

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ESTRADOT 25; 0,39 mg; 25 µg/24 h; system transdermalny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

System transdermalny o powierzchni 2,5 cm² zawiera 0,39 mg estradiolu (*Estradiolum*) o nominalnej szybkości uwalniania *in vivo*: 25 µg estradiolu na dobę.

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).
- Profilaktyka osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości, a które nie tolerują lub dla których przeciwwskazane są inne leki stosowane w profilaktyce osteoporozy.

Doświadczenie w leczeniu kobiet po 65 roku życia jest ograniczone.

Patrz także punkt 4.4

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

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.

Produkt leczniczy ESTRADOT stosuje się w sposób ciągły nalepiając system transdermalny co 3-4 dni (tj. 2 razy w tygodniu) lub w sposób cykliczny tj. 3 tygodnie stosowania, po których następuje 1-tygodniowa przerwa w leczeniu.

U kobiet z zachowaną macicą produkt leczniczy ESTRADOT należy stosować zawsze w skojarzeniu z progestagenem w następujący sposób: ostatnie 12-14 dni czterotygodniowego cyklu (terapia ciągła sekwencyjna) lub przez 12-14 dni trzytygodniowego cyklu (terapia cykliczna sekwencyjna).

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

U kobiet, które obecnie nie przyjmują doustnych estrogenów lub u kobiet zmieniających terapię z zastosowaniem przezskórnie podawanego estradiolu, leczenie produktem leczniczym ESTRADOT można rozpocząć w dowolnym czasie. U kobiet, które obecnie przyjmują doustne estrogeny, leczenie produktem leczniczym ESTRADOT powinno rozpocząć się tydzień po zaprzestaniu doustnej hormonalnej terapii zastępczej lub wcześniej, jeśli w ciągu tego tygodnia pojawiają się ponownie objawy menopauzy.

Leczenie zwykle rozpoczyna się od stosowania systemu transdermalnego o zawartości estradiolu 0,78 mg (ESTRADOT 50). W zależności od reakcji na leczenie, dawkę produktu leczniczego należy następnie dostosować do indywidualnych potrzeb pacjentki. Jeśli po trzech miesiącach stosowania złagodzenie objawów niedoboru estrogenów jest niewystarczające, dawkę estradiolu można zwiększyć. W razie wystąpienia objawów przedawkowania (np. tkliwość piersi), dawkę należy zmniejszyć. W terapii podtrzymującej należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku.

Sposób użycia

System transdermalny ESTRADOT należy nalepiać na czystą, suchą skórę brzucha.

Systemu transdermalnego ESTRADOT nie wolno nalepiać na skórę piersi.

Systemy transdermalne ESTRADOT należy zmieniać dwa razy w tygodniu, nalepiając je w różne miejsca na skórze tak, by przerwa między przyklejeniem systemu transdermalnego w to samo miejsce wynosiła przynajmniej tydzień. Powierzchnia skóry wybrana do nalepienia systemu transdermalnego powinna być nienaruszona, bez otarć i podrażnień. Nie zaleca się przyklejania systemu transdermalnego w okolicy talii, ponieważ ściśle przylegająca w tym miejscu odzież mogłaby spowodować odlepienie lub przesunięcie systemu transdermalnego. System transdermalny należy nalepiać bezpośrednio po otwarciu opakowania i usunięciu warstwy ochronnej, przyciskając go dłonią do skóry przez około 10 sekund, tak by całkowicie się przykleił, zwłaszcza na brzegach.

W przypadku odklejenia się można powtórnie przykleić ten sam system transdermalny, a jeśli to konieczne można zastosować nowy. Zawsze należy się trzymać pierwotnego harmonogramu leczenia.

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

Stosowanie u dzieci

Produkt leczniczy nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną lub 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, zatorowość płucna),
- 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 podrozdział 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 ESTRADOT. Chodzi tu szczególnie o następujące stany:

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

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia:

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

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

Rozrost endometrium

Ryzyko rozrostu i raka endometrium ulega zwiększeniu, gdy estrogeny stosuje się w monoterapii przez dłuższe okresy czasu (zobacz 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 w środku cyklu. 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 przeżyły 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, sekwencyjnego bądź ciągłego. Droga podania nie miała wpływu na wzrost ryzyka wystąpienia 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 raków piersi oraz częstszymi przerzutami do lokalnych węzłów chłonnych, w porównaniu do placebo. Hormonalna terapia zastępcza, a w szczególności złożona estrogenowo-progestagenowa, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może utrudniać radiologiczne wykrywanie raka piersi.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Stosowanie HTZ wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

Trzy randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (badanie WHI z zastosowaniem tylko estrogenu, badanie WHI z zastosowaniem skojarzonej hormonalnej terapii zastępczej i badanie HERS) oraz badania epidemiologiczne, wykazały 2-3-krotne zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących tę terapię w porównaniu z kobietami jej nie stosującymi.

