

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Estreva; 0,1%, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g żelu zawiera 1,0325 mg estradiolu (*Estradiolum*) półwodnego, co odpowiada 1,0000 mg bezwodnego estradiolu.

Każda dawka dostarcza 0,5 g żelu, czyli 0,5 mg estradiolu (jako 0,516 mg estradiolu półwodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel

Przezroczysty i bezzapachowy żel

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie.

Doświadczenia w leczeniu kobiet po 65 roku życia są ograniczone.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Estreva jest dostępny w tubkach z pompką dozującą.

Przy napocznianiu tubki może być konieczne ustawienie pompki. Pierwsza dawka może nie być dokładna i dlatego należy ją wyrzucić.

Każde naciśnięcie pompki dostarcza 0,5 g żelu, czyli 0,5 mg estradiolu.

Przeciętna dawka wynosi 1,5 g żelu czyli 3 porcje leku raz na dobę przez 24 do 28 dni.

Dawkę można dostosować do indywidualnych potrzeb.

Dawka dobową może się wahać od 0,5g do 3 g żelu.

Przy rozpoczynaniu i kontynuowaniu leczenia objawów menopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas (patrz punkt 4.4).

U kobiet z zachowaną macicą zaleca się, by w trakcie leczenia przez co najmniej 12 do 14 dni cyklu dodawać do żelu estradiolowego progestagen celem zapobiegania rozrostowi endometrium wywoływanemu przez estrogeny.

Nie zaleca się podawania progestagenów kobietom po usunięciu macicy chyba, że w przeszłości zdiagnozowano u nich endometriozę.

Można stosować 2 schematy terapeutyczne:

1) Cykliczny: podawanie produktu Estreva przez 24 - 28 dni, po których następuje 2 - 7 dni przerwy. U kobiet z zachowaną macicą przez co najmniej 12 ostatnich dni każdego cyklu leczenia estradiolem należy dodawać progestagen. W okresie bez leków może wystąpić krwawienie z odstawienia.

2) Ciągły: bez przerw w podawaniu produktu Estreva. U kobiet z zachowaną macicą przez co najmniej 12 dni każdego miesiąca należy dodawać progestagen. W okresie odstawienia progestagenu może dochodzić do krwawienia z odstawienia.

Leczenie ciągle można polecać w przypadkach, gdy w przerwach między cyklami leczenia nawracają nasilone objawy niedoboru estrogenów.

Powierzchnia nakładania żelu powinna być równa mniej więcej powierzchni dwóch dłoni. Pacjentka nakłada żel na czystą, suchą i nieuszkodzoną skórę brzucha, ud, ramion lub barków, najlepiej po porannym lub wieczornym myciu ciała. Nie należy nakładać żelu na skórę piersi ani na błony śluzowe. Unikać kontaktu z oczami. Nie trzeba wcierać żelu w skórę, przed założeniem ubrania należy jednak odczekać co najmniej 2 minuty po nałożeniu leku.

Żel nie brudzi ubrań. Po nałożeniu trzeba umyć ręce.

Zapomnienie o zaaplikowaniu jednej dawki może zwiększać ryzyko krwawień i plamień śródcyklicznych.

4.3. Przeciwwskazania

- rozpoznany, przebyty lub podejrzewany rak piersi;
- rozpoznane lub podejrzewane nowotwory złośliwe zależne od estrogenów (takie jak rak endometrium);
- niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych;
- nieleczone hiperplazja endometrium;
- wcześniejsza idiopatyczna lub istniejąca obecnie żylna choroba zakrzepowo–zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- aktywne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. choroba wieńcowa, zawał serca);
- ostre choroby wątroby lub dodatni wywiad w kierunku takich chorób, o ile parametry czynności wątroby nie powróciły do normy;
- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- porfiria.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hormonalna Terapia Zastępcza (HTZ) powinna być stosowana w leczeniu objawów menopauzy tylko wtedy, gdy objawy te są wyjątkowo dokuczliwe i obniżają jakość życia. We wszystkich przypadkach należy przynajmniej raz do roku przeprowadzić szczegółową ocenę korzyści i ryzyka terapii i kontynuować HTZ tylko do momentu, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.

Wstępne i kontrolne badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem HTZ należy przeprowadzić pełne badanie podmiotowe (łącznie z wywiadem rodzinnym) i przedmiotowe, zwracając szczególną uwagę na nieprawidłowości w obrębie układu moczowo-płciowego i piersi. Należy wykonać odpowiednie badania dodatkowe w celu wykluczenia występowania przeciwwskazań do stosowania leku u danej pacjentki. W czasie leczenia należy regularnie wykonywać badania lekarskie, dostosowując ich częstość i rodzaj do konkretnego przypadku.

Kobiety powinny zostać poinformowane o konieczności powiadomienia lekarza o wystąpieniu jakichkolwiek zmian w piersiach. W zależności od indywidualnych potrzeb pacjentki i obowiązujących zasad praktyki klinicznej należy też wykonywać odpowiednie badania dodatkowe (m.in. mammografię).

Choroby wymagające szczególnej uwagi

Należy szczególnie dokładnie nadzorować pacjentki, u których kiedykolwiek występowały poniżej wymienione zaburzenia oraz pacjentki, u których nasiliły się one w czasie ciąży lub leczenia hormonalnego. Choroby te mogą bowiem powracać lub nasilać się podczas leczenia preparatem Estreva, w szczególności chodzi o:

- mięśniaki macicy lub endometriozę;
- przebyte zaburzenia zatorowo-zakrzepowe lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia (patrz poniżej);

- czynniki ryzyka wystąpienia nowotworów estrogenozależnych, np. pokrewieństwo pierwszego stopnia z chorującą na raka piersi;
- nadciśnienie tętnicze;
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby);
- cukrzyca bez lub z powikłaniami naczyniowymi;
- kamica żółciowa;
- migrena lub silne bóle głowy;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- rozrost endometrium w wywiadzie (patrz niżej);
- padaczka;
- astma;
- otoskleroza.

Powody natychmiastowego przerwania terapii

Leczenie należy przerwać w przypadku wykrycia przeciwwskazań oraz jeśli wystąpi:

- żółtaczkę lub narastające zaburzenia czynności wątroby
- znaczący wzrost ciśnienia krwi
- wystąpienie bólu głowy o typie migrenowym
- ciąża

Rozrost endometrium

- Stosowanie wyłącznie estrogenów przez dłuższy czas (patrz punkt 4.8) może zwiększać ryzyko rozrostu i raka endometrium. U kobiet z zachowaną macicą dodanie progestagenu przez co najmniej 12 dni cyklu znacznie zmniejsza to ryzyko.
- W pierwszych miesiącach leczenia może dochodzić do krwawień i plamień śródcyklicznych. Jeśli takowe zaistnieją w dalszym okresie terapii lub jeśli krwawienie utrzymuje się mimo zakończenia leczenia - należy zidentyfikować przyczynę, może to wymagać wykonania biopsji endometrium celem wykluczenia nowotworu.
- Niehamowana stymulacja estrogenami może prowadzić do powstania zmiany przedrakowej lub raka w przetrwałych ogniskach endometriozy. Z tego względu u kobiet, u których usunięto macicę ze względu na endometriozę i, u których zdiagnozowano przetrwałe ogniska tkanki endometrium, należy rozważyć dołączenie do estrogenowej terapii zastępczej progestagenu.

Rak piersi

W randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo - Women's Health Initiative (WHI) oraz w badaniach epidemiologicznych, w tym w badaniu Million Women Study (MWS) opisano wzrost ryzyka raka piersi u kobiet przez wiele lat zażywających jako HTZ estrogeny, skojarzenie estrogenów i progestagenów lub tybolon (patrz punkt 4.8). Dla wszystkich rodzajów HTZ wzrost ryzyka staje się widoczny w okresie kilku lat zażywania i rośnie wraz z długością stosowania HTZ, jednak wraca do poziomu wyjściowego w okresie kilku (maksymalnie pięciu) lat po zakończeniu terapii.

W badaniu MWS ryzyko względne raka piersi przy stosowaniu skoniugowanych estrogenów końskich (CEE) lub estradiolu (E2) było większe, jeśli do schematu dodano progestagen, zarówno w sposób sekwencyjny jak i ciągły i niezależnie od rodzaju zastosowanego progestagenu. Nie stwierdzono różnic ryzyka w zależności od sposobu podawania hormonów.

W badaniu WHI stosowanie w sposób ciągły skoniugowanych estrogenów końskich i octanu medroksyprogesteronu (CEE + MPA) wiązało się z obecnością nowotworów nieco większych i częściej dających przerzuty do lokalnych węzłów chłonnych w porównaniu z placebo.

HRT, zwłaszcza leczenie skojarzone za pomocą estrogenu i progestagenu, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może mieć niekorzystny wpływ na radiologiczną wykrywalność raka piersi.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

- HTZ wiąże się ze zwiększeniem ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), w tym zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Jedno kontrolowane badanie randomizowane oraz badania epidemiologiczne wykazały, że kobiety stosujące HTZ miały 2-3-krotnie wyższe ryzyko zakrzepicy w porównaniu z nie stosującymi tej terapii. Dla nie stosujących HTZ ocenia się to ryzyko na 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 i 8 na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat w ciągu 5 lat. Ocenia się, że u kobiet zażywających HTZ liczba dodatkowych przypadków ŻChZZ w ciągu 5 lat wynosi 2-6 (średnio 4) na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat i 5-15 (średnio 9) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Ryzyko takiego przypadku jest większe w pierwszym roku przyjmowania HTZ niż w późniejszych latach.
- Znane czynniki ryzyka dla ŻChZZ to: ŻChZZ w wywiadzie osobniczym lub wywiadzie rodzinnym, otyłość znacznego stopnia ($WMC > 30 \text{ kg/m}^2$ pc.) i toczeń rumieniowaty układowy. Nie ma zgodnego poglądu dotyczącego wpływu żyłaków na ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej.
- U pacjentek z nawracającymi epizodami ŻChZZ w wywiadzie lub z rozpoznanymi zaburzeniami zakrzepowymi istnieje większe ryzyko wystąpienia ŻChZZ. HTZ może to ryzyko zwiększyć. Należy dokładnie przyjrzeć się historii choroby zakrzepowo-zatorowej oraz nawrotowych poronień samoistnych, by wykluczyć predyspozycje do trombofilii. Dopóki czynniki te nie zostaną w pełni zbadane lub nie zostanie rozpoczęte leczenie lekami przeciwzakrzepowymi, stosowanie HTZ w tych przypadkach należy uznać za przeciwwskazane. U kobiet, które były leczone lekami przeciwzakrzepowymi, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko stosowania HTZ.
- Ryzyko wystąpienia ŻChZZ może być okresowo zwiększone przez długotrwałe unieruchomienie, rozległe urazy lub zabiegi operacyjne. U wszystkich pacjentek w okresie pooperacyjnym należy zwrócić szczególną uwagę na profilaktykę choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeżeli długotrwałe unieruchomienie jest związane z planowaną operacją, szczególnie w obrębie jamy brzusznej lub operacją ortopedyczną kończyn dolnych, należy rozważyć odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed zabiegiem, o ile to możliwe. Leczenia nie należy wznawiać dopóki pacjentka nie uzyska pełnej sprawności ruchowej.
- Jeżeli ŻChZZ wystąpi po rozpoczęciu HTZ, produkt Estreva należy odstawić. Pacjentki należy poinformować o konieczności natychmiastowego kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów mogących świadczyć o rozwoju ŻChZZ (bolesny obrzęk nóg, nagły ból w klatce piersiowej, uczucie duszności lub ucisku w klatce piersiowej).

Choroba wieńcowa

Brak dowodów z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych na korzystny wpływ stosowania ciągłej złożonej terapii skoniugowanymi estrogenami końskimi i octanem medroksyprogesteronu (MPA) na układ sercowo-naczyniowy. Dwa duże badania kliniczne (WHI i HERS czyli „Heart and Estrogen/progestin Replacement Study”) wykazały możliwość wzrostu ryzyka zachorowalności na choroby układu krążenia w pierwszym roku terapii i całkowity brak korzyści. Dla innych rodzajów HTZ istnieją jedynie ograniczone dane z randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych oceniających wpływ na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z tego powodu trudno wnioskować, czy posiadane dane można rozciągnąć także na inne schematy HTZ i preparaty stosowane w tej terapii.

Udar

Jedno duże, randomizowane badanie kliniczne (WHI) wykazało jako drugorzędowy punkt końcowy wzrost ryzyka udaru niedokrwinnego u zdrowych kobiet stosujących ciągłą złożoną terapię skoniugowanymi estrogenami końskimi i octanem medroksyprogesteronu (MPA). U kobiet nie stosujących HTZ liczba przypadków udaru w ciągu pięciu lat jest oceniana na ok. 3 na 1000 w grupie 50-59 lat i na 11 na 1000 w grupie 60-69 lat. W grupie stosującej przez 5 lat skoniugowane estrogeny końskie i octan medroksyprogesteronu liczba dodatkowych przypadków oceniana jest na 0 - 3 (średnio 1) na 1000 użytkowniczek w wieku 50-59 lat i na 1 - 9 (średnio 4) na 1000 użytkowniczek w wieku 60-69 lat. Nie wiadomo, czy to dodatkowe ryzyko występuje także w przypadku innych produktów HTZ.

Rak jajnika

W niektórych badaniach epidemiologicznych długotrwałe (co najmniej 5-10 lat) stosowanie wyłącznie estrogenów w HTZ u kobiet po usunięciu macicy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem raka jajnika. Nie jest pewne, czy długotrwałe stosowanie złożonej HTZ niesie ze sobą inne ryzyko niż stosowanie wyłącznie estrogenów.

Inne choroby

- Estrogeny mogą zwiększać retencję płynów w organizmie, co oznacza, że pacjentki z niewydolnością krążenia lub niewydolnością nerek wymagają szczególnej kontroli. U pacjentek z krańcową niewydolnością nerek należy spodziewać się zwiększonego stężenia substancji czynnej preparatu Estreva.
- Kobiety z rozpoznaną hipertriglicydemią powinny być ściśle monitorowane w czasie stosowania HTZ lub uzupełniania niedoboru estrogenów, gdyż w rzadkich przypadkach terapii estrogenowej obserwowano znaczne zwiększenie stężeń trójglicerydów we krwi, prowadzące do zapalenia trzustki.
- Estrogeny zwiększają stężenie TBG (globuliny wiążącej hormony tarczycy) prowadząc do zwiększenia całkowitej ilości hormonów tarczycy mierzonej ilością związanego jodu (PBI), zwiększenie poziomu T4 (mierzonej w kolumnie lub metodą radioimmunologiczną) lub T3 (mierzonej metodą radioimmunologiczną). Zmniejsza się wychwyt T3 przez żywicę, co jest odbiciem zwiększenia TBG. Stężenia wolnego T4 i T3 pozostają niezmienione. W osoczu mogą też zwiększać się stężenia innych białek wiążących, takich jak globulina wiążąca kortykosteroidy (CBG), czy globulina wiążąca hormony płciowe (SHBG), co prowadzi do zwiększenia stężeń odpowiednio krążących kortykosteroidów lub hormonów płciowych. Stężenia wolnych, biologicznie aktywnych hormonów pozostają niezmienione. Może też dochodzić do zwiększenia stężeń innych białek osocza (substratu układu angiotensynogen/renina, alfa-1-antytrypsyny, ceruloplazminy).
- Brak dowodów na poprawę funkcji poznawczych. Badanie WHI dostarcza dowodów na zwiększenie ryzyka demencji u kobiet, które rozpoczęły stosowanie ciągłej złożonej HTZ skoniugowanymi estrogenami końskimi i octanami medroksyprogesteronu (CEE + MPA) po 65 roku życia. Nie wiadomo, czy to samo odnosi się do kobiet młodszych lub stosujących inne preparaty HTZ.

Produkt zawiera glikol propylenowy.

Glikol propylenowy może wywoływać podrażnienie skóry.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów może ulec przyspieszeniu w przypadku równoczesnego podawania substancji określanych jako induktory enzymów wątrobowych, zwłaszcza enzymów cytochromu P-450, do których zalicza się leki przeciwdrgawkowe (fenobarbital, fenytoinę, karbamazepinę) i przeciwwzakalne (ryfampicynę, ryfabutyne, newirapinę, efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir, jakkolwiek są silnymi inhibitorami, w skojarzeniu z hormonami steroidowymi działają jak induktory.

Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) mogą pobudzać metabolizm estrogenów.

Przy podawaniu przezskórnym unika się efektu pierwszego przejścia przez wątrobę i z tego względu induktory enzymatyczne mogą mieć mniejszy wpływ na estrogeny podawane tą drogą niż na te podawane doustnie.

Nasilony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do osłabienia ich działania i zmian w profilu krwawień macicznych.

4.6. Ciąża i laktacja

Ciąża

Preparatu Estreva nie należy stosować w ciąży. Jeżeli w czasie przyjmowania preparatu Estreva zostanie stwierdzona ciąża, leczenie należy natychmiast przerwać. Wyniki większości badań epidemiologicznych

wynikających z nieumyślnego narażenia płodu na estrogeny wskazują na brak teratogennego lub fetotoksycznego działania tych hormonów.

Laktacja

Preparatu Estreva nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

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

Nie stwierdzono wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę urządzeń mechanicznych.

4.8. Działania niepożądane

W III fazie badań klinicznych opisano następujące działania niepożądane, występujące z częstością mniejszą niż 10% dla każdego z nich. Te działania niepożądane są jednoznaczne z opisywanymi podczas stosowania estrogenowej terapii zastępczej.

Układ/narząd	Często ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$; $< 1/100$)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Plamienia, krwawienia z macicy, bolesność piersi (mastodynia)	Łagodne nowotwory piersi, mlekotok
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wzdęcia brzucha	Wymioty
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Bóle stawów
Zaburzenia psychiczne	-	-
Zaburzenia naczyniowe	-	Zapalenie żył, zatorowość płucna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie ciężkości nóg	Zwiększenie masy ciała, obrzęki obwodowe, zmęczenie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Świąd

Rak piersi

Według danych z dużej liczby badań epidemiologicznych i jednego randomizowanego badania kontrolowanego placebo (badanie WHI), całkowite ryzyko raka piersi wzrasta w miarę wydłużania czasu stosowania HTZ tak u kobiet leczonych obecnie, jak i u tych, które niedawno zakończyły terapię.

Dla wyłącznie estrogenowej HTZ ryzyko względne (RR) określone na podstawie analizy danych oryginalnych pochodzących z 51 badań epidemiologicznych (w których $> 80\%$ stosowanej HTZ było opartych wyłącznie na estrogenach) oraz epidemiologicznego badania MWS jest podobne i wynosi odpowiednio 1,35 (95%CI: 1,21 – 1,49) i 1,30 (95%CI: 1,21 – 1,40).

Dla terapii złożonej estrogen + progestagen w wielu badaniach epidemiologicznych opisywano ogólnie wyższe ryzyko raka piersi niż przy terapii samymi estrogenami.

W badaniu MWS opisano, że w porównaniu z kobietami, które nigdy nie stosowały HTZ, stosowanie różnego typu terapii złożonej estrogen + progestagen wiązało się z wyższym ryzykiem raka piersi (RR = 2,00, 95%CI: 1,88 – 2,12) niż stosowanie samych estrogenów (RR = 1,30, 95%CI: 1,21 – 1,40) lub tybolonu (RR=1,45, 95%CI: 1,25 – 1,68).

W badaniu WHI stwierdzono, że po 5,6 roku stosowania złożonej, estrogenowo-progestagenowej HTZ (CEE + MPA) ryzyko raka piersi u wszystkich użytkowniczek wynosi 1,24 (95%CI: 1,01 – 1,54) w porównaniu z placebo.

Bezwzględne ryzyko skalkulowane na podstawie badań MWS i WHI zaprezentowano poniżej:

Wyniki badania MWS określiły na podstawie znanej przeciętnej zachorowalności na raka piersi w krajach rozwiniętych, że:

- wśród kobiet nie stosujących HTZ, na raka piersi zachoruje w grupie wiekowej 50-64 lata ok. 32 na każdy 1000.
- na 1000 kobiet stosujących HTZ obecnie lub w niedawnej przeszłości, liczba dodatkowych przypadków raka piersi w takim samym okresie wyniesie:
 - w grupie stosującej same estrogeny
 - między 0 a 3 (średnio 1,5) w ciągu 5 lat stosowania
 - między 3 a 7 (średnio 5) w ciągu 10 lat stosowania
 - w grupie stosującej terapię złożoną estrogeny+progestagen
 - między 5 a 7 (średnio 6) w ciągu 5 lat stosowania
 - między 18 a 20 (średnio 19) w ciągu 10 lat stosowania

W badaniu WHI określono, że po 5,6 latach kontroli kobiet w wieku 50-79 lat, na każde 10000 kobieto-lat stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ (CEE + MPA) wykrywa się 8 dodatkowych przypadków inwazyjnego raka piersi.

Z obliczeń dokonanych na podstawie danych z badań ocenia się, że:

- na 1000 kobiet z grupy placebo,
 - w ciągu 5 lat wykryje się ok. 16 przypadków inwazyjnego raka piersi.
- na 1000 kobiet stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ (CEE + MPA), liczba dodatkowych przypadków wyniesie
 - 0 - 9 (średnio 4) w ciągu 5 lat stosowania.

Liczba dodatkowych przypadków raka piersi u kobiet, które stosowały HTZ jest ogólnie zbliżona niezależnie od wieku, w którym rozpoczęły leczenie (w przedziale 45-65 lat) (patrz punkt 4.4).

Rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu i raka endometrium wzrasta wraz z wydłużaniem się okresu przyjmowania estrogenów bez progestagenów. Z danych z badań epidemiologicznych wynika, że wśród kobiet nie stosujących HTZ ok. 5 na każdy 1000 zachoruje na raka trzonu macicy między 50 a 65 rokiem życia. W zależności od długości leczenia i dawki estrogeny opisywany wzrost częstości zachorowań wśród kobiet zażywających same estrogeny jest od 2 do 12 razy większy w porównaniu z tymi, które nie stosują estrogenów. Dodanie progestagenu do terapii estrogenowej znacznie zmniejsza to zwiększone ryzyko.

Inne działania niepożądane opisywane w związku ze stosowaniem estrogenów/ progestagenów to:

- łagodne i złośliwe nowotwory estrogenozależne, np. rak endometrium
- zakrzepica żylna, np. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, miednicy mniejszej lub zatorowość płucna są częstsze wśród kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą niż w grupie kontrolnej. Dalsze informacje – patrz punkt 4.3 i 4.4
- zawał serca i udar mózgu
- choroba pęcherzyka żółciowego
- choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, wysypka krwotoczna
- prawdopodobna demencja (patrz punkt 4.4).

4.9. Przedawkowanie

Objawami przedawkowania są na ogół: tklliwość piersi, obrzęki w obrębie jamy brzusznej/miednicy, niepokój i rozdrażnienie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: układ moczowo-płciowy i hormony płciowe; hormony płciowe i modulatory układu płciowego; estrogeny naturalne i półsyntetyczne; produkty proste.

Kod ATC: G 03 CA 03

Substancja czynna, syntetyczny 17 β -estradiol, jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym hormonem ludzkim. Uzupełnia niedobór estrogenu u kobiet w okresie menopauzy i łagodzi objawy przekwitania.

Informacje o badaniach klinicznych:

Podanie preparatu Estreva wywołuje szybkie zmniejszenie nasilenia uderzeń gorąca, wyraźne już w pierwszych tygodniach leczenia.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu farmakokinetyki, podanie pojedynczej dawki 1,5 g Estreva (czyli 1,5 mg estradiolu) na powierzchnię 400 cm² skóry brzucha wywołuje zwiększenie stężenia estradiolu we krwi, które po jednorazowym podaniu średnio osiąga maksimum 40 pg/ml. Przy powtarzaniu tych samych dawek na tej samej powierzchni stan stacjonarny osiąga się po 4 dobach. Średnie stężenie po 24 godzinach od ostatniej aplikacji waha się w okolicach 40 pg/ml, a średnie stężenie w 22 dobie wynosi 70 pg/ml.

Powtarzane podawanie 3 g Estreva prowadzi do dwukrotnego zwiększenia pola pod krzywą stężeń obserwowanego dla dawki 1,5 g żelu.

Biodostępność przezskórnej postaci estradiolu zależy od powierzchni nakładania i różni się w zależności od pacjentki, co sprawia, że dawkę należy dostosowywać indywidualnie w zależności od odpowiedzi klinicznej.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach estradiol wykazywał oczekiwane działanie hormonalne. Brak dodatkowych danych przedklinicznych istotnych dla wypisującego lek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Etanol, woda oczyszczona, glikol propylenowy, glikolu dietylenowego eter monoetylowy, polimer karboksypoliwinylowy, trolamina, disodu edetynian.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres trwałości

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba z białego polietylenu o wysokiej gęstości, zamknięta pompką dozującą, zawierająca 50 g żelu, umieszczona w tekturowym pudełku.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed użyciem nowego opakowania należy sprawdzić działanie pompki dozującej. Zwykle objętość pierwszej dawki leku jest mniejsza od prawidłowej i nie należy jej stosować.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Laboratoire THERAMEX
6 Avenue Albert II
BP 59
MC 98 007 MONACO Cedex

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

9606

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

07.10.2002
14.09.2007
15.10.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.10.2012