

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprawdzono
pod względem merytorycznym



2009 -06- 2 5

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SYSTEM 50; 3,2 mg, system transdermalny, plaster

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

System transdermalny, plaster System 50 zawiera jako substancję czynną 3,2 mg estradiolu (*Estradiolum*), w postaci estradiolu półwodnego i uwalnia z powierzchni 16 cm² 50 mikrogramów estradiolu w ciągu 24 godzin.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru estrogenów związanego z menopauzą u kobiet po histerektomii.

Zapobieganie osteoporozie u kobiet po menopauzie, u których stwierdza się podwyższone ryzyko złamań w przyszłości oraz nietolerancję lub przeciwwskazanie do stosowania innych produktów leczniczych zalecanych do zapobiegania osteoporozie.

Doświadczenie związane z leczeniem kobiet w wieku ponad 65 lat jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

System transdermalny, plaster System 50 należy stosować dwa razy w tygodniu. Każdy system transdermalny, plaster powinien pozostać przyklejony przez 3-4 dni.

System transdermalny, plaster stosuje się w 3-tygodniowym cyklu, po którym następuje 7-dniowa przerwa w jego stosowaniu. W tym okresie może wystąpić krwawienie z dróg rodnych.

Nieprzerwane leczenie systemem transdermalnym, plasterem System 50 może być wskazane u kobiet po histerektomii lub, u których w okresie przerwy w stosowaniu leku występują ciężkie objawy związane z zespołem niedoboru estrogenów.

U kobiet z zachowaną macicą, aby zapobiec rozrostowi endometrium i rozwojowi raka błony śluzowej macicy, należy dodatkowo stosować progestagen, np. noretysteronu octan.

Zaleca się stosowanie systemu transdermalnego, plastra System 50 w skojarzeniu z odpowiednim progestagenem przez okres co najmniej 10 – 12 dni w cyklu.

U kobiet po histerektomii nie jest zalecane stosowanie terapii skojarzonej z progestagenem, chyba że wcześniej zdiagnozowano u pacjentki endometriozę.

Leczenie należy rozpocząć od jednego systemu transdermalnego, plastra System 50. Dawkę systemu transdermalnego, plastra można dostosowywać w zależności od wystąpienia objawów przedawkowania estrogenu (pojawienia się działań niepożądanych) lub osiągniętego efektu leczniczego. W leczeniu podtrzymującym należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

U kobiet po histerektomii nie należy przekraczać dawki 100 µg estradiolu na dobę.

U kobiet z zachowaną macicą nie należy przekraczać dawki 50 µg estradiolu na dobę, ze względu na profil bezpieczeństwa jednocześnie stosowanego progestagenu. Profil ten nie został ustalony dla sytuacji, w których progestagen stosowany jest łącznie z przezskórnie podawanym estradiolem w dawce większej niż 50 µg na dobę.

Istniejące dane nie pozwalają na właściwy dobór dawek leku u chorych z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek.

W leczeniu objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku.

Hormonalna Terapia Zastępcza (HTZ) powinna być kontynuowana tylko tak długo, jak długo korzyści płynące ze złagodzenia ciężkich objawów przewyższają ryzyko wynikające ze stosowania HTZ.

U wszystkich kobiet z zachowaną macicą zaleca się stosowanie progestagenu:

- przez ostatnie 10-14 dni miesiąca kalendarzowego podczas nieprzerwanego stosowania systemu transdermalnego, plastra SYSTEM 50;

lub

- przez ostatnie 10-12 dni 21-dniowego cyklu stosowania systemu transdermalnego, plastra System 50.

W przypadkach wcześniejszego rozpoznania endometriozy, można rozważyć dodanie progestagenu do produktu System 50, a także u kobiet po histerektomii.

Po rozpoczęciu stosowania progestagenu zwykle występuje krwawienie z dróg rodnych.

Pominięcie dawki leku zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia lub plamienia śródcyklicznego.

Dzieci

Systemu transdermalnego, plastra System 50 nie należy stosować u dzieci.

Kobiety w podeszłym wieku

Brak wystarczających danych pozwalających na stosowanie systemu transdermalnego, plastra System 50 u kobiet powyżej 65 roku życia.

Sposób stosowania

System transdermalny, plaster System 50 powinien być przyklejony na czystą, suchą, zdrową i nieuszkodzoną skórę tułowia, poniżej talii. Kremy, toniki lub pudry mogą wpływać na klejące właściwości systemu transdermalnego, plastra. Systemu transdermalnego, plastra System 50 nie wolno stosować na piersiach lub w ich okolicy. Kolejne systemy transdermalne powinny być przyklejane w innym obszarze skóry, pomiędzy kolejnym założeniem systemu transdermalnego, plastra w danym miejscu musi upłynąć okres co najmniej jednego tygodnia.

System transdermalny, plaster należy zastosować natychmiast po otwarciu saszetki. Po otwarciu saszetki zawierającej system transdermalny, plaster należy zdjąć jedną część folii zabezpieczającej. Odsłoniętą część klejącą należy nałożyć na skórę i przycisnąć w kierunku od krawędzi do środka. Należy przy tym unikać zagięcia systemu transdermalnego, plastra. Następnie należy zdjąć drugą część folii zabezpieczającej i przycisnąć dłonią do skóry, ponownie unikając jej zagięcia, oraz przycisnąć dłonią system transdermalny, plaster do skóry, ogrzewając go do temperatury ciała, w której przyklepność

systemu transdermalnego, plastra jest najlepsza. Podczas przyklejania systemu transdermalnego, plastra pacjentka nie powinna bezpośrednio dotykać palcami warstwy przylepnej plastra.

W przypadku odklejenia się systemu transdermalnego, plastra należy natychmiast założyć nowy. Należy jednak zachować dotychczasowy termin zmiany systemu transdermalnego, plastra na nowy.

Nie ma potrzeby zdejmowania systemu transdermalnego, plastra podczas kąpieli lub pod prysznicem. Zaleca się jednak zdejmować system transdermalny, plaster przed wejściem do sauny, a po wyjściu z niej założyć natychmiast nowy system transdermalny, plaster.

W celu usunięcia produktu System 50, należy odkleić od skóry krawędź systemu transdermalnego, plastra i delikatnie ciągnąć, aż do zdjęcia całego systemu transdermalnego, plastra ze skóry (patrz punkt 6.6). Pozostałości kleju na skórze po odklejeniu systemu transdermalnego, plastra można usunąć wodą z mydłem lub zetrzeć palcami.

4.3 Przeciwwskazania

- Znana nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Rak piersi rozpoznany, podejrzewany lub w wywiadzie.
- Złośliwy nowotwór estrogenozależny (np. rak endometrium) rozpoznany lub podejrzewany.
- Nieleczona hiperplazja endometrium.
- Przebyta idiopatyczna lub aktualna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Czynna lub ostatnio przebyta choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic (np. dusznica bolesna, zawał serca).
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych.
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, do czasu gdy wyniki prób czynnościowych wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych.
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów postmenopauzalnych HTZ należy stosować jedynie wtedy, gdy objawy te wpływają niekorzystnie na jakość życia. Przez cały okres terapii, co najmniej raz w roku, należy dokonywać starannej oceny ryzyka i korzyści, a HTZ można kontynuować dopóki korzyści przeważają nad ryzykiem.

Badania lekarskie i obserwacja

Przed rozpoczęciem lub ponownym wprowadzeniem HTZ należy zebrać pełny wywiad lekarski, w tym rodzinny. Badanie przedmiotowe (także miednicy mniejszej i piersi) powinno uwzględniać zebrany wywiad oraz przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące stosowania preparatu.

Podczas leczenia zalecane są okresowe badania kontrolne o częstotliwości i charakterze dostosowanym do konkretnej pacjentki. Pacjentki powinny zostać poinformowane o konieczności powiadomienia lekarza lub pielęgniarki o zmianach dostrzeżonych w obrębie piersi (patrz niżej- „Rak piersi”). Należy przeprowadzać badania diagnostyczne, w tym regularne badania piersi i (lub) mammografię, zgodnie z aktualnie przyjętą praktyką badań przesiewowych, z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb klinicznych.

Stany wymagające nadzoru

Pacjentka wymaga ścisłego nadzoru, jeśli którykolwiek z niżej wymienionych stanów występuje obecnie lub występował w przeszłości i (lub) uległ pogorszeniu w trakcie ciąży lub poprzedniej terapii hormonalnej. Należy mieć na uwadze fakt, że choroby te mogą nawrócić lub zaostrzyć się podczas leczenia systemem transdermalnym, plastrem SYSTEM 50, może dojść do nawrotów lub zaostrzeń poniższych stanów:

- mięśniaki macicy lub endometrioza
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie lub obecność czynników ryzyka tych zaburzeń (patrz dalej)
- czynniki ryzyka dla nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia
- nadciśnienie tętnicze
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez takich powikłań
- kamica żółciowa
- migrena lub (silne) bóle głowy
- toczeń rumieniowaty układowy
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz dalej)
- padaczka
- astma
- otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego zaprzestania leczenia:

Leczenie powinno być przerywane w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań oraz w następujących sytuacjach:

- żółtaczką lub pogorszenie czynności wątroby
- znaczny wzrost ciśnienia tętniczego
- nowy rzut bólów głowy typu migrenowego
- ciąża.

Hiperplazja endometrium

Ryzyko hiperplazji i raka endometrium zwiększa się przy podawaniu przez dłuższy czas samych estrogenów (patrz punkt 4.8). Dodawanie progestagenu, przez co najmniej 12 dni w każdym cyklu, u kobiet z zachowaną macicą, zmniejsza to ryzyko w sposób istotny.

W czasie pierwszych miesięcy leczenia mogą wystąpić krwawienia i plamienia w trakcie cyklu. Jeśli krwawienia lub plamienia wystąpią po pewnym czasie od rozpoczęcia leczenia, lub jeśli utrzymują się mimo odstawienia leku, należy zbadać jego przyczynę, w razie potrzeby łącznie z biopsją endometrium, w celu wykluczenia nowotworu złośliwego endometrium.

Bezpieczeństwo stosowania doustnej dawki estradiolu > 2 mg, skoniugowanych końskich estrogenów > 1,25 mg oraz systemów transdermalnych > 50 µg/dobę, po dodaniu progestagenu nie zostało zbadane.

Nie zrównoważona progestagenem stymulacja estrogenowa może prowadzić do przednowotworowej lub nowotworowej transformacji w przetrwałych ogniskach endometriozy. Dlatego w przypadku kobiet, które były poddane histerektomii z powodu endometriozy, szczególnie, jeżeli wiadomo, że pozostały ogniska endometriozy, należy do estrogenowej terapii zastępczej dodać progestagen.

Rak piersi

Randomizowane, kontrolowane placebo, Badanie WHI (Women's Health Initiative) oraz badania epidemiologiczne, w tym Badanie MWS (Million Women Study) wykazały zwiększenie ryzyka raka piersi u kobiet przyjmujących w ramach HTZ estrogeny, skojarzenie estrogen-progestagen lub tibolon przez kilka lat (patrz punkt 4.8).

W przypadku każdej terapii HTZ ryzyko uwidacznia się po kilku latach stosowania i zwiększa się wraz z długością czasu przyjmowania leku; w ciągu kilku (najwyżej pięciu) lat od zaprzestania terapii ryzyko zmniejsza się jednak do poziomu występującego u kobiet niestosujących takiej terapii.

W badaniu MWS stwierdzono, że względne ryzyko wystąpienia raka piersi przy podawaniu skoniugowanych estrogenów końskich (CEE) lub estradiolu (E2) wzrasta, jeśli dodatkowo wprowadza się (w sposób sekwencyjny lub ciągły) progestagen- niezależnie od jego typu. Brak jest dowodów na to, że sposób podawania leku może wpływać na poziom ryzyka.

W badaniu WHI ustalono, że podawanie w sposób ciągły, złożony skoniugowanych estrogenów końskich i octanu medroksyprogesteronu (CEE + MPA) wiązało się z nieco większymi rozmiarami raków piersi i częstszymi ich przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, niż w przypadku placebo.

HTZ, a zwłaszcza leczenie skojarzone estrogen-progestagen, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych piersi, co może wpływać niekorzystnie na możliwość radiologicznej diagnozy raka piersi.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

HTZ jest związane z podwyższonym względnym ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich i(lub) zatorowości płucnej.

W jednym randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym oraz w badaniach epidemiologicznych stwierdzono 2-3-krotny wzrost ryzyka wśród kobiet, przyjmujących hormonalną terapię zastępczą w porównaniu do grupy kobiet, które jej nie stosowały.

Szacuje się, że liczba przypadków ŻChZZ pojawiających się w okresie 5 lat u osób nie otrzymujących HTZ wynosi około 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz 8 na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Oszacowano, że u kobiet zdrowych, które stosują hormonalną terapię zastępczą przez okres 5 lat, liczba dodatkowych przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wynosi od 2 do 6 (najprawdopodobniej 4) na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz od 5 do 15 przypadków (najprawdopodobniej 9) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Prawdopodobieństwo wystąpienia ŻChZZ jest większe w pierwszym roku stosowania hormonalnej terapii zastępczej niż w latach następnych.

Do ogólnie uznanych czynników ryzyka ŻChZZ należą obciążający wywiad osobisty lub rodzinny, znaczna otyłość (wskaźnik masy ciała $>30 \text{ kg/m}^2$) oraz toczeń rumieniowaty układowy (SLE). Nie ma zgodnej opinii, co do ewentualnej roli żyłaków podudzi w żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej.

U pacjentek z żyłną chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie lub rozpoznaną skłonnością do zakrzepicy występuje zwiększone ryzyko żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. W przypadku ustalenia w wywiadzie osobistym, bądź rodzinnym, zaburzeń zakrzepowo-zatorowych żył lub powtarzających się poronień samoistnych należy przeprowadzić badania diagnostyczne w celu wykluczenia skłonności do zakrzepicy. Stosowanie HTZ u takich pacjentek uznaje się za przeciwwskazane do momentu szczegółowej oceny objawów zaburzeń zakrzepowych lub rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego. Przed rozpoczęciem HTZ u kobiet przyjmujących leki przeciwzakrzepowe należy starannie rozważyć stosunek ryzyka i korzyści z terapii.

Ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej może być okresowo zwiększone przy długotrwałym unieruchomieniu, po rozległym urazie lub po rozległym zabiegu operacyjnym. Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentek w okresie pooperacyjnym, należy zwrócić szczególną uwagę na profilaktykę występującej pooperacyjnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W przypadku, gdy planowane jest długotrwałe unieruchomienie po leczeniu operacyjnym, szczególnie w odniesieniu do zabiegów w obrębie jamy brzusznej lub w zakresie ortopedii kończyn dolnych, należy rozważyć przejściowe odstawienie HTZ w okresie 4 do 6 tygodni przed zabiegiem. Leczenie można wznowiać dopiero wówczas, gdy kobieta odzyska pełną aktywność ruchową.

W razie wystąpienia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych po rozpoczęciu HTZ należy przerwać stosowanie systemu transdermalnego, plastra System 50. Należy poinformować pacjentkę o konieczności

natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w razie wystąpienia objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba niedokrwienna serca

W randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych nie udowodniono występowania korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy związanego z terapią ciągłą złożoną koniugowanymi estrogenami i octanem medroksyprogesteronu.

Dwa duże badania kliniczne (badanie WHI i HERS [Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study]) wskazują na możliwe zwiększenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych w pierwszym roku terapii, oraz brak ogólnych korzyści. Dla innych produktów stosowanych w HTZ istnieją bardzo ograniczone dane z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dotyczących ich wpływu na liczbę zachorowań i śmiertelność. Dlatego nie jest pewne czy wspomniane wyniki dotyczą również innych produktów stosowanych w HTZ.

Rak jajnika

W niektórych badaniach epidemiologicznych przy długotrwałym (co najmniej 5 do 10 lat) stosowaniu hormonalnej terapii zastępczej, obejmującej wyłącznie estrogeny, u kobiet po histerektomii stwierdzano zwiększenie ryzyka rozwoju raka jajnika. Nie wiadomo, czy to zwiększone ryzyko dotyczy również innych produktów stosowanych w HTZ.

Udar mózgu

W jednym dużym randomizowanym badaniu klinicznym (WHI) stwierdzono, jako dodatkowy punkt końcowy, zwiększenie ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu wśród zdrowych kobiet w czasie ciągłego, skojarzonego przyjmowania estrogenów skoniugowanych i octanu medroksyprogesteronu. W grupie kobiet, które nie stosują hormonalnej terapii zastępczej, liczbę przypadków udaru mózgu w okresie 5 lat szacuje się na około 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz około 11 na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Szacuje się, że w odniesieniu do kobiet, które przyjmują skoniugowane estrogeny i octan medroksyprogesteronu przez okres 5 lat, liczba dodatkowych przypadków zachorowań wyniesie od 0 do 3 (najprawdopodobniej jeden) na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz od 1 do 9 (najprawdopodobniej cztery) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Nie wiadomo, czy zwiększone ryzyko dotyczy także innych leków stosowanych w hormonalnej terapii zastępczej.

Inne stany

Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów w organizmie, dlatego pacjentki z niewydolnością serca i nerek powinny być pod ścisłą obserwacją.

Pacjentki z krańcową niewydolnością nerek powinny być dokładnie obserwowane, ponieważ można oczekiwać, że taki stan spowoduje zwiększenie stężenia substancji czynnej, systemu transdermalnego, plastra System 50, krążącej w organizmie.

Pacjentki z wcześniej występującą hipertrójglicydemią we krwi powinny być poddane ścisłej obserwacji w trakcie HTZ, ponieważ przy terapii estrogenowej u kobiet w takim stanie, obserwowano rzadkie przypadki znacznego zwiększenia stężenia trójglicerydów, prowadzące do zapalenia trzustki.

Estrogeny zwiększają stężenia globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), prowadząc do zwiększenia ogólnego stężenia krążących hormonów tarczycy, ocenianych na podstawie pomiarów poziomu jodu związanego z białkami (PBI), stężenia T4 (metoda kolumnowa lub radioimmunologiczna RIA) oraz stężenie T3 (badanie RIA). Zmniejszone jest wiązanie T3 przez żywicę, co odzwierciedla zwiększone stężenie TBG. Stężenia wolnych hormonów T4 i T3 pozostają niezmiennione. Mogą występować zwiększone stężenia innych białek wiążących w osoczu, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), co prowadzi odpowiednio do wzrostu stężenia krążących we krwi kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia wolnych lub biologicznie aktywnych hormonów pozostają niezmiennione. Stężenie innych białek osocza mogą również ulec zwiększeniu (substrat angiotensynogenu/ reniny, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina).

Brak jest dowodów pozwalających na sformułowanie wniosku o wpływie na poprawę funkcji poznawczych. Istnieją dane, pochodzące z badania WHI, na temat większego ryzyka prawdopodobnego ośpienia u kobiet rozpoczynających leczenie ciągłe, złożone CEE i MPA w wieku powyżej 65 lat. Brak jest danych wskazujących, że spostrzeżenie to dotyczy również młodszych kobiet po menopauzie, bądź do innych produktów HTZ.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów (i progestagenów) może ulec nasileniu na skutek równoczesnego stosowania substancji pobudzających działanie enzymów metabolizujących leki, w szczególności enzymów cytochromu P450, takich jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) oraz leki przeciwiinfekcyjne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir są znanymi silnymi inhibitorami izoenzymów cytochromu P450, jednak przy jednoczesnym stosowaniu z hormonami steroidowymi mają właściwości pobudzające te enzymy. Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów (i progestagenów).

Przy podawaniu przezskórnym unika się efektu pierwszego przejścia przez wątrobę i przez to induktory enzymów mają być może mniejszy wpływ na estrogeny stosowane transdermalnie, niż na hormony podawane doustnie.

Klinicznie wzmożony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do słabszego ich działania i zmian charakteru krwawień z macicy.

4.6 Cięża i laktacja

Cięża

System transdermalny, plaster System 50 jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży. Jeśli podczas stosowania produktu okaże się, że pacjentka jest w ciąży, produkt należy natychmiast odstawić. Wyniki większości dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych, nad przypadkową ekspozycją płodu na preparaty estrogenów i progestagenów, nie wykazują działania teratogennego lub fetotoksycznego.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu System 50 jest przeciwwskazane w czasie karmienia piersią.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Informacje o działaniach niepożądanych uzyskano w dwóch badaniach klinicznych, w których porównano działanie systemu transdermalnego, plastra System 50 z placebo. Spośród 104 kobiet w każdej grupie, połowę (z zachowaną macicą) obserwowano przez okres trzech miesięcy, a połowę (po histerektomii) obserwowano przez okres 24 miesięcy. W grupie kobiet, które przyjmowały system transdermalny, plaster System 50,

18% spośród kobiet obserwowanych przez trzy miesiące oraz 29% spośród kobiet obserwowanych przez 24 miesiące zgłaszało co najmniej jedno działanie niepożądane.

W poniższej tabeli podano wszystkie działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych, systemu transdermalnego, plastra System 50.

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane w badaniach klinicznych | |
|--|--|---|
| | Częstość występowania | |
| | Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) | Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Kandydoza narządów płciowych | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Rak piersi | |
| Zaburzenia naczyniowe | | Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zwiększenie masy ciała, ból uogólniony i zlokalizowany, rumień i podrażnienie w miejscu stosowania, obrzęki. | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Krwawienie z dróg rodnych | |

Należy się spodziewać zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem estrogenów (np. bólu piersi) przy zwiększeniu dawki estrogenu w postaci plastra przezskórnego.

Należy spodziewać się także, że rodzaj, częstość i nasilenie działań niepożądanych występujących przy stosowaniu systemu transdermalnego, plastra System 50 łącznie z progestagenem przez kobiety zachowaną macicą, będą różne, w zależności od rodzaju i dawki progestagenu, stosowanego w skojarzeniu z produktem System 50.

Rak piersi

Zgodnie z wynikami licznych badań epidemiologicznych oraz jednego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego – Women’s Health Initiative (WHI) – ogólne ryzyko wystąpienia raka piersi wzrasta wraz z wydłużeniem czasu stosowania HTZ u kobiet aktualnie lub ostatnio leczonych.

Dla jednoskładnikowej- estrogenowej HTZ względne ryzyko, oceniane w oparciu o powtórny analizę danych oryginalnych uzyskanych z 51 badań epidemiologicznych (w których $>80\%$ HTZ obejmowało wyłącznie estrogen) oraz w oparciu o badanie epidemiologiczne Million Women Study (MWS), było zbliżone i wynosiło odpowiednio 1,35 (95% CI 1,21-1,49) oraz 1,30 (95%CI 1,21-1,40).

W przypadku skojarzonej terapii estrogenowo-progestagenowej, w szeregu badań epidemiologicznych wykazano wyższe ogólne ryzyko raka piersi niż ryzyko raka piersi w przypadku terapii estrogenowej.

Badanie MWS wykazało, że w porównaniu z kobietami, które nigdy nie otrzymały HTZ, stosowanie różnych rodzajów skojarzonej terapii estrogenowo-progestagenowej było związane z wyższym ryzykiem wystąpienia 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 tibolonu (RR=1,45; 95%CI 1,25-1,68).

Badanie WHI wykazało, że po 5-6 latach stosowania skojarzonej terapii estrogenowo-progestagenowej (CEE + MPA) poziom ryzyka wynosił 1,24 (95%CI 1,01-1,54) u wszystkich pacjentek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Ryzyko bezwzględne obliczone w badaniach MWS i WHI przedstawione poniżej:

Na podstawie badania MWS wyliczono, w oparciu o znaną średnią częstość występowania raka piersi w krajach rozwiniętych, że:

- Wśród kobiet nie stosujących HTZ, u około 32 kobiet na 1000 w wieku 50-64 lat zostanie rozpoznany rak piersi
- Na 1000 kobiet stosujących aktualnie lub w przeszłości HTZ, liczba dodatkowych przypadków w odpowiadającym okresie czasu wyniesie:
 - Wśród kobiet stosujących jednoskładnikową, estrogenową terapię zastępczą:
 - od 0 do 3 (szacunek optymalny = 1,5), przy 5-letnim okresie stosowania,
 - od 3 do 7 (szacunek optymalny = 5), przy 10-letnim okresie stosowania;
 - Wśród kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogenowo-progestagenową:
 - od 5 do 7 (szacunek optymalny = 6) przy 5-letnim okresie stosowania,
 - od 18 do 20 (szacunek optymalny = 19) przy 10-letnim okresie stosowania.

Na podstawie badania WHI obliczono, że u kobiet w wieku 50-79 lat, kontrolowanych po 5-6 latach w związku ze skojarzoną terapią estrogenowo-progestagenową (CEE + MPA) występuje 8 dodatkowych przypadków inwazyjnego raka piersi na 10 000 osobo-lat.

Zgodnie z obliczeniami w oparciu o dane z badania WHI, szacuje się, że:

- Na 1000 kobiet w grupie placebo;
 - W ciągu 5 lat zostanie zdiagnozowanych około 16 przypadków inwazyjnego raka piersi
- Na 1000 kobiet stosujących skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ (CEE + MPA), liczba dodatkowych przypadków raka piersi wyniesie:
 - od 0 do 9 (szacunek optymalny = 4) przy 5-letnim okresie stosowania.

Liczba dodatkowych przypadków raka piersi wśród kobiet stosujących HTZ jest zbliżona do liczby przypadków u kobiet rozpoczynających terapię HTZ, bez względu na wiek, w jakim podejmują terapię (w wieku od 45 do 65 lat) (patrz punkt 4.4).

Rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko hiperplazji błony śluzowej trzonu macicy oraz raka endometrium wzrasta wraz z czasem trwania stosowania samych estrogenów. Zgodnie z danymi pochodzącymi z badań epidemiologicznych, szacunek optymalny ryzyka raka endometrium wynosi 5 przypadków, na każde 1000 kobiet w wieku 50-65 lat, nie stosujących HTZ. W zależności od czasu trwania terapii i wielkości dawki estrogenów, ryzyko wystąpienia raka endometrium u kobiet przyjmujących same estrogeny wzrasta 2 do 12 krotnie w porównaniu z kobietami niestosującymi HTZ. Dodanie progestagenu do terapii estrogenowej znacząco zmniejsza to ryzyko.

Inne działania niepożądane wykazane w związku z leczeniem estrogenem/progestagenem to:

- łagodne i złośliwe estrogenozależne nowotwory, np. rak błony śluzowej macicy;
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tj. zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej lub miednicy oraz zatorowość płucna jest częstsza wśród kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą niż u kobiet, które jej nie stosują. Dla uzyskania szerszych informacji zob. punkt 4.3 Przeciwwskazania i 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania;
- zawał mięśnia sercowego i udar mózgu;
- choroby pęcherza moczowego;

- zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyniowa;
- ryzyko demencji (zob. punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Objawami przedawkowania mogą być: ból lub nadmierna wrażliwość piersi, nudności, krwawienia śródcykliczne, kurcze brzucha oraz wzdęcia brzucha. Usunięcie plastra powoduje ustąpienie objawów przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: estrogeny naturalne i półsyntetyczne, estradiol.
Kod ATC: G03 CA03.

Substancja czynna – syntetyczny 17 β -estradiol – jest chemicznie i biologicznie identyczny z ludzkim endogennym estradiolem ludzkim. Zastępuje wytwarzanie estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzy. Estrogeny zapobiegają utracie masy kostnej po menopauzie lub po wycięciu jajników.

U kobiet po menopauzie system transdermalny, plaster System 50 zwiększa stężenie estradiolu do wartości występujących we wczesnej fazie folikularnej, zmniejszając w rezultacie uderzenia gorąca, poprawiając wskaźnik objawów menopauzalnych Kuppermana oraz zmieniając korzystnie obraz cytologii pochwy.

Estrogenowa terapia zastępcza jest jedną najskuteczniejszych metod terapeutycznych zapobiegających osteoporozie u kobiet. Wykazano, że dzięki zastosowaniu tej metody następuje obniżenie resorpcji kości oraz zahamowanie lub zatrzymanie utraty masy kostnej u kobiet po menopauzie. Mechanizm działania estrogeny jest podobny do innych czynników zapobiegających resorpcji: następuje zmniejszenie resorpcji kości oraz wypełnienie przestrzeni remodelowania. Dzięki temu gęstość mineralna kości wzrasta od 5% do 10%.

Wyniki badań klinicznych

- Regularne krwawienia w trakcie terapii występują u 95% kobiet stosujących system transdermalny, plaster SYSTEM Sequi. W dwu trzecich cykli występuje tylko jedno krwawienie trwające średnio pięć dni (u 25% 3,8 doby, u 75% 6,5 doby). W przypadku pojawienia się wtórnych krwawień są one krótsze, trwają średnio 1,5 dnia
- U większości kobiet po menopauzie estrogenowa terapia zastępcza skutecznie rekompensuje zmniejszenie wytwarzania estradiolu. Wykazano, że przezskórne podanie estradiolu w dawce 50 μ g na dobę jest skuteczne w leczeniu objawów menopauzy i zapobiega pomenopauzalnej utracie masy kostnej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Estradiol jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, podlega intensywnym przemianom metabolicznym w nabłonku jelit i podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

Podanie przezskórne estradiolu jest wystarczające do wywołania efektów ogólnoustrojowych.

Estradiol ulega dystrybucji do wielu tkanek. W surowicy jest wiązany przez albuminę (około 60-65%) i globulinę przenoszącą hormony płciowe (około 35-45%). Frakcje białek transportujących w surowicy nie ulegają zmianom po przezskórnym podaniu estradiolu.

Estradiol jest szybko eliminowany z krążenia.

Estradiol jest głównie metabolizowany do posiadającego słabsze działanie farmakologiczne estronu i jego pochodnych sprzężonych. Estradiol, estron i siarczan estronu mogą ulegać wzajemnym przemianom i są wydalane z moczem w postaci glukoronidów oraz siarczanów. Przemiany metaboliczne estradiolu w skórze zachodzą w niewielkim stopniu.

W badaniu proporcjonalności stężenia do dawki po podaniu pojedynczym, w którym system transdermalny, plaster System 50 podawano kobietom w wieku pomenopauzalnym, stężenia estradiolu we krwi zwiększały się szybko od wartości ok. 3 pg/ml przed podaniem, do średnich stężeń ponad 20 pg/ml po 4 godz. od zastosowania leku w postaci systemu transdermalnego, plastra. Stężenia estradiolu w surowicy krwi po zastosowaniu systemu transdermalnego, plastra System 50 były wprost proporcjonalne do powierzchni plastra przezskórnego. Po zastosowaniu produktu System 50 średnie stężenie estradiolu w surowicy, przekraczające stężenie wyjściowe o 44 pg/ml, utrzymywało się w okresie stosowania systemu transdermalnego, plastra. Średni okres półtrwania estradiolu w surowicy po zdjęciu systemu transdermalnego, plastra wynosił od 5 do 11 godzin, co wskazuje na magazynowanie w skórze. W okresie stosowania leku średni stosunek stężeń estradiolu do estronu w surowicy krwi zwiększał się od $\leq 0,1$ przed leczeniem do 0,93 po okresie stosowania systemu transdermalnego, plastra. Stężenia estradiolu i estronu szybko powracały do wartości sprzed leczenia w ciągu 24 godzin po usunięciu systemu transdermalnego, plastra.

W przeciwieństwie do preparatów doustnych, w czasie stosowania systemu transdermalnego, plastra System 50 stosunek stężeń estradiolu do estronu utrzymuje się w zakresie wartości fizjologicznych poniżej 2, podobnym do występującego u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Estradiol jest hormonem występującym naturalnie u ludzi i zwierząt.

Etynyloestradiol (EE) jest szeroko stosowanym estrogenem syntetycznym, bardzo podobnym do estradiolu pod względem działania estrogenowego, ale o większej sile działania i dlatego potencjalnie bardziej toksycznym od estradiolu.

Badania toksyczności ostrej EE przeprowadzono na myszach, szczurach i psach. Wyznaczone wartości LD_{50} u szczurów wyniosły 5,3 g/kg mc. u samców oraz 3,2 g/kg mc. u samic.

U psów, po podaniu dawek jednorazowych do 5,0 g/kg mc. nie stwierdzono przypadków śmiertelnych. Dawki te są odpowiednio od 50 000 do 78 000 razy większe od dawek stosowanych u ludzi.

W badaniach toksyczności przewlekłej oraz działania rakotwórczego przeprowadzonych na gryzoniach stwierdzono nasilenie działań farmakologicznych.

W badaniach toksyczności przewlekłej istotne znaczenie mają różnice pomiędzy poszczególnymi gatunkami związane z regulacją hormonalną. Dlatego przy ekstrapolacji wyników badań na zwierzętach na ludzi należy dokładnie rozważyć różnice gatunkowe.

Estradiol nie powodował aberracji chromosomowych w komórkach szpiku kostnego u myszy, którym *in vivo* podawano ten hormon.

W DNA pochodzącym z nerek chomików, którym podawano hormon, stwierdzono obecność nieprawidłowych nukleotydów.

W komórkach ludzkich *in vitro* estradiol indukował tworzenie mikrojąder, lecz nie wywoływał aneuploidii, nie indukował aberracji chromosomów, ani wymiany chromatyd siostrzanych. W komórkach gryzoni powodował aneuploidię oraz nieplanową syntezę DNA, ale nie wykazywał działania mutagennego i nie pobudzał pękania łańcuchów DNA, ani wymiany chromatyd siostrzanych.

W wielu badaniach stwierdzono działanie embriotoksyczne estronu u szczurów i myszy oraz zależne od dawki zmniejszenie płodności u szczurów. Działania te są wyraźnie związane z działaniem hormonalnym.

Badania toksykologiczne systemu transdermalnego, plastra System 50 obejmowały ocenę działania drażniącego na skórę królików po podaniu wielokrotnym oraz działania uczulającego na świnkach morskich.

Stwierdzono, że plastry posiadają działanie drażniące, na co wpływa także estradiol. Wiadomo jednakże, że badania na królikach wskazują znacznie częściej na podrażnienia skóry niż to w rzeczywistości występuje u ludzi.

Uczuleniowe testy skórne wykazały, że System 50 nie ma działania alergizującego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa adhezyjna

Absorbent-guma

Folia z poliestru

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na możliwość zmiany właściwości przyklepnych preparatu System 50, w miejscu przyklejenia plastra nie należy stosować kremów, toników lub pudrów.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

6 lub 8 sztuk

System transdermalny, plaster w saszetce (kopolimer akrylowy/Al/polietylen/papier) w tekturowym pudełku.

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

Systemy transdermalne należy złożyć klejem do środka i usunąć ze śmieciami. Nie wolno spłukiwać w toalecie. Zużyte systemy transdermalne przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci. (patrz punkt 4.2).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

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

R/1692

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

28.03.1994/ 24.05.1999/ 23.05.2005

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