Ocenia się, że w przypadku osób nie stosujących HTZ liczba przypadków zakrzepicy żylniej, 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 terapię HTZ przez 5 lat, liczba dodatkowych przypadków zakrzepicy żylniej 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 żylniej jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ, niż w latach późniejszych.

Powszechnie uznane czynniki ryzyka wystąpienia ŻChZZ obejmują: występowanie tej choroby w wywiadzie pacjentki lub jej rodziny (występowanie ŻChZZ u krewnych w linii prostej, w relatywnie młodym wieku może wskazywać skłonności genetyczne), znaczną otyłość (wskaźnik masy ciała WMC > 30 kg/m²), toczeń rumieniowaty układowy (SLE). Ryzyko występowania ŻChZZ wzrasta również z wiekiem. Badacze nie są zgodni, co do roli zylaków w występowaniu ŻChZZ.

Pacjentki z ŻChZZ podaną w wywiadzie lub ze skłonnością do zakrzepicy żył mają większe ryzyko wystąpienia 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 aby przeprowadzić badania wykluczające 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 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, randomizowanym 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 kobiet 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 ESTRADOT.
- Kobiety z wcześniej istniejącą hipertęją glicerydemią muszą być dokładnie obserwowane w trakcie estrogenowej terapii zastępczej lub hormonalnej terapii zastępczej, gdyż stwierdzono rzadkie przypadki

znacznego zwiększenia stężenia trójglicerydów w osoczu, prowadzące do zapalenia trzustki podczas estrogenowej terapii u kobiet z tym zaburzeniem.

- Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (ang. TBG), co prowadzi do zwiększenia stężenia całkowitej ilości tyroksyny krążącej, mierzonej stężeniem jodu związanego z białkami (ang. PBI), stężeniem T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) lub T3 (metodą radioimmunologiczną). Dochodzi do spadku wychwytu T3 na żywicy, co jest konsekwencją zwiększonego stężenia TBG. Nie stwierdza się zmian stężenia wolnej T4 i T3. Może dochodzić do zwiększenia stężenia w osoczu innych białek wiążących, tj. globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. SHBG), co prowadzi odpowiednio do zwiększenia stężenia krążących kortykosteroidów i hormonów płciowych. Nie stwierdza się zmian stężenia hormonów w postaci niezwiązanej lub biologicznie czynnej. Może dochodzić do zwiększenia stężenia innych białek w osoczu (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

Uczulenie kontaktowe jest rzadkie, ale pacjentki, u których ono się rozwija, powinny zostać uprzedzone o możliwej ciężkiej reakcji nadwrażliwości w razie kontynuowania ekspozycji na czynnik wywołujący tę nadwrażliwość.

Należy poinformować pacjentki, że ESTRADOT nie jest produktem leczniczym 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 P-450 – takich jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina), meprobamat, fenylbutazon oraz leki 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 lecznicze ziołowe zawierające dziurawiec (*Hypericum perforatum*) mogą nasilać metabolizm estrogenów (i progestagenów).

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

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

4.6 Cięża lub laktacja

Ciąża

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

Karmienie piersią

Produkt leczniczy ESTRADOT 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

Działania niepożądane zostały usystematyzowane pod względem częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących: *bardzo często* ($\geq 1/10$); *często* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *niezbyt często* ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); *rzadko* ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); *bardzo rzadko* ($< 1/10\,000$), uwzględniają pojedyncze przypadki.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Niezbyt często:	Rak piersi.
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana ⁽¹⁾ :	Nadwrażliwość.
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Depresja.
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Bóle głowy, migrena, zawroty głowy.
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Mdłości, bóle brzucha, wzdęcia.
Niezbyt często:	Wymioty.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	Łysienie, hirsutyzm.
Nieznana ⁽¹⁾ :	Rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo często:	Tkliwość piersi.
Często:	Zaburzenia menstruacyjne (zmiany rytmu krwawienia z pochwy, nietypowe ustanie krwawienia), krwotok maciczny, upławy, powiększenie piersi.
Niezbyt często:	Drożdżycza narządów płciowych, mięśniak macicy.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Reakcja w miejscu stosowania (w miejscu naklejenia systemu transdermalnego, obserwowana po odklejeniu systemu transdermalnego ze skóry).
Często:	Zmiana masy ciała, obrzęk, świąd i wysypka (w miejscu stosowania).
Niezbyt często:	Zwiększenie lub zmniejszenie libido.

⁽¹⁾ Raportowane w badaniach po wprowadzeniu produktu na rynek.

Rak piersi

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

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

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

Badanie MWS wykazało, że w porównaniu do kobiet nigdy 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 rozdział 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, nie stosujących 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 nie poddanych HTZ. Dodanie progestagenu do terapii estrogenowej znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia raka endometrium.

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

- Łagodne i złośliwe nowotwory estrogenozależne np.: rak endometrium.
- Żylna 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 nie stosujących 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).
- Płaszawica.
- Nietolerancja soczewek kontaktowych.
- Zmniejszenie tolerancji węglowodanów.

4.9. Przedawkowanie

Ze względu na drogę podania, przedawkowanie estradiolu w przypadku stosowania produktu leczniczego ESTRADOT 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, leki proste
Kod ATC: G03CA03

Substancja czynna zawarta w produkcie leczniczym ESTRADOT, 17- β -estradiol, jest identyczna pod względem chemicznym i biologicznym z endogennym ludzkim 17- β -estradiolem i jest klasyfikowana jako estrogen naturalny. Związek ten uzupełnia zmniejszone wydzielanie estrogenu u kobiet w okresie menopauzy oraz łagodzi objawy menopauzy. Estradiol zapobiega utracie masy kostnej u kobiet po menopauzie lub po chirurgicznym usunięciu jajników.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Przezskórne podawanie estradiolu, pozwala na uzyskanie terapeutycznych stężeń substancji czynnej, przy mniejszej całkowitej dawce estradiolu w stosunku do dawki doustnej. Stężenia estronu i jego pochodnych są również mniejsze w przypadku przezskórnej drogi podawania.

Estradiol wiąże się w ponad 50% z białkami osocza takimi, jak globulina wiążąca hormony płciowe i albuminy. Wydalany jest z moczem w postaci siarczanu i estrów glukuronowych razem z niewielką ilością estradiolu i kilku innych metabolitów. Z kałem wydalana jest tylko niewielka jego część. W badaniach z udziałem kobiet po menopauzie stosujących systemy transdermalne z estradiolem wielkości 2,5; 3,75; 5 i 10 cm², średnie maksymalne stężenie estradiolu w osoczu (C_{max}) wynosiło odpowiednio około 25 pg/ml, 35 pg/ml, 50-55 pg/ml i 95-105 pg/ml. Dla estradiolu podawanego przezskórnie stwierdzono farmakokinetykę liniową.

Ponieważ estradiol ma krótki okres półtrwania (około jednej godziny) stężenie estradiolu i estronu w osoczu

powraca do wartości wyjściowych w ciągu 24 godzin po usunięciu systemu transdermalnego. Przy ustalonym stanie, po kilkukrotnym stosowaniu systemów transdermalnych ESTRADOTu wielkości 5 cm² (50 mikrogramów na dobę), wartości C_{max} i C_{min} estradiolu (odpowiednio 57 i 28 pg/ml) były podobne jak wartości w badaniach przy jednokrotnym podawaniu, podczas gdy wartości C_{max} i C_{min} estronu były niższe (odpowiednio 42 and 31 pg/ml).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil toksyczności estradiolu został dobrze poznany. Długotrwałe, ciągłe stosowanie naturalnych i syntetycznych estrogenów na niektórych gatunkach zwierząt zwiększa częstotliwość występowania raka piersi, macicy, szyjki macicy, pochwy, jądra i wątroby.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Klej akrylowy (Gelva 788), klej silikonowy (BIO-PSA 7-4502), alkohol oleinowy, glikol dipropylenowy, powidon.

Warstwa zewnętrzna ochronna: kopolimer etylenowinylooctanu/polietylenu i kopolimer chlorku winylidenu/chlorku winylu (DOW 2050).

Warstwa zewnętrzna zabezpieczająca: poliestr pokryty fluoropolimerem (Scotchpack 1022).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

2 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

8 systemów transdermalnych w tekturowym pudełku.

Każdy system transdermalny jest pakowany oddzielnie, w opakowanie z laminowanej folii Al.

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

Patrz punkt 4.2. „Dawkowanie i sposób podawania”.

Zużyty system transdermalny ESTRADOT należy 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

ESTRADOT 25; Pozwolenie nr 10878

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

29.04.2004 r./20.10.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO