

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ESTALIS 0,5 mg; 50 µg/24h + 4,8 mg; 250 µg/24h, system transdermalny
0,6 mg; 50 µg/24h + 2,7 mg; 140 µg/24h, system transdermalny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancje czynne: estradiol półwodny i noretysteronu octan

Jeden system transdermalny Estalis zawiera 0,5 mg estradiolu półwodnego (*Estradiolum hemihydratum*) i 4,8 mg noretysteronu octanu (*Norethisteroni acetat*), co zapewnia dostarczenie 50 µg estradiolu i 250 µg noretysteronu octanu na dobę z powierzchni 16 cm² lub jeden system transdermalny zawiera 0,6 mg estradiolu półwodnego (*Estradiolum hemihydratum*) i 2,7 mg noretysteronu octanu (*Norethisteroni acetat*) co zapewnia dostarczenie 50 µg estradiolu i 140 µg noretysteronu octanu na dobę z powierzchni 9 cm².

Nazwa	Nominalna szybkość uwalniania mikrogramy/dobę estradiol/ noretysteronu octan	Zawartość estradiolu półwodnego (mg)*	Zawartość noretysteronu octanu (mg)	Powierzchnia (cm ²)	Kształt
Estalis	50/250	0,5	4,8	16	okrągły
Estalis	50/140	0,6	2,7	9	okrągły

* 1 mg estradiolu półwodnego odpowiada 0,968 mg estradiolu.

Substancje czynne są uwalniane przez 4 dni.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny.

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) z zachowaną macicą.
- 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 leki stosowane w profilaktyce osteoporozy.

Produkt Estalis nie może być stosowany w celu profilaktyki osteoporozy jako lek pierwszego rzutu.

Doświadczenie w leczeniu kobiet po 65 roku życia jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

We wszystkich wskazaniach stosuje się najmniejszą skuteczną dawkę.

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.

Rozpoczęcie leczenia

U pacjentek po menopauzie, nie stosujących produktów estrogenowo-progestagenowych, leczenie produktem Estalis można rozpocząć w dowolnym czasie.

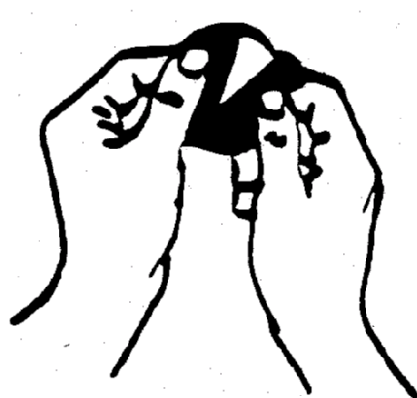
Pacjentki „przechodzące” z ciągłej sekwencyjnej terapii estrogenowo-progestagenowej powinny rozpocząć stosowanie produktu Estalis po zakończeniu dotychczasowego cyklu leczenia. Po zakończeniu cyklu leczenia w terapii ciągłej sekwencyjnej, często występuje krwawienie z odstawienia. Pierwszy dzień krwawienia zwykle jest dniem rozpoczęcia nowego cyklu leczenia produktem Estalis.

Sposób stosowania

Zarówno na początku leczenia jak i w czasie trwania leczenia należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, przez jak najkrótszy czas. Estalis jest stosowany w sposób ciągły złożony. W czterotygodniowym cyklu nakłada się na skórę jeden system transdermalny, co 3-4 dni.

Systemy transdermalne Estalis należy stosować starannie, nalepiając na skórę czystą, suchą, bez otarć i podrażnień (nie należy stosować żadnych kremów nawilżających, mleczek ani olejków kosmetycznych). System transdermalny umieszcza się na gładkiej powierzchni skóry brzucha lub pośladków (gdy tylko to możliwe), w miejscu pozbawionym fałdów skórnych. Nie należy nalepiać systemu transdermalnego w okolicy talii, gdyż ściśle przylegające tam ubranie może spowodować jego odlepienie. **Produktu Estalis nie wolno nalepiać na skórę piersi lub ich okolice.** System transdermalny należy zmieniać co 3 lub 4 dni, umieszczając go każdorazowo w innym miejscu. Należy zachować co najmniej 1 tydzień przerwy między przyklepieniem kolejnego systemu transdermalnego w tym samym miejscu.

Po otwarciu saszetki zawierającej system transdermalny, należy usunąć połowę folii ochronnej, nie dotykając przy tym przylepnej powierzchni systemu transdermalnego.



System transdermalny należy nalepić na skórę jak najszybciej. Następnie należy usunąć drugą połowę folii ochronnej.



Przyciskając system transdermalny dłonią do skóry przez ok. 10 sekund, należy ostrożnie wygładzić jego brzegi.

Należy uważać, aby system transdermalny nie odlepił się w czasie kąpieli lub podczas wykonywania innych czynności. Wzmoczona aktywność fizyczna, silne spocenie się lub tarcie ubrania mogą spowodować odlepienie systemu transdermalnego. Można wtedy ten sam system transdermalny nalepić w inne miejsce na skórze. W razie konieczności, można nalepić nowy system transdermalny kontynuując pierwotny schemat leczenia. Należy unikać długotrwałego działania światła słonecznego na system transdermalny przylepiony na skórę.

System transdermalny należy odlepić ostrożnie i powoli, aby uniknąć podrażnienia skóry. Jeśli na skórze pozostanie substancja klejąca, miejsce należy wysuszyć przez 15 minut, a następnie można ją zmyć tłustym kremem lub mleczkiem kosmetycznym.

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 nawrotów objawów choroby, krwawienia śródcyklicznego i plamienia.

Dzieci

Nie należy stosować produktu Estalis u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- 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,
- podawana w wywiadzie lub aktualnie występująca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna),
- znane zaburzenia świadczące o zwiększonej skłonności do powstawania zakrzepów (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny (patrz punkt 4.4)
- czynna lub niedawno przebyta choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego),
- ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, jeżeli wyniki prób wątrobowych nie powróciły do normy,
- porfiria,
- rozpoznanie lub podejrzenie ciąży,
- karmienie piersią.

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.

Dane dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ u kobiet z przedwczesną menopauzą są ograniczone. Jednak z uwagi na niskie ryzyko bezwzględne u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka u tych pacjentek może być wyższy niż u pacjentek starszych.

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 rozdział Rak piersi). Badania dodatkowe, w tym odpowiednie techniki obrazowania, np. 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 Estalis. Chodzi tu szczególnie o następujące stany:

- mięśniaki (włókniaki macicy) lub endometrioza
- czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (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 i rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu i raka endometrium ulega zwiększeniu, gdy estrogeny stosuje się w monoterapii przez dłuższe okresy czasu. Zaobserwowano, że u kobiet stosujących leczenie samymi estrogenami, wzrost ryzyka wystąpienia raka endometrium jest od 2 do 12 razy większy w porównaniu z ryzykiem u kobiet nie stosujących tych preparatów, w zależności od czasu trwania leczenia i dawki

estrogenów (patrz punkt 4.8). Po przerwaniu leczenia zwiększone ryzyko może utrzymywać się jeszcze przez co najmniej 10 lat.

Cykliczne stosowanie dodatkowego progestagenu 12 dni w miesiącu przy 28-dniowym cyklu leczenia lub stosowanie skojarzenia estrogenu z progestagenem w sposób ciągły u kobiet z zachowaną macicą, zapobiega wzrostowi ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ samymi estrogenami.

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 nowotworu złośliwego 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

Dane zbiorcze sugerują wzrost wystąpienia ryzyka raka piersi u kobiet stosujących złożone produkty estrogenu z progestagenem oraz prawdopodobnie terapię HTZ opartą na podawaniu samego estrogenu, w zależności od czasu trwania terapii HTZ.

Terapia skojarzona estrogenami z progestagenem

Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z użyciem placebo – Women’s Health Initiative study (WHI) oraz badania epidemiologiczne, przyniosły podobne wyniki, potwierdzające wzrost ryzyka raka piersi u kobiet stosujących HTZ estrogenami w skojarzeniu z progestagenem. Wzrost ten jest widoczny po około 3 latach (patrz punkt 4.8).

Terapia samymi estrogenami

W badaniu WHI nie stwierdzono wzrostu ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet z usuniętą macicą stosujących HTZ samymi estrogenami. W badaniach obserwacyjnych zgłaszano na ogół niewielki wzrost ryzyka rozpoznania raka piersi, które było znacznie mniejsze niż ryzyko u kobiet stosujących leczenie skojarzone estrogenami z progestagenem (patrz punkt 4.8).

Zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi staje się widoczne w ciągu kilku lat stosowania, ale powraca do normy w ciągu kilku lat (najdalej pięciu) po zaprzestaniu leczenia.

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

Rak jajnika

Rak jajnika występuje dużo rzadziej niż rak piersi. Długotrwałe stosowanie produktów zawierających wyłącznie estrogeny (przez co najmniej 5-10 lat) wykazało nieznaczne zwiększenie częstości występowania raka jajnika (patrz punkt 4.8). Wyniki niektórych badań, w tym WHI sugerują, że długotrwałe stosowanie HTZ produktami złożonymi może nieść podobne lub nieco mniejsze ryzyko wystąpienia raka jajnika (patrz punkt 4.8).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Stosowanie HTZ wiąże się z 1,3-3-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie przypadków zakrzepicy żyłnej jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ, niż w latach późniejszych (patrz punkt 4.8).

U pacjentek ze skłonnością do zakrzepicy żył ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest większe, a HTZ może to ryzyko zwiększyć. Z tego względu stosowanie HTZ u tych pacjentek jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Powszechnie uznane czynniki ryzyka wystąpienia ŻChZZ obejmują: stosowanie estrogenów, starszy wiek, rozległy zabieg operacyjny, dłuższe unieruchomienie, znaczną otyłość (wskaźnik masy ciała BMI > 30 kg/m²), ciąża/okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (SLE) oraz nowotwór. Badacze nie są zgodni, co do roli żylaków w występowaniu ŻChZZ.

Jak w przypadku wszystkich pacjentów poddanych operacji należy rozważyć profilaktykę, aby zapobiegać wystąpieniu ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym. W przypadku dłuższego unieruchomienia pacjentki w związku z planowaną operacją, zaleca się przerwanie HTZ na 4 do 6 tygodni wcześniej. Nie należy rozpoczynać leczenia zanim pacjentka nie osiągnie pełnej aktywności ruchowej.

Kobietom bez ŻChZZ w wywiadzie, których krewny pierwszego stopnia doznał zakrzepicy w młodym wieku można zaproponować badania przesiewowe informując je wcześniej o ograniczeniach takich badań (jedynie część zaburzeń świadczących o skłonnościach do zakrzepicy jest wykrywana w badaniach przesiewowych). Jeśli badania wykazą zaburzenia świadczące o skłonności do zakrzepicy u kobiet z zakrzepicą w wywiadzie rodzinnym, lub jeśli zaburzenia te są ciężkie (niedobór antytrombiny, białka C lub białka S bądź współwystępowanie tych niedoborów), stosowanie HTZ jest przeciwwskazane.

U kobiet przewlekłe stosujących leki przeciwzakrzepowe należy dokładnie rozważyć, czy ryzyko związane ze stosowaniem HTZ nie przewyższa oczekiwanych korzyści.

Jeśli ŻChZZ rozwinie się po rozpoczęciu terapii, produkt 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 działania zapobiegającego zawałowi mięśnia sercowego u kobiet z chorobą niedokrwienną serca lub bez tej choroby, które otrzymywały leczenie skojarzone estrogenami z progestagenem lub HTZ samymi estrogenami.

Leczenie skojarzone estrogenami z progestagenem

Względne ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca podczas stosowania leczenia skojarzonego estrogenami z progestagenami jest nieznacznie zwiększone. Ponieważ wyjściowe bezwzględne ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca w dużym stopniu zależy od wieku, u zdrowych kobiet w wieku okołomenopauzalnym liczba dodatkowych przypadków choroby niedokrwiennej serca spowodowanych stosowaniem estrogenów w skojarzeniu z progestagenem jest bardzo niewielka, natomiast wzrasta ona wraz z wiekiem pacjentki.

Terapia samymi estrogenami

W randomizowanych, kontrolowanych badaniach nie stwierdzono wzrostu ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca u kobiet po histerektomii stosujących terapię samymi estrogenami.

Udar niedokrwienny

Terapia estrogenami w skojarzeniu z progestagenem oraz terapia samymi estrogenami są związane z maksymalnie 1,5-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko względne nie zmienia się wraz z wiekiem lub w miarę upływu czasu od menopauzy. Ponieważ jednak wyjściowe ryzyko udaru jest w dużym stopniu zależne od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ będzie wzrastać wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Niedoczynność tarczycy

Pacjentki wymagające stosowania terapii zastępczej hormonami tarczycy powinny regularnie kontrolować czynność tarczycy podczas przyjmowania HTZ, aby upewnić się, że stężenie hormonów tarczycy mieści się w dopuszczalnym zakresie wartości.

Obrzęk naczynioruchowy

Estrogeny mogą wywoływać lub zaostrzać objawy obrzęku naczynioruchowego, w szczególności u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

Inne stany

Stosowanie estrogenów może prowadzić do zatrzymania płynów, w związku z czym pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek należy starannie obserwować.

Kobiety z wcześniej istniejącą hipertrójglicydemią 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)

Stosowanie HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Istnieją pewne dowody na temat zwiększonego ryzyka wystąpienia otępienia u kobiet, które rozpoczęły stosowanie terapii skojarzonej lub samymi estrogenami po 65 roku życia.

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

Uczulenie kontaktowe występuje rzadko, ale pacjentki, u których ono rozwija się 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 Estalis nie jest produktem antykoncepcyjnym 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 leku, zwłaszcza enzymów cytochromu P450 – takich jak środki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina,

karbamazepina), meproamat, fenylbutazon oraz leki przeciwwzakazne (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 P450, 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 i progestageny podawane przezskórnie mniejszy wpływ wywierają substancje indukujące działanie enzymów niż ma to miejsce w przypadku tych samych hormonów podawanych doustnie.

Jednoczesne podawanie cyklosporyny może spowodować wzrost stężenia cyklosporyny, kreatyniny i transaminaz we krwi ze względu na zmniejszony metabolizm cyklosporyny w wątrobie.

Zastosowanie estrogenów może wpłynąć na zmianę niektórych wyników badań laboratoryjnych, takich jak test tolerancji glukozy lub badań monitorujących czynność tarczycy.

Wykazano, że doustne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol znacznie zmniejszają stężenie lamotryginy w osoczu podczas leczenia skojarzonego. Do podobnych interakcji może dojść pomiędzy hormonalną terapią zastępczą estradiolem a lamotryginą. Dlatego w celu opanowania napadów może zajść konieczność dostosowania dawki lamotryginy.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Stosowanie produktu Estalis w czasie ciąży jest przeciwwskazane. Zarówno estrogeny jak i progestageny mogą spowodować uszkodzenie płodu.

Laktacja

Stosowanie produktu Estalis w czasie karmienia piersią jest przeciwwskazane. Estrogeny i progestageny wydzielane są do mleka matki i mogą zmniejszać jego wytwarzanie.

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

Nie jest znany.

4.8 Działania niepożądane

Informacje odnośnie działań niepożądanych pochodzą z badań klinicznych i obserwacji prowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Zostały one przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy, działania niepożądane zostały pogrupowane ze względu na częstość występowania, najczęściej występujące na początku. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); w tym pojedyncze przypadki i częstość nieznana.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) Niezbyst często	rak piersi
Zaburzenia układu immunologicznego Rzadko	nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne Często Niezbyst często Rzadko	depresja, bezsenność*, nerwowość*, chwiejność emocjonalna zawroty głowy pochodzenia błędnikowego zaburzenia libido
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często Niezbyst często Rzadko	bóle głowy* zawroty głowy* migrena parestezje
Zaburzenia naczyniowe Niezbyst często Rzadko	nadciśnienie, żylaki zator żylny
Zaburzenia żołądka i jelit Często Niezbyst często Rzadko Bardzo rzadko	biegunka*, bóle brzucha, wzdęcia*, dyspepsja*, nudności wymioty, zwiększona aktywność aminotransferaz kamica żółciowa, choroba pęcherzyka żółciowego żółtaczka cholestatyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często Niezbyst często Nieznana**	trądzik*, wysypka, świąd*, suchość skóry przebarwienia skóry łysienie, ostuda
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często	ból pleców*, ból kończyn*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Bardzo często Często Rzadko	bolesność piersi*, tkliwość piersi, zaburzenia miesiączkowania*, bolesne miesiączkowanie* hiperplazja endometrium, zapalenie pochwy*, krwawienie z pochwy, krwawienia miesiączkowe*, upławy z dróg rodnych*, skurcze macicy, powiększenie piersi* mięśniaki pochwy, torbiele jajowodu, polipy wewnętrzne macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często	reakcje w miejscu stosowania

Często	bóle, osłabienie, obrzęki obwodowe*, zwiększenie masy ciała*
--------	--

(*) Działania niepożądane związane z zastosowaniem estrogenu i progestagenu względnie rzadziej występujące po zastosowaniu produktu leczniczego w mniejszych dawkach

(**) Zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Ryzyko raka piersi

- Maksymalnie 2-krotny wzrost ryzyka rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących leczenie skojarzone estrogenami z progestagenem przez ponad 5 lat.
- Wszelki wzrost ryzyka u pacjentek stosujących terapię samymi estrogenami jest znacząco mniejszy niż ryzyko obserwowane u pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone estrogenami z progestagenem.
- Wielkość ryzyka zależy od czasu stosowania leku (patrz punkt 4.4).
- Przedstawiono wyniki największego randomizowanego badania kontrolowanego placebo (badania WHI) oraz największego badania epidemiologicznego (MWS).

Badanie MWS (Million Women study) – Szacowany, dodatkowy wzrost ryzyka raka piersi po 5 latach stosowania leczenia

Zakres wiekowy (lata)	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet, w ogóle nie stosujących HTZ przez okres 5 lat*	Współczynnik ryzyka i 95% CI#	Dodatkowe przypadki na 1000 pacjentek stosujących HTZ przez okres 5 lat (95% CI)
HTZ samymi estrogenami			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Leczenie skojarzone estrogenami z progestagenem			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

Całkowity współczynnik ryzyka. Współczynnik ryzyka nie jest stały, ale będzie wzrastał wraz z czasem trwania leczenia.

Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi jest różna w różnych krajach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi będzie się także proporcjonalnie zmieniać.

*Na podstawie wyjściowej częstości występowania w krajach rozwiniętych.

Amerykańskie badania WHI – dodatkowy wzrost ryzyka raka piersi po 5 latach stosowania leczenia

Zakres wiekowy (lata)	Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo przez 5 lat stosowania	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Liczba dodatkowych przypadków na 1000 pacjentek stosujących HTZ przez 5 lat (95% CI)
Terapia samymi skoniugowanymi estrogenami końskimi (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
Terapia estrogenami w skojarzeniu z progestagenem (CEE+MPA)			
50-79	14	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡Po tym, jak analizę danych ograniczono do kobiet nie stosujących HTZ przed badaniem, nie stwierdzono wzrostu ryzyka w ciągu pierwszych 5 lat leczenia; po upływie 5 lat ryzyko to było większe niż u kobiet nie stosujących terapii.

*Badanie WHI u kobiet po usunięciu macicy, w którym nie obserwowano wzrostu ryzyka raka piersi

Ryzyko raka endometrium

Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą

Ryzyko wystąpienia raka endometrium wynosi około 5 na każde 1000 kobiet z zachowaną macicą nie stosujących HTZ.

U kobiet z zachowaną macicą nie zaleca się stosowania HTZ samymi estrogenami z uwagi na wzrost ryzyka raka endometrium (patrz punkt 4.4).

W zależności od czasu trwania terapii samymi estrogenami i dawki estrogenów wzrost ryzyka wystąpienia raka endometrium w badaniach epidemiologicznych wahał się od 10 do 60 dodatkowych przypadków na każde 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

Dodanie progestagenu do terapii samymi estrogenami przez co najmniej 12 dni każdego cyklu leczenia może zapobiegać temu wzrostowi ryzyka. W badaniu MWS stosowanie przez 5 lat HTZ opartej na skojarzeniu estrogenów z progestagenami (w terapii sekwencyjnej lub ciągłej) nie spowodowało wzrostu ryzyka raka endometrium (współczynnik ryzyka 1,0 (0,8 – 1,2)).

Rak jajnika

Długotrwałe stosowanie HTZ samymi estrogenami oraz skojarzeniem estrogenów z progestagenem wiązało się z nieznacznym wzrostem ryzyka wystąpienia raka jajnika. W badaniu MWS podczas 5 lat stosowania HTZ, odnotowano jeden dodatkowy przypadek raka jajnika na 2500 kobiet stosujących leczenie.

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

HTZ jest związana z 1,3-3-krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tzn. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie tych zdarzeń jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania terapii hormonalnej (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki badań WHI:

Badania WHI – Dodatkowe ryzyko ŻChZZ w okresie 5 lat stosowania leczenia

Zakres wiekowy (lata)	Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Liczba dodatkowych przypadków na 1000 pacjentek stosujących HTZ
Doustne leczenie samymi estrogenami*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Doustne leczenie skojarzone estrogenami z progestagenem			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

*Badanie prowadzone z udziałem kobiet z usuniętą macicą

Ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca

Ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca jest nieznacznie zwiększone u pacjentek stosujących HTZ opartą na leczeniu skojarzonym estrogenami z progestagenem w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko udaru niedokrwinnego

Stosowanie leczenia samymi estrogenami oraz leczenia skojarzonego estrogenami z progestagenem wiąże się z maksymalnie 1,5-krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwinnego. Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego nie ulega zwiększeniu podczas stosowania HTZ.

To względne ryzyko nie zależy od wieku pacjentki ani od czasu trwania leczenia, ponieważ jednak wyjściowe ryzyko jest silnie zależne od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Połączone dane z badań WHI – Dodatkowy wzrost ryzyka udaru niedokrwinnego* w okresie 5 lat stosowania leczenia

Zakres wiekowy	Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Liczba dodatkowych przypadków na 1000 pacjentek stosujących HTZ
----------------	---	------------------------------	---

(lata)	placebo w okresie 5 lat		przez okres 5 lat
50-59	8	1,3 (1,1- 1,6)	3 (1-5)

* Nie wprowadzono rozróżnienia pomiędzy udarem niedokrwinnym a udarem krwotocznym

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

- Choroba pęcherzyka żółciowego
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa
- Prawdopodobne otępienie po 65 roku życia (patrz punkt 4.4)
- Zespół suchego oka
- Zmiana składu filmu łzowego

4.9 Przedawkowanie

Ze względu na drogę podania, przedawkowanie estradiolu lub octanu noretysteronu jest mało prawdopodobne. Jeśli jednak objawy przedawkowania wystąpią, należy odlepić system transdermalny. Do objawów przedawkowania estrogenów należą tkliwość piersi, mdłości, wymioty, plamienie i (lub) krwotok z dróg rodnych. Przedawkowanie progestagenów może prowadzić do obniżenia nastroju, zmęczenia, wystąpienia trądziku oraz nadmiernego owłosienia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego

Noretysteron i estrogen, preparaty złożone zawierające stałe dawki

Kod ATC: G03FA01

Estradiol

Jak w przypadku wszystkich hormonów steroidowych działania metaboliczne estrogenów zachodzą w komórkach. Estrogeny wchodzą w interakcje ze swoistymi receptorami w komórkach narządów docelowych, tworząc kompleks modulujący transkrypcję genową i następującą po niej syntezę białka. Takie receptory zidentyfikowano w różnych narządach, np. w podwzgórzu, przysadce, pochwie, cewce moczowej, macicy, sutkach i wątrobie oraz w osteoblastach.

Estradiol, który od pierwszej miesiączki aż do menopauzy jest wytwarzany głównie przez pęcherzyki jajnikowe, należy do najbardziej aktywnych estrogenów. Jest on w dużej mierze odpowiedzialny za rozwój i prawidłowe funkcjonowanie układu moczowo-płciowego kobiet oraz za drugorzędowe cechy płciowe. Po menopauzie, gdy czynność jajników ustaje, wytwarzane są jedynie niewielkie ilości estradiolu, poprzez aromatyzację androstendionu i, w mniejszym stopniu, testosteronu przez enzym aromatazę, w wyniku czego powstają odpowiednio: estron i estradiol. Estron jest dalej przekształcany do estradiolu pod wpływem enzymu dehydrogenazy 17beta-hydroksysteroidowej. Oba enzymy występują w tkance tłuszczowej, mięśniowej i w wątrobie.

U wielu kobiet zakończenie wytwarzania estradiolu przez jajniki wiąże się z występowaniem objawów naczynioruchowych (uderzenia gorąca), zaburzeniami snu i postępującą atrofią układu moczowo-płciowego. Zaburzenia te można w dużym stopniu wyeliminować stosując estrogenową terapię zastępczą. Wykazano również, że HTZ lub stosowanie estrogenów jest skuteczne w zapobieganiu ścięńczenia skóry obserwowanej po menopauzie.

Według dobrze ugruntowanego poglądu estrogenowa terapia zastępcza zapobiega pomenopauzalnej utracie tkanki kostnej, zwłaszcza, jeśli rozpoczyna się ją na wczesnym etapie menopauzy.

Noretysteronu octan

Noretysteronu octan (NETA) jest silnym progestagenem imitującym biologiczne działanie endogennego progesteronu. Jest on hydrolizowany w tkance skórnej do noretysteronu (NET), czynnego hormonu obecnego w krwiobiegu.

Progesteron zmniejsza liczbę receptorów estradiolowych w narządach docelowych oraz pobudza działanie dehydrogenazy 17beta-hydroksysteroidowej, która miejscowo utlenia estradiol do słabszego estrogennego metabolitu, estronu.

Jednym z głównych narządów docelowych dla progestagenów jest macica. U kobiet przed menopauzą oraz u kobiet po menopauzie otrzymujących cykliczną HTZ progestageny wywołują przemianę endometrium w fazę wydzielniczą, po czym endometrium ulega złuszczeniu.

U większości kobiet octan noretysteronu podawany przezskórnie jest skuteczny w dawkach mniejszych niż w przypadku doustnej drogi podania z uwagi na brak metabolizmu pierwszego przejścia.

Skojarzenie estradiolu i NETA

Stosowanie samych estrogenów zwiększa częstość występowania rozrostu endometrium oraz ryzyko raka endometrium. W badaniach stwierdzono, że dodatkowe podanie progestagenu przez co najmniej 10 dni cyklu stosowania estrogenu znacznie zmniejsza częstość występowania rozrostu endometrium, a przez to również częstość występowania nieregularnych krwawień i raka endometrium w porównaniu z leczeniem samym estrogenem. Natomiast zastosowanie tego cyklicznego schematu leczenia skutkuje wystąpieniem regularnego złuszczenia stymulowanego estrogenem endometrium (comiesięczne krwawienia), podanie produktu Estalis, w sposób ciągły/złożony estradiol/progestagen, skutkuje zanikiem endometrium i brakiem miesiączki.

Dalsze informacje o badaniach klinicznych z produktem Estalis

W badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem kobiet po menopauzie, trwających od trzech miesięcy do jednego roku, Estalis zmniejszał liczbę oraz nasilenie uderzeń gorąca i potów. Miał on również pozytywny wpływ na inne wskaźniki jakości życia takie jak zaburzenia snu i czynności seksualne. Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych na ciśnienie krwi i wyniki testów krzepnięcia.

Po podaniu produktu Estalis 50/140, Estalis 50/250 μ /dobę odnotowano zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, apoproteiny B, lipoproteiny (a) i triglicerydów w porównaniu ze stanem wyjściowym. Obserwowano również spadek stężenia HDL-cholesterolu. Wszystkie lipoproteiny osocza pozostawały w zakresie wartości prawidłowych. Ponadto, stosunek całkowitego cholesterolu do HDL-cholesterolu oraz LDL-cholesterolu do HDL cholesterolu pozostawał niezmienny względem wartości wyjściowych w okresie do jednego roku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Estradiol

Po naklejeniu systemu transdermalnego Estalis stężenia estradiolu w surowicy oraz stosunek estronu do estradiolu mieszczą się w tych samych zakresach wartości jak w przypadku kobiet przed menopauzą we wczesnej fazie pęcherzykowej lub w środku tej fazy (wartości estradiolu > 40 pg/ml). Stężenia te utrzymują się przez cały 84 lub 96-godzinny okres stosowania leku.

Wielokrotne stosowanie systemów transdermalnych Estalis (50/250 µg/dobę, 50/140 µg/dobę) dało maksymalne stężenia estradiolu w surowicy (C_{max}) w stanie równowagi dynamicznej wynoszące odpowiednio 71 i 73 pg/ml. Średnie stężenia estradiolu w surowicy wynosiły 52 i 46 pg/ml. Pod koniec okresu stosowania średnie stężenie estradiolu w surowicy wynosiło odpowiednio 46 i 30 pg/ml.

Noretysteronu octan

Wielokrotne stosowanie systemów transdermalnych Estalis (50/250 µg/dobę, 50/140 µg/dobę) dało maksymalne stężenia noretysteronu w surowicy (C_{max}) w stanie równowagi dynamicznej wynoszące odpowiednio 1060 i 638 pg/ml. Średnie stężenia noretysteronu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 832 i 492 pg/ml. Pod koniec okresu stosowania średnie stężenie noretysteronu w surowicy wynosiło odpowiednio 681 i 393 pg/ml. Stężenia noretysteronu w osoczu wzrastały liniowo wraz ze zwiększeniem dawek NETA.

Dystrybucja

Minimalne wahania w stężeniach estradiolu i noretysteronu w osoczu wskazują na równomierną dystrybucję substancji przez cały okres stosowania leku. Po wielokrotnym zastosowaniu systemu transdermalnego nie dochodzi do kumulacji estradiolu i noretysteronu w krążeniu. Estradiol jest obecny w krwiobieg głównie w postaci związanej z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) i z albuminą. W osoczu noretynodon wiąże się z SHBG i albuminą w około 90%.

Metabolizm

Estradiol

Estradiol, po zastosowaniu na skórę, jest metabolizowany jedynie w niewielkim stopniu przez skórę i omija efekt pierwszego przejścia obserwowany po doustnym podaniu estrogenów. Terapeutyczne stężenia estradiolu w surowicy przy niższych stężeniach estronu i estronu skoniugowanego uzyskuje się po podaniu na skórę mniejszych dawek (dobowych i całkowitych) w porównaniu do terapii doustnej, osiągając stężenia bardziej zbliżone do tych obserwowanych u kobiet przed menopauzą.

Estradiol podany przezskórną podlega takim samym przemianom jak hormon endogeny. Estradiol jest metabolizowany do estronu, a następnie – głównie w wątrobie – do estriolu, epiestriolu i estrogenów katecholowych, które następnie zostają skoniugowane z siarczanami i glukuronidami.

Noretysteronu octan

Noretynodon przechodzi intensywną redukcję pierścienia A, w wyniku której powstają metabolity dihydro- i tetrahydronoretynodon podlegające sprzęganiu.

Wydalanie

Estradiol

Estradiol charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania, wynoszącym ok. 2-3 godzin i dlatego po usunięciu systemu transdermalnego obserwuje się szybkie zmniejszenie stężenia w surowicy. Po odklejeniu systemu transdermalnego, w ciągu 4-8 godzin stężenie estradiolu w surowicy powraca do wartości obserwowanych u nieleczonej kobiet po menopauzie (<20 pg/ml).

Octan noretysteronu

Okres półtrwania eliminacji noretysteronu wynosi od 6 do 8 godzin. Po usunięciu systemu transdermalnego Estalis stężenie noretysteronu w surowicy szybko zmniejsza się i w ciągu 48 godzin wynosi mniej niż 50 pg/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil toksycznego działania estradiolu i noretyndronu został dobrze udokumentowany. Długotrwałe, ciągłe podawanie estrogenów naturalnych lub sztucznych pewnym gatunkom zwierząt zwiększa częstość występowania raka piersi, macicy, szyjki macicy, pochwy, jąder i wątroby. Długotrwałe, ciągłe podawanie noretysteronu pewnym gatunkom zwierząt zwiększa częstość występowania guzów przysadki i jajników u samic oraz wątroby i piersi u samców.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Silikonowa warstwa przylepna, akrylowa warstwa przylepna, powidon, kwas olejowy, glikol dipropylenowy, poliestrowa folia laminowana, fluoropolimer (warstwa ochronna).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy (24 miesiące w temperaturze 2-8°C i 6 miesięcy w temperaturze do 25°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze 2-8°C przez okres 24 miesięcy i w temperaturze do 25°C nie dłużej niż 6 miesięcy.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

8 lub 24 systemy transdermalne w tekturowym pudełku. Systemy transdermalne umieszczone w zgrzewanym opakowaniu z folii papier/polietylen /AL/polietylen.

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

Patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”.

Zużyty system transdermalny należy złożyć klejącymi powierzchniami do siebie i wyrzucić tak, aby był niedostępny dla dzieci.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

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

Estalis, system transdermalny, 0,5 mg; 50 µg/24 h + 4,8 mg; 250 µg/24 h - Pozwolenie nr 8165
Estalis, system transdermalny, 0,6 mg; 50 µg/24 h + 2,7 mg; 140 µg/24 h - Pozwolenie nr 8166

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

21.06.2000 r. / 13.10.2004 r. / 25.05.2005 r. / 19.07.2006 r. / 08.07.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO