transdermalny zawierający w jednym plastrze 10 mg *Estradiolum hemihydricum* (estradiolu półwodnego), uwalniający 50 µg estradiolu na 24 godziny.

#### OESCLIM 75

System transdermalny zawierający w jednym plastrze 15 mg *Estradiolum hemihydricum* (estradiolu półwodnego), uwalniający 75 µg estradiolu na 24 godziny.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny (przezskórny system terapeutyczny).

OESCLIM jest systemem transdermalnym do przezskórnego podawania estradiolu. Składa się z matrycy zawierającej 17β-estradiol, umieszczonej na podłożu z beżowej pianki. Warstwa przyklepna jest zabezpieczona przezroczystą folią ochronną.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Uzupełnianie niedoboru estrogenów, leczenie objawów ich obniżonego stężenia związanych z menopauzą naturalną lub sztuczną, takich jak: zaburzenia naczynioruchowe (uderzenia gorąca, pocenie nocne), zmiany atroficzne dróg moczowo-płciowych (zanik śluzówki dróg moczowo-płciowych).

## **4.2. Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Dawkowanie ustala się zależnie od stanu pacjentki; OESCLIM należy stosować według zaleceń lekarza. System transdermalny OESCLIM stosuje się zwykle dwa razy w tygodniu, tzn. zmienia się plaster co 3 do 4 dni.

Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od dawki OESCLIM 25, ale wybór dawki estradiolu inicjującej leczenie zależy od ciężkości objawów u pacjentki.

Zależnie od odpowiedzi klinicznej na leczenie, dawka powinna być dobrana do indywidualnych potrzeb pacjentki: jeśli pacjentka skarży się na napięcie sutków lub drażliwość, dawka prawdopodobnie powinna być zmniejszona. Jeśli wybrana dawka nie powoduje zniesienia objawów niedoboru estrogenów, powinna być zwiększona.

U kobiet z zachowaną macicą, należy na ostatnie 12 dni cyklu włączyć progesteron, aby zapobiec rozwojowi estrogenozależnej hiperplazji endometrium.

OESCLIM można stosować według następujących schematów leczenia:

z przerwami (cyklicznie) - stosowanie przez 24-28 dni, po których następuje okres od dwóch do siedmiu dni bez żadnego leczenia. W okresie tym może wystąpić krwawienie z odstawienia leku;

w sposób ciągły - bez przerw w przebiegu leczenia.

Leczenie metodą ciągłą, nie cykliczną, może być wskazane w razie pojawiania się w okresie bez stosowania leku nasilonych objawów niedoboru estrogenów.

Leczenie sekwencyjne z progestagenem należy stosować u kobiet z zachowaną macicą, według następujących schematów:

OESCLIM stosowany z przerwami - progestagen podaje się co najmniej w ciągu 12 ostatnich dni stosowania estradiolu, zachowując okres przerwy w podawaniu hormonów,

OESCLIM stosowany w sposób ciągły - zalecane jest przyjmowanie progestagenu w ciągu co najmniej 12 dni każdego miesiąca.

W obu przypadkach mogą wystąpić krwawienia po zaprzestaniu podawania progestagenu.

Nie jest zalecane dodawanie progestagenu pacjentkom po histerektomii, chyba że wcześniej zdiagnozowano endometriozę.

Przy rozpoczynaniu i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych zalecana jest najmniejsza dawka i najkrótsze leczenie ( patrz punkt 4.4).

### Sposób podawania

OESCLIM jest systemem transdermalnym do przezskórnego podawania estradiolu. Składa się z matrycy zawierającej 17 $\beta$ -estradiol, umieszczonej na podłożu z beżowej pianki. Warstwa przyklepna jest zabezpieczona przezroczystą folią ochronną.

Po oddzieleniu folii ochronnej należy natychmiast przykleić OESCLIM na skórę pośladka, tułowia, górnej części ramienia lub uda, w miejscu gdzie nie ma większych fałdów i które nie jest narażone na tarcie przez odzież.

Skóra powinna być sucha, nie powinna być podrażniona lub natłuszczona produktami kosmetycznymi.

Nie należy przylepiać plastra OESCLIM na piersiach. Nie zaleca się dwukrotnego stosowania na to samo miejsce.

Możliwe jest branie natrysku lub kąpieli mimo naklejenia plastra.

W razie przedwczesnego odklejenia się plastra (co zdarza się sporadycznie w przypadku nadmiernej potliwości lub nadmiernego tarcia przez odzież) należy spróbować nałożyć go ponownie na suchą skórę. Jeżeli jest to niemożliwe, należy użyć nowego plastra i usunąć go we wcześniej przewidzianym terminie. Następnie należy powrócić do rytmu zmian plastra zgodnego z początkowym schematem leczenia.

### 4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu;
- rozpoznany lub przebyty rak sutka, czy też jego podejrzenie;
- rozpoznane lub podejrzewane złośliwe nowotwory estrogenozależne (np. rak endometrium);
- krwotoki z dróg rodnych o nieustalonym pochodzeniu;
- nieleczony rozrost endometrium;
- przebyta idiopatyczna lub istniejąca obecnie choroba zakrzepowo-zatorowa żył (zakrzepica żył głębokich, zator płucny);
- przebyta lub czynna choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic (choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego);
- ostra lub przebyta choroba wątroby, do czasu normalizacji wskaźników czynności wątroby;
- porfiria.

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

**Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) może być wdrożona do leczenia objawów związanych z menopauzą tylko wtedy, gdy wpływają one niekorzystnie na jakość życia. Przynajmniej raz na rok należy dokładnie ocenić ryzyko i korzyści leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane dopóki korzyści przeważają nad ryzykiem.**

#### **Badania lekarskie, kontrola leczenia**

Przed rozpoczęciem HTZ powinien być przeprowadzony dokładny wywiad dotyczący pacjentki oraz jej rodziny. Należy wykonać badanie przedmiotowe (w tym badanie szyjki macicy i sutka) w celu wykluczenia przeciwwskazań i stanów wymagających zachowania szczególnej ostrożności. W czasie leczenia zalecana jest okresowa kontrola, której częstość i rodzaj powinny być dostosowane do potrzeb pacjentki. Pacjentkę należy poinformować, jakiego typu zmiany w sutku powinny być zgłaszane do lekarza (patrz punkt „Rak sutka” poniżej). Badania kontrolne, w tym mammografia, powinny być przeprowadzane zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami dotyczącymi badań przesiewowych, z uwzględnieniem klinicznego stanu pacjentki.

#### **Stany wymagające szczególnego nadzoru**

Jeżeli któreś z wymienionych poniżej schorzeń miało miejsce w przeszłości i (lub) uległo zaostreniu w czasie ciąży lub uprzedniego leczenia hormonalnego, pacjentka powinna być pod ścisłą kontrolą. Należy wziąć pod uwagę, że schorzenia te mogą pojawić się lub zaostriżyć w czasie leczenia produktem OESCLIM. W szczególności należy zwrócić uwagę na:

- mięśniaki gładkie (włókniakomięśniaki macicy) lub endometriozę;
- przebytą chorobę zakrzepowo-zatorową lub ryzyko jej wystąpienia (patrz poniżej);
- ryzyko estrogenozależnych nowotworów; np. rak sutka u krewnych pierwszej linii;
- nadciśnienie tętnicze;
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby);
- cukrzycę z lub bez powikłań naczyniowych;
- kamicy żółciową;
- migrenę lub (silne) bóle głowy;
- toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus*);
- przebyty rozrost endometrium (patrz niżej);
- padaczkę;
- astmę;
- otosklerozę.

#### **Stany wymagające niezwłocznego przerwania leczenia:**

Leczenie powinno zostać przerwane w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań, jak również w poniższych sytuacjach:

- żółtaczką albo pogorszenie czynności wątroby;

- znaczący wzrost ciśnienia tętniczego;
- pojawienie się migrenowego bólu głowy;
- ciąża.

### **Rozrost endometrium**

Ryzyko rozrostu i wystąpienia nowotworu endometrium wzrasta, gdy estrogeny są stosowane w monoterapii przez długi okres (patrz punkt 4.8). Dodanie progestagenu przez minimum 12 dni cyklu u pacjentek z zachowaną macicą obniża to ryzyko.

Dla plastrów w dawce > 50 µg/dzień wpływ dodatku progesteronu na endometrium nie był badany.

Krwawienia przypominające menstruację i plamienie mogą wystąpić w okresie przerwy w leczeniu. Krwawienia te są normalnym zjawiskiem i nie są obfite. Jeżeli pojawiają się obfite i nieregularne krwawienia, należy wykonać biopsję endometrium, aby wykluczyć nowotwór endometrium.

Nie zrównoważona stymulacja estrogenowa może prowadzić do przedzłośliwej lub złośliwej transformacji w istniejących ogniskach endometriozy. Dlatego powinno rozważyć się dodanie progestagenu do estrogenowej terapii zastępczej u kobiet, które przeszły histerektomię z powodu endometriozy, jeśli wiadomo, że występują u nich ogniska endometriozy.

### **Rak sutka**

Randomizowane, kontrolowane przy pomocy placebo badanie Womens Health Initiative study (WHI) i badanie epidemiologiczne Million Women Study (MWS) wskazują na wzrost ryzyka wystąpienia raka sutka u kobiet leczonych estrogenami, estrogenami i progesteronem lub tybolonem w trakcie wieloletniej HTZ (patrz punkt 4.8). Wzrost ryzyka jest widoczny w ciągu pierwszych lat leczenia prowadzonego według każdego ze schematów i dodatkowo ulega zwiększeniu wraz z czasem trwania. Wskaźniki ryzyka powracają do wartości wyjściowych po kilku (najczęściej pięciu) latach od zakończenia leczenia.

Badanie MWS wykazało, że względne ryzyko rozwoju raka u kobiet stosujących skoniugowane estrogeny końskie (CEE) lub estradiol (E2) wzrastało po dodaniu progestagenu, niezależnie od jego rodzaju, w terapii sekwencyjnej lub ciągłej. Badanie nie udowodniło wpływu drogi podania leku na poziom ryzyka.

Badanie WHI wykazało, że terapia łączona skoniugowanymi estrogenami końskimi i octanem medroksyprogesteronu (CEE + MPA) prowadziła, w porównaniu z placebo, do rozwoju guzów o nieco większych wymiarach, dających częściej przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych.

HTZ, szczególnie obejmująca skojarzone stosowanie estrogenów i progestagenów, prowadzi do wzrostu gęstości obrazów mammograficznych, co może utrudnić wykrywanie raka sutka metodą radiologiczną.

### **Choroba zakrzepowo-zatorowa żył**

W trakcie HTZ dochodzi do zwiększenia względnego ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej żył (VTE), tzn. pojawienia się zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Jak wynika z randomizowanego, kontrolowanego badania oraz z obserwacji epidemiologicznych, u kobiet stosujących HTZ dochodzi do dwu- trzykrotnego wzrostu takiego ryzyka w porównaniu z kobietami nieprzyjmującymi hormonów. Szacuje się, że wśród nieleczonych, w ciągu 5 lat liczba przypadków VTE wynosi 3 na 1000 kobiet między 50. i 59. rokiem życia oraz 8 na 1000 kobiet w wieku od 60 do 69 lat. Uważa się, że w grupie 1000 zdrowych kobiet stosujących HTZ przez okres 5 lat wystąpi dodatkowo od 2 do 6 (najlepsze oszacowanie = 4) przypadków VTE w grupie wiekowej 50-59 lat oraz od 5 do 15 (najlepsze oszacowanie = 9) przypadków u kobiet między 60 i 69 rokiem życia. Prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu jest największe w czasie pierwszych 5 lat leczenia.

Uznane czynniki ryzyka VTE obejmują przebyty epizod w przeszłości lub dodatnie wywiady rodzinne, dużą otyłość (wskaźnik masy ciała > 30 kg/m<sup>2</sup>) i toczeń rumieniowaty układowy (SLE). Znaczenie zmian żyłakowych żył nie jest jednoznacznie ustalone.

U pacjentek z przebytym epizodem zakrzepowo-zatorowym lub z istniejącą skłonnością do zakrzepów ryzyko wystąpienia VTE jest zwiększone. HTZ przyczynia się do dodatkowego wzrostu tego ryzyka

w tej grupie kobiet. Zwiększoną predyspozycję do epizodów zakrzepowo-zatorowych mogą sugerować wywiady wskazujące na indywidualną lub rodzinną skłonność do ich występowania oraz na nawracające samoistne poronienia. Należy uznać, że do czasu dokładnej oceny układu krzepnięcia lub rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego HTZ w tej grupie pacjentek jest przeciwwskazana. U kobiet, u których prowadzone jest leczenie przeciwzakrzepowe, analiza korzyści i zagrożeń związanych z HTZ powinna być dokonana szczególnie dokładnie.

Ryzyko wystąpienia VTE może okresowo ulegać zwiększeniu z powodu przedłużającego się unieruchomienia, dużego urazu lub operacji chirurgicznej. Jak u wszystkich pacjentów po operacji, również w tych przypadkach należy zwrócić szczególną uwagę na środki profilaktyczne, mogące zapobiec rozwojowi VTE. Przewidywane unieruchomienie, np. w związku z okresem pooperacyjnym, zwłaszcza po zabiegach dotyczących jamy brzusznej lub ortopedycznych w zakresie kończyn dolnych, wymaga rozważenia możliwości czasowego wstrzymania HTZ na cztery do sześciu tygodni wcześniej. Leczenie należy wznowić po powrocie pacjentki do pełnej aktywności ruchowej.

Wystąpienie choroby zakrzepowo-zatorowej w czasie stosowania HTZ wymaga przerwania leczenia. Pacjentka powinna być powiadomiona o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym natychmiast, gdy pojawią się objawy mogące wskazywać na możliwość choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesny obrzęk kończyny, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

### **Choroba wieńcowa**

Randomizowane, kontrolowane badania nie potwierdziły korzystnego wpływu ciągłej terapii łączonej z zastosowaniem estrogenów skoniugowanych i MPA na układ krążenia. Dwie duże obserwacje kliniczne (WHI i HRES, tj. *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) wskazują na możliwość zwiększonej śmiertelności z powodu chorób układu krążenia w okresie pierwszego roku leczenia i brak korzyści w latach kolejnych. Istnieje niewiele prac dotyczących wpływu innych preparatów stosowanych w ramach HTZ na chorobowość i śmiertelność z powodu chorób układu krążenia. Nie jest więc wiadomo, czy wyniki badań WHI i HERS mogą odnosić się do innych leków używanych w ramach HTZ.

### **Udar**

Duże, randomizowane badanie kliniczne (WHI) wykazało - w ramach oceny celów drugorzędowych - zwiększenie ryzyka niedokrwiennego udaru mózgu u zdrowych kobiet stosujących estrogeny skoniugowane i MPA w łączonej terapii ciągłej.

Oblicza się, że w grupie kobiet niestosujących HTZ liczba udarów mózgu w okresie pięcioletniej obserwacji wynosi 3 na 1000 kobiet między 50. i 59. rokiem życia oraz 11 na 1000 kobiet w przedziale wiekowym od 60 do 69 lat. Uważa się, że w grupie 1000 zdrowych kobiet otrzymujących skoniugowane estrogeny i MPA przez okres 5 lat wystąpi dodatkowo od 0 do 3 (najlepsze oszacowanie = 1) przypadków udaru mózgu w grupie wiekowej 50-59 lat oraz od 1 do 9 (najlepsze oszacowanie = 4) incydentów u kobiet między 60. i 69. rokiem życia. Nie jest wiadomo, czy inne preparaty stosowane w ramach HTZ również powodują wzrost ryzyka udaru mózgu.

### **Rak jajnika**

Jak wynika z kilku badań epidemiologicznych, długotrwałe (co najmniej 5 -10 lat) leczenie kobiet po usunięciu macicy samymi estrogenami, obecnymi w preparatach przeznaczonych do HTZ, prowadzi do zwiększenia ryzyka rozwoju raka jajnika. Nie wiadomo, czy ryzyko jest inne, jeśli stosuje się leczenie łączone.

### **Inne przypadki**

Z uwagi na retencję płynów powodowaną przez estrogeny, pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek wymagają szczególnego nadzoru. Ścisłej obserwacji wymagają kobiety z krańcową niewydolnością nerek, gdyż wiadomo, iż wówczas stężenie aktywnych składników preparatu we krwi krążącej ulega podwyższeniu.

Kobiety z rozpoznaną wcześniej hipertriglicydemią, u których prowadzona jest estrogenowa lub hormonalna terapia zastępcza, wymagają szczególnego nadzoru. Istnieją pojedyncze doniesienia

wskazujące na możliwość wystąpienia zapalenia trzustki w następstwie znacznego wzrostu stężenia triglicerydów pod wpływem leczenia.

Estrogeny powodują zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormony tarczycy (TBG). Prowadzi to do wzrostu całkowitego stężenia hormonów tarczycy we krwi, co można stwierdzić, oceniając stężenie jodu związanego z białkiem (PBI), T4 (metodą kolumnową albo radioimmunologiczną) lub T3 (metodą radioimmunologiczną). Odzwierciedleniem podwyższonego stężenia TBG jest zmniejszenie wychwytu T3 przez żywice. Stężenia wolnej T4 i wolnej T3 nie ulegają zmianom. Wzrastać mogą stężenia innych białek wiążących obecnych we krwi, np. globuliny wiążącej glikokortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), co będzie prowadziło do podwyższenia stężenia we krwi odpowiednio: glikokortykosteroidów i płciowych hormonów sterydowych. Stężenia hormonów wolnych lub aktywnych biologicznie nie ulegają zmianie. Podwyższone mogą być stężenia innych białek obecnych we krwi (substratu angiotensyny/reniny, alfa-1-antytrypsyny, ceruloplazminy). Nie uzyskano jednoznacznych dowodów na poprawę funkcji poznawczych pod wpływem HTZ. Wyniki badania WHI wydają się wskazywać na możliwość przyspieszonego postępu otępienia u kobiet rozpoczynających stosowanie CEE i MPA po 65. roku życia. Nie wiadomo, na ile te obserwacje odnoszą się do kobiet zaczynających leczenie wcześniej i stosujących inne preparaty w ramach HTZ.

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

Metabolizm estrogenów może ulec przyspieszeniu w warunkach jednoczesnego stosowania środków zwiększających aktywność enzymów biorących udział w metabolizowaniu leków, w szczególności enzymów cytochromu P450. Do środków tych należą leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i przeciwwzakazne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Do silnych inhibitorów należą rytonawir i nelfinawir. Leki te ujawniają swoje własności w trakcie równoczesnego stosowania z hormonami steroidowymi.

Preparaty zawierające dziurawiec (*Hypericum perforatum*) mogą nasilać metabolizm estrogenów i progestagenów.

Efektom klinicznym zwiększonego metabolizmu estrogenów i progestagenów może być ich mniejsze działanie i zmiana rytmu krwawień z dróg rodnych.

#### **4.6. Ciąża lub laktacja**

##### **Ciąża**

OESCLIM nie jest zalecany w czasie ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia, należy natychmiast odstawić OESCLIM.

Wyniki większości dotychczasowych badań epidemiologicznych dotyczących przypadkowego narażenia płodu na estrogeny nie wskazują na działanie teratogenne ani toksyczne dla płodu.

##### **Laktacja**

OESCLIM nie jest wskazany w czasie karmienia piersią.

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

OESCLIM nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

#### **4.8. Działania niepożądane**

W badaniach klinicznych i farmakologicznych wystąpiły następujące działania niepożądane (DZN) u  $\geq 10\%$  pacjentek leczonych preparatem OESCLIM:

- reakcje nadwrażliwości w miejscu naklejenia plastra z częstością 32%, z czego tylko u 4% pacjentek uznano je za silne, u 19% za umiarkowane i u 77% za łagodne.

- objawy hiperestrogenizmu, w tym: ból piersi z częstością 22% (łagodny u 45%, umiarkowany u 50% i ciężki u 5% pacjentek)
- krwotoki z macicy z częstością 24,6%.

Tabela poniżej zawiera zestawienie wszystkich działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach klinicznych produktu OESCLIM.

Układy i narządy	Często 1%<DZN≤10%	Niezbyt często 0,1%<DZN≤1%	Rzadko 0,01%<DZN≤0,1%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bóle brzucha, obrzęk brzucha, ból głowy	Bóle pleców, osłabienie, reakcje alergiczne, bóle miednicy	Dreszcze, objawy grypowe, ból, brak działania leku
Zaburzenia naczyń Zaburzenia serca	Żylaki, rozszerzenie naczyń	Migrena, nadciśnienie	Kołatanie serca, zapalenie żył
Zaburzenia żołądka i jelit Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nudności	Wzdęcia, biegunka	Wymioty, zaparcia, wzrost apetytu, bóle dróg żółciowych, zaburzenia czynności wątroby, zaburzenia odbytnicy, nieżyt żołądka
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	Eozynofilia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Obrzęki, przyrost masy ciała	Hiperlipidemia, hipercholesterolemia	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Bóle stawów, bóle mięśni, zapalenie ścięgien
Zaburzenia układu nerwowego Zaburzenia psychiczne		Chwiejność emocjonalna, nerwowość, depresja, senność, bezsenność, niedowład	Niepokój, wrogość, nadpobudliwość, zaburzenia snu, zawroty głowy, zmniejszenie libido
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia			Zapalenie gardła, krtani i zatok
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka	Wysypka, trądzik, obrzęk naczyńioruchowy, grzybicze zapalenie skóry, przebarwienie skóry lub śluzówek
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia, zapalenie powiek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rozrost endometrium, upławy, obrzęk sutków, bolesne miesiączkowanie, powiększenie mięśniaków macicy	Zapalenie pochwy, zapalenie jajników, grzybica pochwy, nowotwór sutka, nowotwór szyjki	Zaburzenia endometrium, laktacja, ropień sutka, zaburzenia miesiączkowania, powiększenie macicy, zaburzenia pochwy i sromu,

		macicy, zwłóknienie sutka, nowotwór macicy, nietrzymanie moczu	zapalenie pochwy i sromu
--	--	--	--------------------------

### Rak sutka

Wiele obserwacji epidemiologicznych oraz randomizowane, kontrolowane przy pomocy placebo badanie prospektywne – *Women's Health Initiative* (WHI) wskazują, że całkowite ryzyko rozwoju raka sutka wzrasta wraz z czasem stosowania HTZ przez pacjentki.

Ponowna analiza 51 obserwacji epidemiologicznych (w ramach których >80% kobiet stosowało same estrogeny) oraz wyniki epidemiologicznego badania *Million Women Study* (MWS) wykazały podobne ryzyko względne (RR) przy stosowaniu jedynie estrogenów, wynoszące odpowiednio: 1,35 (95% CI: 1,21-1,49) i 1,30 (95% CI: 1,21-1,40).

Jak wynika z wielu prac epidemiologicznych, terapia łączona z zastosowaniem estrogenów i progestagenu powoduje wzrost ryzyka raka sutka w porównaniu z leczeniem samymi estrogenami.

Badanie MWS wskazuje, że w porównaniu z kobietami niestosującymi HTZ, leczenie z zastosowaniem rozmaitych preparatów estrogenowo-progestagenowych powodowało wyższe ryzyko raka sutka (RR= 2,00, 95% CI: 1,88-2,12) niż z użyciem samych estrogenów (RR= 1,30, 95% CI: 1,21-1,40) lub z wykorzystaniem tybolonu (RR= 1,45, 95% CI: 1,25-1,68).

Na podstawie wyników badania WHI wiadomo, że po 5,6 roku stosowania CEE + MPA w ramach HTZ ryzyko w porównaniu z placebo wynosi 1,24 (95% CI: 1,01-1,54).

Poniżej przedstawiono przewidywane ryzyko bezwzględne, określone na podstawie wyników badań MWS i WHI.

W ramach programu MWS na podstawie średniej częstości występowania raka sutka w krajach rozwiniętych ustalono, że:

- wśród kobiet, które nie stosują HTZ, przewidywana liczba rozpoznań wynosi 32 przypadki raka na 1000 kobiet między 50. a 64. rokiem życia;
- wśród 1000 kobiet stosujących HTZ przewidują się, że liczba dodatkowo rozpoznanych przypadków w tym samym przedziale wiekowym wyniesie:
  - wśród kobiet stosujących same estrogeny
    - między 0 i 3 (najlepsze oszacowanie = 1,5) w okresie 5 lat leczenia;
    - między 3 i 7 (najlepsze oszacowanie = 5) w okresie 10 lat leczenia;
  - wśród kobiet stosujących terapię łączoną, estrogenowo-progestagenową
    - między 5 i 7 (najlepsze oszacowanie = 6) w okresie 5 lat leczenia;
    - między 18 i 20 (najlepsze oszacowanie = 19) w okresie 10 lat leczenia

Wyniki badania WHI wskazują, że w okresie 5,6-letniej obserwacji u kobiet między 50. a 79. rokiem życia stosujących łączoną terapię estrogenowo-progestagenową (CEE + MPA), w wyniku leczenia występuje dodatkowych 8 przypadków raka sutka na 10 000 kobiet na rok .

Na podstawie dokonanych wyliczeń uważa się, że:

- wśród 1000 kobiet otrzymujących placebo
  - zostanie rozpoznanych 16 przypadków inwazyjnego raka sutka w okresie 5 lat;
- wśród 1000 kobiet stosujących łączoną terapię estrogenowo-progestagenową (CEE + MPA) liczba dodatkowo rozpoznanych przypadków wyniesie
  - od 0 do 9 (najlepsze oszacowanie = 4) w okresie 5 lat leczenia.

Liczba dodatkowych przypadków raka sutka wśród kobiet stosujących HTZ jest na ogół podobna u kobiet rozpoczynających takie leczenie, niezależnie od wieku, w którym jest ono wdrażane (w przedziale wiekowym 45 – 65 lat) (patrz punkt 4.4).

### Rak błony śluzowej macicy

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu błony śluzowej i rozwoju raka wzrasta wraz z czasem stosowania samych estrogenów, bez progestagenów. Z badań epidemiologicznych wynika, że najmniejsze ryzyko rozwoju raka błony śluzowej dotyczy kobiet, które nie stosują HTZ. W grupie między 50. i 65. rokiem życia wynosi ono 5 przypadków na każde 1000 kobiet. Ryzyko to zwiększa się 2 - 12-krotnie w przypadku leczenia samymi estrogenami, w zależności od ich dawki i czasu leczenia, w porównaniu do kobiet bez HTZ. Dodanie progestagenu znacznie zmniejsza ryzyko rozwoju raka.

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem estrogenów/progestagenów

- Łagodne i złośliwe nowotwory estrogenozależne, np. rak błony śluzowej macicy
- Choroba zakrzepowo-zatorowa żył, tzn. zakrzepowe zapalenie żył głębokich kończyn dolnych i miednicy lub zatorowość płucna. Stany te występują znacznie częściej wśród kobiet, u których prowadzona jest HTZ.

Dalsze informacje można uzyskać w punkcie 4.3. Przeciwwskazania i 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

- Zawał i udar
- Choroby pęcherzyka żółciowego
- Zaburzenia skóry i podskórne: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty
- Plamica naczyniowa
- Prawdopodobnie demencja (patrz punkt 4.4)

### **4.9 Przedawkowanie**

Na ogół przedawkowanie powoduje uczucie napięcia sutków, uczucie ciężkości w dole brzucha, nerwowość, niepokój. Objawy te ustępują po usunięciu plastra lub po zmniejszeniu dawki.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: estrogeny naturalne i półsyntetyczne; estradiol

Kod ATC: G03CA03

Substancja czynna, syntetyczny 17 $\beta$ -estradiol, jest chemicznie i biologicznie identyczny z ednogennym estradiolem ludzkim. Uzupełnia zmniejszone wytwarzanie estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzy.

Ustąpienie objawów następuje w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia dla wszystkich stosowanych dawek.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Dawka estradiolu uwalniana z plastra w ciągu doby wynosi 25  $\mu$ g dla produktu OESCLIM 25; 37,5  $\mu$ g dla produktu OESCLIM 37,5; 50  $\mu$ g dla produktu OESCLIM 50 i 75  $\mu$ g dla produktu OESCLIM 75.

Stężenie estradiolu w surowicy proporcjonalne do podanej dawki preparatu osiąga się po 4 godzinach od nałożenia plastra. Po 24 godzinach po nałożeniu plastra uwalniającego 25  $\mu$ g, 50  $\mu$ g czy 100  $\mu$ g estradiolu, maksymalne stężenie w surowicy wynosi średnio 36 pg/ml, 59 pg/ml i 99 pg/ml, odpowiednio do dawki.

Spadek maksymalnego stężenia w surowicy jest powolny i po 72 godzinach (3 dobach) od nałożenia plastra stężenie estradiolu w surowicy wynosi jeszcze średnio 27, 38 i 58 pg/ml, odpowiednio do dawki.

Należy podkreślić, że mogą występować indywidualne różnice we wchłanianiu, podobnie jak w przypadku stosowania innych systemów przezskórnych.

Po trzech tygodniach ciągłego stosowania nie stwierdzono kumulacji substancji czynnej.

W 8 godzin po usunięciu plastra stężenie estradiolu w surowicy powraca do wartości pierwotnej.

Przeciętne wartości stosunku E2/E1 (estradiol/estron) w czasie stosowania plastra odpowiadają wartościom u kobiet przed menopauzą (co wynosi około 1).

Estradiol wiąże się głównie z SHBG w surowicy.

Estradiol jest metabolizowany głównie w wątrobie. Najważniejszym metabolitem jest estron i jego pochodne (glukuroniany i siarczany). Metabolity są znacznie mniej aktywne niż estradiol.

Większość metabolitów wydalana jest z moczem jako glukuroniany i siarczany. Metabolity estrogenów wchodzą również w cykl jelitowo-wątrobowy.

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

Badania estradiolu na zwierzętach wykazały oczekiwany efekt działania estrogenu.

Nie ma dodatkowych przedklinicznych danych istotnych dla lekarza, poza opisanymi w innych częściach charakterystyki produktu leczniczego.

W trakcie badań tolerancji skórnej na króliku, gatunku wyjątkowo wrażliwym, system transdermalny został zakwalifikowany jako lekko drażniący, gdy plaster pozostawał na skórze przez okres od 4 dni do 4 tygodni. Nie zaobserwowano żadnego wpływu drażniącego na skórę świnki morskiej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Wysokiej lepkości kopolimer etylenu i octanu winylu

Niskiej lepkości kopolimer etylenu i octanu winylu

Etyloceluloza

Alkohol oktylododecyłowy

Glikol dipropylenowy

Warstwa ochronna

kopolimer etylenu i octanu winylu

silikonowany politereftalan etylenu

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Lek nawet po zużyciu przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Saszetki: papier / aluminium / polietylen, zawierające 1 plaster

6 lub 8 plastrów w tekturowym pudełku

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jej pozostałości.**

Brak specjalnych wymagań.

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

Laboratoires Fournier S.A., 28 Bd Clemenceau, 21 000 Dijon, Francja

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

Oesclim 25 - pozwolenie nr 7615

Oesclim 37,5 - pozwolenie nr 8639

Oesclim 50 - pozwolenie nr 7616

Oesclim 75 - pozwolenie nr 8640

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

Oesclim 25, Oesclim 50 - 26.03.1998 r./ 30.04.2003 r.

Oesclim 37,5, Oesclim 75 - 13.03.2001 r./ 26.10.2005 r.

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

07.11.2007