

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fem 7; 50 µg/24 h (1,5 mg), system transdermalny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy system transdermalny Fem 7 zawiera 1,5 mg estradiolu (*Estradiolum*) półwodnego. Po nałożeniu na skórę, z systemu uwalnia się 50 µg estradiolu na dobę przez 7 dni. Czynna powierzchnia systemu wynosi 15 cm².

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny.

Fem 7 jest sześciokątnym, całkowicie przezroczystym plastrem. Wewnętrzna (przylepna) warstwa jest pokryta dwuczęściową, przezroczystą folią ochronną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

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

Profilaktyka osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje wysokie ryzyko złamań, a które nie tolerują lub nie mogą stosować innych leków stosowanych w profilaktyce osteoporozy.

Doświadczenie w stosowaniu leku u kobiet w wieku powyżej 65. lat jest ograniczone.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Fem 7 stosuje się raz na tydzień, tzn. zużyty system należy zastępować nowym co siedem dni. Leczenie należy rozpocząć od jednego systemu (uwalniającego 50 µg estradiolu na dobę).

Jeżeli objawy menopauzy nie ustępują, dawkę można zwiększyć do dwóch systemów (uwalniających w sumie 100 µg estradiolu na dobę). W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania np. bólu piersi, dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

Nie należy stosować więcej niż dwa systemy tygodniowo.

Fem 7 należy stosować cyklicznie (3 tygodnie leczenia, 1 tydzień bez przyklejania plastra) lub metodą ciągłą.

U kobiet z zachowaną macicą konieczne jest podawanie progestagenów przez minimum 12 dni cyklu.

U kobiet, którym usunięto macicę nie stosujących hormonalnej terapii zastępczej lub przechodzących z innego produktu do HTZ, stosowanie produktu Fem 7 można rozpocząć w dowolnym czasie.

U kobiet z zachowaną macicą nie stosujących hormonalnej terapii zastępczej, stosowanie produktu Fem 7 można rozpocząć w dowolnym czasie.

U kobiet z zachowaną macicą stosujących sekwencyjną HTZ stosowanie produktu Fem 7 można rozpocząć po zakończeniu poprzedniego cyklu leczenia.

Sposób podawania

Powierzchnia skóry wybrana do naklejenia systemu (plastra) powinna być czysta, sucha, odtłuszczona i nieuszkodzona. Zalecanymi miejscami do naklejenia plastra są miejsca poniżej pasa (górne części pośladków, biodra, brzuch).

Plastry Fem 7 nie wolno przyklejać na piersiach lub w ich najbliższej okolicy.

Należy upewnić się, że plaster podczas noszenia nie będzie uszkodzany przez odzież (należy unikać przyklejania plastra w talii oraz noszenia obcisłych ubrań, które mogłyby zderzyć plaster ze skóry).

Rozerwać jedną z saszetek wzdłuż bocznych nacięć (nie używać nożyczek) i wyjąć plaster. Usunąć połowę dwuczęściowej folii ochronnej. Unikać dotykania ręką wewnętrznej, przylepnej strony plastra. Przyłożyć plaster warstwą klejącą do skóry. Ściągnąć drugą połowę folii ochronnej i przez około 30 sekund mocno przyciskać plaster powierzchnią dłoni do skóry, aby przez ogrzanie go do temperatury ciała osiągnąć optymalną przyczepność. Plaster należy przylepiać na skórę bezpośrednio po wyjęciu z opakowania. Nowy plaster można przykleić w to samo miejsce na skórze po upływie dwóch tygodni.

Nie ma konieczności zdejmowania plastra przed kąpielą w wannie lub pod prysznicem. Jeśli plaster odklei się wcześniej, tzn. przed upływem 7 dni (na skutek wykonywania intensywnych ćwiczeń, silnego pocenia się lub otarcia przez obcisłą odzież), należy nakleić nowy plaster.

Plaster ten należy zdjąć zgodnie z pierwotnym schematem leczenia, po czym postępować według wcześniejszego planu dawkowania.

Tak samo należy postępować, jeśli pacjentka zapomni o zmianie plastra we właściwym czasie. Jest to związane z większym ryzykiem krwawienia międzymiesiączkowego i płamienia.

Nie należy wystawiać plastra na działanie promieni słonecznych.

Plaster należy zdejmować powoli, aby uniknąć podrażnienia skóry. Jeśli na skórze pozostanie trochę kleju, należy go delikatnie zetrzeć przy pomocy kremu lub mleczka kosmetycznego.

Dzieci

Stosowanie produktu u dzieci jest przeciwwskazane.

4.3. Przeciwwskazania

Produktu Fem 7 nie należy stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- rak piersi (stwierdzenie lub podejrzenie raka piersi oraz rak piersi w wywiadzie);
- stwierdzenie lub podejrzenie estrogenozależnego nowotworu złośliwego (np. raka endometrium);
- nieleczona hiperplazja endometrium;
- krwawienie z dróg rodnych z nieustalonej przyczynie;
- ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, do czasu normalizacji wyników badań czynności wątroby;
- wcześniej występująca idiopatyczna lub aktualnie występująca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- aktywne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego)
- porfiria

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku leczenia objawów menopauzy, HTZ należy rozpoczynać jedynie gdy mają one negatywny wpływ na jakość życia pacjentki. We wszystkich przypadkach

należy przynajmniej raz w roku dokonywać uważnej oceny ryzyka względem korzyści, a HTZ należy kontynuować tylko dopóty, dopóki korzyści przewyższają ryzyko.

Badania lekarskie / badania kontrolne

Przed rozpoczęciem lub ponownym wprowadzeniem HTZ należy zebrać pełny wywiad lekarski (z uwzględnieniem wywiadu rodzinnego) oraz przeprowadzić badanie ogólne i badanie ginekologiczne (w tym badanie narządów miednicy i badanie piersi).

Podczas leczenia konieczne jest wykonywanie regularnych badań kontrolnych, (w tym badania ginekologicznego), których częstość i zakres należy dostosować do potrzeb każdej pacjentki.

Obecnie istnieją przesłanki, pozwalające przypuszczać, że hormonalna terapia zastępcza może mieć wpływ na względne ryzyko występowania raka piersi u kobiet po menopauzie. Pacjentki należy poinstruować, jakie zmiany w piersiach powinny być zgłaszane lekarzowi prowadzącemu lub pielęgniarce (patrz punkt „Rak piersi” poniżej). Należy wykonywać badania, w tym mammografię, zgodnie z obecnie przyjętą praktyką badań przesiewowych, z uwzględnieniem sytuacji klinicznej każdej pacjentki.

Sytuacje wymagające obserwacji

Jeżeli którekolwiek z poniższych zaburzeń występuje, występowało wcześniej i (lub) nasiliło się w czasie ciąży lub poprzedniej terapii hormonalnej, stan zdrowia pacjentki musi być ściśle monitorowany. Należy wziąć pod uwagę, że wymienione zaburzenia mogą wystąpić ponownie lub nasilić się w czasie terapii produktem Fem 7. Dotyczy to zwłaszcza takich chorób, jak:

- mięśniaki gładkie (włókniakomięśniaki macicy) lub endometrioza;
- przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub czynniki ich ryzyka (patrz niżej);
- czynniki ryzyka nowotworu estrogenozależnego, np. rak piersi u krewnych 1-ego stopnia;
- nadciśnienie tętnicze;
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby);
- cukrzyca ze zmianami naczyniowymi lub bez zmian naczyniowych;
- kamica żółciowa;
- migrena lub (silne) bóle głowy;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz niżej);
- padaczka;
- astma;
- otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia któregośkolwiek przeciwwskazania lub w przypadku wystąpienia:

- żółtaczkę lub pogorszenia czynności wątroby;
- znacznego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi;
- migrenowych bólów głowy;
- ciąży.

Hiperplazja endometrium

Podawanie samych estrogenów przez dłuższy czas zwiększa ryzyko rozrostu błony śluzowej macicy i raka endometrium (patrz punkt 4.8). Dodatkowe podawanie progestagenu przez co najmniej 12 dni cyklu kobietom z zachowaną macicą znacznie zmniejsza to ryzyko.

W pierwszych miesiącach terapii mogą wystąpić krwawienia międzymiesiączkowe lub plamienia. Jeżeli objawy te wystąpią po pewnym czasie trwania terapii lub po jej przerwaniu należy zbadać przyczynę tego zaburzenia, przeprowadzając na przykład biopsję endometrium, celem wykluczenia nowotworu złośliwego błony śluzowej trzonu macicy.

Nie zrównoważona stymulacja estrogenowa może prowadzić do przedrakowych lub rakowych przekształceń w resztkowych ogniskach endometriozy. Dlatego, należy rozważyć dodanie progestagenów do terapii zastępczej estrogenami u kobiet po histerektomii z powodu endometriozy, jeśli wiadomo, że u pacjentek tych nadal występują ogniska endometriozy.

Rak piersi

Randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo, badanie WHI (*Women's Health Initiative*) oraz badania epidemiologiczne, w tym badanie MWS (*the Million Women Study*), wykazały zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet przyjmujących przez kilka lat estrogeny, kombinację estrogen-progestagen lub tibolon jako terapię HTZ (patrz punkt 4.8). W przypadku wszystkich HTZ, zwiększone ryzyko staje się wyraźne w ciągu kilku lat stosowania leku i wzrasta proporcjonalnie do czasu trwania HTZ, jednak zmniejsza się do wielkości wyjściowych po kilku (najwyżej 5) latach od momentu zaprzestania stosowania HTZ.

W badaniu MWS, względne ryzyko raka piersi związane ze stosowaniem skoniugowanych estrogenów końskich (CEE) lub estradiolu (E2) było większe po dodaniu progestagenu, sekwencyjnie lub ciągle, i niezależne od rodzaju progestagenu. Nie udowodniono występowania różnic dotyczących ryzyka pomiędzy różnymi drogami podania.

W badaniu WHI, stosowanie terapii ciągłej złożonej skoniugowanymi estrogenami końskimi i octanem medroksyprogesteronu (CEE + MPA) było związane z występowaniem raka piersi o nieco większych rozmiarach i częstszych przerzutach do miejscowych węzłów chłonnych w porównaniu z placebo.

HTZ, a zwłaszcza leczenie zawierające kombinację estrogen-progestagen, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może mieć negatywny wpływ na wykrycie raka piersi w badaniu radiologicznym.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

HTZ jest związana z większym ryzykiem względnym żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne i badania epidemiologiczne wykazały od dwóch do trzech razy większe ryzyko ŻChZZ u pacjentek stosujących HTZ w porównaniu z pacjentkami nie stosującymi HTZ. W przypadku nie stosowania HTZ liczbę przypadków zachorowań na ŻChZZ w ciągu 5 lat szacuje się na około 3 przypadki na 1 000 kobiet w wieku 50-59 lat i 8 przypadków na 1 000 kobiet w wieku 60-69 lat.

Szacuje się, że u zdrowych kobiet stosujących HTZ przez 5 lat, liczba dodatkowych przypadków ŻChZZ w okresie 5 lat wyniesie od 2 do 6 (średnio 4) na 1 000 kobiet w wieku 50-59 lat i od 5 do 15 (średnio 9) na 1 000 kobiet w wieku 60-69 lat.

Wystąpienie ŻChZZ jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż w okresie późniejszym.

Powszechnie uznawane czynniki ryzyka ŻChZZ to występowanie tego typu zaburzeń u pacjentki lub u krewnych, znaczna otyłość (wskaźnik masy ciała $> 30 \text{ kg/m}^2$) oraz toczeń rumieniowaty układowy (SLE). Nie ma zgodności, co do wpływu żyłaków na występowanie ŻChZZ.

Pacjentki, które chorowały na ŻChZZ lub mają skłonności do zakrzepicy żyłnej, narażone są na większe ryzyko ŻChZZ. HTZ może to ryzyko dodatkowo zwiększyć. Jeśli w wywiadzie lekarskim stwierdzono zaburzenia zakrzepowo-zatorowe u pacjentki bądź w rodzinie lub, jeśli stwierdzono nawracające poronienia samoistne, należy określić ich przyczynę, aby wykluczyć skłonności do zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. Do czasu dokładnej oceny predyspozycji do zaburzeń zakrzepowych lub rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego, stosowanie HTZ jest przeciwwskazane. U kobiet już leczonych lekami przeciwzakrzepowymi, należy szczególnie krytycznie ocenić stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ.

Ryzyko ŻChZZ może zwiększać się okresowo w czasie dłuższego unieruchomienia, po dużym urazie lub ciężkiej operacji. Podobnie jak u wszystkich pacjentów po operacji, należy zwrócić szczególną uwagę na profilaktykę ŻChZZ. W przypadku dłuższego unieruchomienia przewidywanego po planowanej operacji, zwłaszcza brzusznej lub ortopedycznej operacji kończyn dolnych, należy rozważyć czasowe przerwanie HTZ cztery do sześciu tygodni wcześniej, o ile jest to możliwe. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż od momentu odzyskania pełnej sprawności ruchowej przez pacjentkę.

W przypadku wystąpienia ŻChZZ po rozpoczęciu hormonalnej terapii zastępczej, stosowanie leku Fem 7 należy przerwać.

Należy poinformować pacjentki o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (np. bolesnego obrzęku nóg, nagłego bólu w klatce piersiowej, duszności).

Choroba niedokrwienna serca

Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne nie dostarczyły dowodów potwierdzających korzystny wpływ terapii ciągłej złożonej skoniugowanymi estrogenami i octanem medroksyprogesteronu (MPA) na układ krążenia. W dwóch dużych badaniach klinicznych (badaniu WHI i HERS, ang. *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) wykazano możliwy wzrost ryzyka zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe w pierwszym roku stosowania i żadnych korzyści. W przypadku innych rodzajów HTZ, istnieją jedynie ograniczone dane z randomizowanych, kontrolowanych badań, dotyczących wpływu tych leków na zachorowalność na choroby sercowo-naczyniowe lub umieralność z ich powodu. Dlatego też nie wiadomo, czy uzyskane wyniki dotyczą także innych rodzajów HTZ.

Udar mózgu

Jedno duże, randomizowane badanie kliniczne (badanie WHI) wykazało, jako wynik drugorzędowy, zwiększone ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu u zdrowych kobiet w czasie stosowania w sposób ciągły złożony skoniugowanych estrogenów i MPA. W przypadku kobiet nie stosujących HTZ szacuje się, że liczba udarów mózgu w ciągu 5 lat wynosi około 3 przypadki na 1 000 kobiet w wieku 50-59 lat i 11 przypadków na 1 000 kobiet w wieku 60-69 lat.

Szacuje się, że w przypadku kobiet stosujących skoniugowane estrogeny i MPA przez 5 lat, liczba dodatkowych przypadków udaru mózgu wyniesie od 0 do 3 (średnio 1) na 1 000 kobiet w wieku 50-59 lat i od 1 do 9 (średnio 4) na 1 000 kobiet w wieku 60-69 lat. Nie wiadomo czy zwiększone ryzyko dotyczy także innych rodzajów HTZ.

Rak jajnika

Niektóre badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe (co najmniej 5-10 letnie) stosowanie HTZ samymi estrogenami u kobiet z usuniętą macicą zwiększa ryzyko zachorowania na raka jajnika. Nie wiadomo, czy długotrwałe stosowanie złożonej HTZ powoduje inne ryzyko niż leczenie, w którym stosowano wyłącznie estrogen.

Inne zaburzenia

- Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów, dlatego też należy uważnie obserwować pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek. Pacjentki z krańcową niewydolnością nerek powinny być uważnie monitorowane, gdyż można spodziewać się zwiększenia stężenia substancji czynnej produktu Fem 7 w krwiobiegu.
- Kobiety z występującą wcześniej hipertrójglicydemią powinny być uważnie obserwowane w trakcie terapii zastępczej estrogenami lub innej hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ zgłaszano rzadkie przypadki, w których znaczne zwiększenie stężenia trójglicerydów w osoczu prowadziło do zapalenia trzustki po zastosowaniu terapii estrogenami.
- Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), co prowadzi do zwiększenia całkowitej ilości tyroksyny w krwiobiegu, które można stwierdzić za pomocą pomiaru stężenia jodu związanego z białkiem (PBI), za pomocą stężenia T4 (poprzez chromatografię kolumnową lub metodą RIA) lub stężenia T3 (metodą RIA). Wychwyt wolnego T3 zostaje zmniejszony, wskazując na zwiększenie stężenia TBG. Stężenia wolnego T4 i wolnego T3 pozostają bez zmian. Może nastąpić zwiększenie stężenia innych białek wiążących osocza, np. globuliny wiążącej kortyzol (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadząc odpowiednio do zwiększonego stężenia kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia wolnych i biologicznie czynnych hormonów pozostają bez zmian. Stężenia innych białek osocza mogą zwiększyć się (angiotensynogen / substrat reniny, alfa-I-antytrypsyna, ceruloplazmina).
- Brak ostatecznych dowodów na poprawę funkcji poznawczych. Istnieją pewne dowody z badania WHI wskazujące na zwiększone ryzyko otępienia u kobiet rozpoczynających terapię ciągłą złożoną CEE i MPA po ukończeniu 65 lat. Nie wiadomo, czy wyniki te odnoszą się również do młodszych kobiet po menopauzie lub kobiet stosujących inne rodzaje HTZ

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji.

Metabolizm estrogenów może ulec nasileniu pod wpływem jednoczesnego stosowania substancji nasilających aktywność enzymów metabolizujących leki (szczególnie enzymów cytochromu P-450) takich, jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) oraz leki przeciwwzakalne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir, choć znane jako silne inhibitory enzymów, wykazują właściwości pobudzające enzymy, gdy stosuje się je jednocześnie z hormonami steroidowymi.

Produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą pobudzać metabolizm estrogenów.

Podczas stosowania systemów transdermalnych nie występuje „efekt pierwszego przejścia” przez wątrobę dlatego też substancje pobudzające enzymy mają mniejszy wpływ na stosowane w ten sposób estrogeny niż na hormony przyjmowane doustnie.

Pod względem klinicznym, zwiększony metabolizm estrogenów może doprowadzić do osłabienia działania tych hormonów i zaburzeń w profilu krwawień z dróg rodnych.

4.6. Cięża i laktacja

Ciąża

Produkt Fem 7 nie jest wskazany do stosowania podczas ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia produktem Fem 7, lek należy natychmiast odstawić.

Wyniki większości dotychczasowych badań epidemiologicznych dotyczących przypadkowej ekspozycji płodu na działanie estrogenów nie wykazały efektów teratogennych ani też fetotoksycznych.

Laktacja

Produkt Fem 7 nie jest wskazany do stosowania w czasie karmienia piersią.

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

Doświadczenia kliniczne w leczeniu estrogenami nie dają podstaw do wyciągnięcia wniosku, że Fem 7 powoduje upośledzenie sprawności psychofizycznej, zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej (> 10%) w badaniach klinicznych podczas leczenia produktem Fem 7 były reakcje w miejscu zastosowania systemu, np. świąd, rumień, wyprysk, pokrzywka, obrzęk i zmiany pigmentacji skóry. Były to najczęściej reakcje łagodne, które zwykle ustępowały po 2-3 dniach po zdjęciu plastra. Działania te zazwyczaj występują u pacjentek stosujących terapię zastępczą estrogenami w postaci plastrów.

W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie zdarzenia niepożądane, uznane za związane z estradiolem i obserwowane w badaniach klinicznych fazy III (> 500 pacjentek) i fazy IV (> 10 000 pacjentek) oraz pochodzące z raportowania zgłoszeń spontanicznych i z piśmiennictwa:

Klasyfikacja układ/ narząd	Czeste działania niepożądane > 1/100 do < 1/10	Niezbyt częste działania niepożądane >1/1 000 do < 1/100	Rzadkie działania niepożądane >1/10 000 do < 1/ 1 000
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie Nadmierna potliwość	
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów Skurcze mięśni	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Parestezje Migrena	
Zaburzenia psychiczne		Niepokój Bezsennaść	

		Depresja	
		Nerwowość	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności	
		Niestrawność	
		Ból brzucha	
		Wymioty	
Zaburzenia naczyniowe		Zaburzenia żyłne	
		Zmiany ciśnienia krwi	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Uczucie dyskomfortu w piersiach	Upławy	
	Ból piersi	Krwawienia międzymiesiączkowe i plamienie	
	Dysplazja włóknisto-torbielowata sutka		
	Tkliwość piersi		
	Powiększenie piersi		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęki	
		Uczucie zmęczenia	
		Ból w klatce piersiowej	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmiany masy ciała	
		Zwiększenie apetytu	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Mięśniaki gładkie macicy

Rak piersi

Zgodnie z wynikami wielu badań epidemiologicznych i jednego randomizowanego badania kontrolowanego placebo, badania WHI (Women's Health Initiative), całkowite ryzyko wystąpienia raka piersi wzrasta wraz z przedłużaniem się HTZ u kobiet stosujących HTZ aktualnie lub w ostatnim czasie.

W przypadku HTZ *opartej wyłącznie na estrogenach*, szacunkowe wartości ryzyka względnego (RW) z ponownej analizy oryginalnych danych pochodzących z 51 badań epidemiologicznych (w których > 80% terapii HTZ były to terapie samym estrogenem) oraz z badania epidemiologicznego Million Women Study (MWS) są podobne i wynoszą odpowiednio 1,35 (95% CI: 1,21 – 1,49) i 1,30 (95% CI: 1,21 – 1,40).

W przypadku HTZ *będących skojarzeniem estrogenu z progestagenem*, w kilku badaniach epidemiologicznych zgłoszono większe ryzyko całkowitego raka piersi niż w przypadku samych estrogenów.

W badaniu MWS donoszono, że w porównaniu z kobietami, które nigdy nie stosowały HTZ, stosowanie różnych rodzajów HTZ będących kombinacją estrogenu i

progestagenu było związane z większym ryzykiem raka piersi (RW = 2,00, 95%CI: 1,88 – 2,12) w porównaniu ze stosowaniem samych estrogenów (RW = 1,30, 95% CI: 1,21 – 1,40) lub tibolonu (RW = 1,45, 95%CI: 1,25 – 1,68).

W badaniu WHI zgłaszano szacunkowe wartości ryzyka wynoszące 1,24 (95%CI: 1,01 – 1,54) po 5,6 latach stosowania HTZ będącej kombinacją estrogenu i progestagenu (CEE + MPA) u wszystkich kobiet stosujących HTZ w porównaniu z placebo.

Poniżej przedstawiono ryzyko bezwzględne obliczone na podstawie badań MWS i WHI:

W badaniu MWS, na podstawie znanej średniej częstości występowania raka piersi w krajach rozwiniętych oszacowano, że:

- ♦ W przypadku kobiet niestosujących HTZ, należy spodziewać się, że rak piersi zostanie rozpoznany u 32 na 1 000 kobiet w wieku od 50 do 64 lat.
- ♦ W przypadku 1 000 kobiet, które stosują HTZ obecnie lub stosowały HTZ w ostatnim czasie, liczba dodatkowych przypadków raka piersi w tym samym okresie wyniesie:
 - Dla kobiet stosujących terapię zastępczą samymi estrogenami
 - pomiędzy 0 i 3 (średnio 1,5) w okresie 5 lat stosowania
 - pomiędzy 3 i 7 (średnio 5) przez 10 lat stosowania.
 - Dla kobiet stosujących HTZ złożoną z estrogenu i progestagenu
 - pomiędzy 5 i 7 (średnio 6) w okresie 5 lat stosowania.
 - pomiędzy 18 i 20 (średnio 19) w okresie 10 lat stosowania.

W badaniu WHI oceniono, że po upływie 5,6 lat obserwacji kobiet w wieku od 50 do 79 lat, HTZ złożona z *estrogenu-progestagenu* (CEE + MPA) spowoduje dodatkowo 8 przypadków inwazyjnego raka piersi na 10 000 kobieto-lat.

Według danych pochodzących z badania klinicznego, szacuje się, że:

- ♦ Na 1 000 kobiet z grupy placebo
- będzie rozpoznane około 16 przypadków inwazyjnego raka piersi w ciągu 5 lat.
- ♦ Na 1 000 kobiet stosujących złożoną HTZ estrogenem i progestagenem (CEE + MPA), liczba dodatkowych przypadków raka piersi wyniesie
 - pomiędzy 0 i 9 (średnio 4) w okresie 5 lat stosowania.

Liczba dodatkowych przypadków raka piersi u kobiet stosujących HTZ jest zasadniczo podobna jak u kobiet rozpoczynających HTZ niezależnie od wieku, w którym rozpoczęły stosowanie leku (wiek w przedziale 45-65 lat) (patrz punkt 4.4)

Rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą, ryzyko hiperplazji i raka endometrium wzrasta w miarę trwania monoterapii estrogenami. Z danych z badań epidemiologicznych wynika, że wśród kobiet nie stosujących HTZ około 5 na 1000 zachoruje na raka trzonu macicy w wieku 50 – 65 lat. W zależności od czasu trwania leczenia i dawki estrogenu, ryzyko raka endometrium wśród kobiet stosujących same estrogeny jest 2 do 12 razy większe w porównaniu z kobietami ich nie stosującymi. Dodatkowe stosowanie progestagenów w terapii estrogenami znacznie zmniejsza to ryzyko.

4.9. Przedawkowanie

Ze względu na sposób podania produktu Fem 7 przedawkowanie estrogenu jest mało prawdopodobne, a działanie można szybko przerwać zdejmując plaster. Objawami przedawkowania są przede wszystkim: tkliwość piersi, obrzęki, nudności i krwawienie z dróg rodnych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Naturalne i półsyntetyczne estrogeny, produkty proste.
Kod ATC: G 03 CA03

Zawarty w produkcie estradiol jest syntetycznym 17 β -estradiolem, identycznym pod względem chemicznym i biologicznym z estradiolem naturalnym. Uzupełnia on braki w wytwarzaniu estrogenów u kobiet po menopauzie oraz łagodzi objawy menopauzy. Estrogeny pobudzają rozrost błony śluzowej trzonu macicy.

Złagodzenie objawów menopauzy uzyskiwano w ciągu kilku pierwszych tygodni stosowania estradiolu.

Profilaktyka osteoporozy

- Niedobór estrogenów w okresie menopauzy jest związany z nasileniem obrotu kostnego i zmniejszeniem masy kostnej. Wpływ estrogenów na mineralną gęstość kości zależy od ich dawki. Działanie ochronne wydaje się być skuteczne tak długo, jak długo trwa leczenie. Po przerwaniu HTZ następuje utrata masy kostnej w podobnym tempie jak u kobiet nie stosujących HTZ.

- Wyniki badania WHI oraz meta-analiza badań wykazuje, że obecnie HTZ, sama lub w skojarzeniu z progestagenem – stosowana głównie przez zdrowe kobiety – zmniejsza ryzyko złamań szyjki kości udowej, złamań kręgow i innych złamań w przebiegu osteoporozy. HTZ może również zapobiegać złamaniom u kobiet z małą gęstością kości i (lub) rozpoznaną osteoporozą, jednak dowody na to działanie są ograniczone.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Podczas stosowania Fem 7 terapeutyczne stężenie estradiolu występuje w ciągu 3 godzin od podania i utrzymuje się przez 7 dni. Po usunięciu plastra stężenie estradiolu powraca do wartości wyjściowej w ciągu 24 godzin.

Podawanie produktu Fem 7 drogą przezskórną pozwala na uniknięcie efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, dzięki czemu estradiol przedostaje się do krwioobiegu w postaci niezmienionej i w ilościach fizjologicznych. Podczas stosowania produktu Fem 7 stężenie estradiolu jest zwiększone i odpowiada wartościom wczesnej i środkowej fazy pęcherzykowej.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności przeprowadzone na zwierzętach nie dostarczyły żadnych danych dotyczących występowania działań niepożądanych innych niż te, jakie już są znane z zastosowania estradiolu u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa przylepna: kopolimer styrenu i izoprenu, estry gliceryny z uwodornionymi kwasami żywicznymi.

Warstwa ochronna zewnętrzna: polietylenu tereftalan (PE).

Warstwa ochronna (do usunięcia): polietylenu tereftalan (PE) pokryty silikonem.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Systemy transdermalne umieszczone pojedynczo w opakowaniu z folii laminowanej papier/PE/Al/kopolimer etylenu, w tekturowym pudełku.

4 systemy transdermalne lub 12 systemów transdermalnych.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Zużyty system transdermalny należy skleić składając na pół (powierzchnią przylepną do wewnątrz). System transdermalny można wyrzucić razem z odpadkami domowymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

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

Pozwolenie nr 7746

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

29.06.1998/21.07.2003/29.07.2005/16.12.2008/18.07.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO