

Decyzja MZ z dnia 12.12.2008 r.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SYSTEM SEQUI: System 50; 3,2 mg
System Conti; 3,2 mg +11,2 mg, system transdermalny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Produkt System Sequi składa się z 4 systemów transdermalnych System 50 oraz 4 systemów transdermalnych System Conti.

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

System Conti zawiera jako substancje czynne 3,2 mg estradiolu (*Estradiolum*), w postaci estradiolu półwodnego oraz 11,2 mg noretysteronu octanu (*Norethisteroni acetas*) i uwalnia z powierzchni 16 cm² 50 mikrogramów estradiolu w ciągu 24 godzin oraz 170 mikrogramów noretysteronu octanu w ciągu 24 godzin.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru estrogenów związanych z menopauzą.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

System transdermalny System Sequi jest ciągłą sekwencyjną hormonalną terapią zastępczą.

Systemy transdermalne System 50 Systemi Conti powinny być stosowane sekwencyjnie, oddzielnie w następującej kolejności: kolejno 4 systemy transdermalne System 50, następnie kolejno 4 systemy transdermalne System Conti. Cykl zmiany systemów transdermalnych należy powtarzać bez przerw.

Systemy transdermalne należy przyklejać dwa razy w tygodniu na skórę tułowia poniżej talii, zmieniając je co 3 lub 4 dni.

Nieprzestrzeganie opisanej kolejności stosowania systemów transdermalnych System 50 lub System Conti, pomyłkowe stosowanie jednego systemu transdermalnego przez okres dłuższy niż 4 dni lub pozostawienie przez jakikolwiek okres bez przyklejonego systemu transdermalnego (pominięcie dawki produktu), zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia nieregularnych krwawień, krwawień śródcyklicznych lub plamień.

Decyzja MZ z dnia 12.12.2008 r.

Systemy transdermalne należy stosować w odpowiedniej kolejności zapewniającej regularne krwawienie z odstawienia. Krwawienie wystąpi u większości pacjentek, po rozpoczęciu stosowania plastra z progestagenem.

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

W celu rozpoczęcia i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, przez jak najkrótszy okres czasu (patrz również punkt 4.4)

Brak jest wystarczających danych dotyczących dawkowania u pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek.

Dzieci

Systemu transdermalnego System Sequi nie należy stosować u dzieci.

Kobiety w podeszłym wieku

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

Sposób stosowania

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

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

Podczas przyklejania systemu transdermalnego pacjentka nie powinna bezpośrednio dotykać palcami warstwy przylepnej systemu transdermalnego.

W przypadku odklejenia się systemu transdermalnego należy jak najszybciej założyć nowy system transdermalny odpowiednio System 50 lub System Conti. Należy jednak zachować dotychczasowy termin zmiany systemu transdermalnego na nowy.

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

W celu usunięcia produktu System Sequi pacjentka powinna odkleić krawędź systemu transdermalnego i ciągnąc delikatnie odkleić go od skóry (patrz pkt. 6.6.).

Pozostałości kleju na skórze po odklejeniu systemu transdermalnego 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 produktu.

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 SYSTEM Sequi, 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.

Decyzja MZ z dnia 12.12.2008 r.

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.

Rak piersi

Randomizowane, kontrolowane placebo, Badanie WHI (Women's Health Initiative) oraz badania epidemiologiczne, w tym Badanie MWS (Milion 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 względным 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.

Decyzja MZ z dnia 12.12.2008 r.

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 żylną 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 wznawiać dopiero wówczas, gdy kobieta odzyska pełną aktywność ruchową.

W razie wystąpienia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych po rozpoczęciu HTZ należy przerwać stosowanie systemu transdermalnego System Sequi. 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 skoniugowanymi 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

Decyzja MZ z dnia 12.12.2008 r.

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 czynnych, systemu transdermalnego System Sequi, krążących 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 osocza, 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 otepienia u kobiet rozpoczynających leczenie ciągle, 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 przeciwniekcyjne (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.

Decyzja MZ z dnia 12.12.2008 r.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

System transdermalny System Sequi 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 Sequi 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 uzyskane z trwających rok dwóch badań klinicznych obejmujących grupę 240 kobiet wskazują, że działania niepożądane, których związek ze stosowaniem systemu transdermalnego System Sequi jest co najmniej prawdopodobny, występują u połowy leczonych kobiet w okresie roku. Najczęstszym działaniem niepożądanym, występującym u około 13% pacjentek, było podrażnienie skóry w miejscu przyklejenia systemu transdermalnego, którego przebieg nie był na tyle ciężki, by powodować konieczność odstawienia preparatu. Ból piersi zanotowano u około 12% kobiet stosujących System Sequi.

W poniższej tabeli podano wszystkie działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych, których związek z przyjmowaniem systemu transdermalnego SYSTEM Sequi uznano za co najmniej możliwy.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane w badaniach klinicznych			
	Częstość występowania			
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zaburzenia układu nerwowego			Parestezje, osłabienie czucia-hypoestezja	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, ból brzucha, wzdęcia i kurcze brzucha, ból żołądka,		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Podrażnienie skóry, ból piersi		Wysypka, rumień, świąd, hirsutyzm i trądzik	Kontaktowe zapalenie skóry, przemijająca pozapalna pigmentacja i wysypka
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów		

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza pochwy		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Rak piersi, gruczolako-włókniaki piersi, torbiele gruczoł u sutkowego, włókniako-mięśniaki macicy	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	Nasilenie przebiegu zespołu Raynaud'a	Zakrzepy i zatory, żylna choroba zatorowo-zakrzepowa, np. zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej lub miednicy, zatorowość płucna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie nadmiernego zmęczenia zawroty głowy ból głowy obrzęk i zwiększenie masy ciała	Trudności z koncentracją, chwiejność emocjonalna, zmiany libido, uczucie rozdrażnienia, bezsenna	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, zastój żółci,	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Krwawienie z dróg rodnych, bolesne miesiączkowanie i zespół napięcia przedmiesiączkowego		
Zaburzenia psychiczne		Depresja,	Napady paniki	

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).

Decyzja MZ z dnia 12.12.2008 r.

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 otrzymywały 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;

Decyzja MZ z dnia 12.12.2008 r.

- 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: nudności, krwawienia śródcykliczne, tkliwość piersi, kurcze brzucha oraz wzdęcia brzucha. Wymienione objawy przemijają po usunięciu plastra.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego. Progestageny i estrogeny stosowane metodą sekwencyjną.

Kod ATC: G03 FB 05

Estradiol

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 System Sequi 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.

Noretysteronu octan

Ponieważ estrogeny pobudzają wzrost endometrium, stosowane w monoterapii zwiększają ryzyko hiperplazji i raka endometrium. Dodanie progestagenu znacznie zmniejsza ryzyko estrogenozależnego rozrostu endometrium u kobiet z zachowaną macicą.

Noretysteronu octan zawarty w systemie transdermalnym System Conti jest bardzo szybko hydrolizowany do noretysteronu, syntetycznej pochodnej 19-nortestosteronu posiadającej grupę metylową w pozycji 13 pierścienia gonanu, o silnym działaniu progestagennym.

Jednoczesna terapia 17 β -estradiolem i noretysteronu octanem skutecznie leczy niedobory hormonalne związane z menopauzą.

Wyniki badań klinicznych

- Regularne krwawienia w trakcie terapii występują u 95% kobiet stosujących system transdermalny 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 przeskórne podanie estradiolu w dawce 50 μ g na dobę jest skuteczne w leczeniu objawów menopauzy i zapobiega pomenopauzalnej utracie masy kostnej.

Decyzja MZ z dnia 12.12.2008 r.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Estradiol

Estradiol jest łatwo wchłaniany z przewodu pokarmowego i intensywnie metabolizowany w błonie śluzowej jelita i podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

Estradiol jest rozlegle dystrybuowany w tkankach organizmu. Estradiol wiąże się we krwi z albuminami (około 60 do 65%) i z globuliną wiążącą hormony płciowe (około 35 do 45%). Po przezskórnym podaniu estradiolu, jego frakcje związane z białkami pozostają w stanie niezmienionym. Estradiol jest szybko wydalany z krążenia ogólnoustrojowego.

Estradiol jest metabolizowany głównie z estronu i jego związków sprzężonych.

Estradiol, estron i siarczan estronu są wzajemnie przekształcane i wydalone z moczem jako glukuronidy i siarczany.

W skórze estradiol jest metabolizowany jedynie w nieznacznym stopniu.

W badaniu oceniającym stężenie estradiolu we krwi po jednorazowym i wielokrotnym podaniu kobietom po menopauzie systemu transdermalnego System Conti stężenie estradiolu we krwi bardzo szybko zwiększyło się powyżej stężenia wyjściowego, wynoszącego około 5 pg/ml. Po czterech godzinach od przyklejenia systemu transdermalnego stężenie estradiolu we krwi wynosiło około 19 pg/ml. Średnie maksymalne stężenie estradiolu wynoszące około 41 pg/ml powyżej stężenia wyjściowego obserwowano w 23 godzinie po podaniu. Zwiększone stężenie estradiolu we krwi utrzymywało się przez 3,5 doby. Po odklejeniu systemu transdermalnego średnie stężenie estradiolu we krwi bardzo szybko (w ciągu 24 godzin) wróciło do wartości wyjściowych.

Średni okres półtrwania estradiolu we krwi po odklejeniu systemu transdermalnego wynosił 6,6 godziny, wskazując na magazynowanie w skórze. Wielokrotne przyklejanie systemu transdermalnego System Conti powodowało niewielką kumulację estradiolu lub jej brak w krążeniu ustrojowym. Podwyższenie stężenia krążącego estradiolu wystąpiło po przyklejeniu systemu transdermalnego System 50. W wyniku podania obu systemów transdermalnych zanotowano podwyższenie stężenia estradiolu do poziomu charakterystycznego dla kobiet w okresie przed menopauzą.

Przed rozpoczęciem leczenia, średni stosunek stężenia estradiolu do estronu we krwi (E_2/E_1) u kobiet po menopauzie był mniejszy niż 0,3. Podczas leczenia systemem transdermalnym System Conti średni stosunek stężenia estradiolu do estronu we krwi (E_2/E_1) bardzo szybko wzrósł i utrzymywał się na stałym fizjologicznym poziomie wynoszącym około 1. Średni stosunek E_2/E_1 powrócił do wartości wyjściowych w ciągu 24 godzin po odklejeniu systemu transdermalnego. Średni stosunek E_2/E_1 wynoszący około 1 utrzymywał się przez cały 3,5 dniowy okres po przyklejeniu systemu transdermalnego System 50.

Noretysteronu octan

Noretysteronu octan jest bardzo szybko hydrolizowany do czynnego progestagenu, noretysteronu. Po przyjęciu doustnym noretysteron podlega wyraźnemu metabolizmowi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę, co zmniejsza jego dostępność biologiczną. Przezskórne wchłonięcie noretysteronu octanu utrzymuje go na stałym, zapewniającym skuteczność działania, stężeniu w krążeniu ustrojowym.

Noretysteron jest rozlegle dystrybuowany do tkanek organizmu i wiąże się z albuminami (około 61%) i globuliną wiążącą hormony płciowe (około 36%). Po doustnym podaniu okres półtrwania wynosi od 6 do 12 godzin i nie ulega zmianie podczas długotrwałego leczenia. Noretysteron metabolizowany jest głównie w wątrobie przez redukcję α,β -nienasyconego ugrupowania ketonowego w pierścieniu A cząsteczki. Głównym metabolitem spośród 4 możliwych stereoisomerycznych tetrahydrosteroidów jest 5β -, 3α hydroksypochodna. Wymienione związki chemiczne są wydalone głównie z moczem i kałem po sprzęgnięciu, jako siarczany i glukuronidy.

W badaniu oceniającym stężenie noretysteronu we krwi po jednorazowym i wielokrotnym podaniu stężenie noretysteronu we krwi wzrosło w ciągu godziny po przyklejeniu systemu transdermalnego System Conti do średniego stężenia w stanie równowagi wynoszącego około 199

Decyzja MZ z dnia 12.12.2008 r.

pg/ml. Po wielokrotnym podaniu średnie stężenia noretysteronu we krwi w stanie równowagi utrzymywały się w zakresie od około 141 do 224 pg/ml przez cały 3,5 dobowy okres, w którym system transdermalny był przyklejony. Średnie stężenia bardzo szybko (w ciągu 24 godzin od odklejenia plastra) zmniejszyły się do wartości równych granicy oznaczalności. Okres półtrwania w osoczu wynoszący około 15 godzin po odklejeniu systemu transdermalnego wskazuje na magazynowanie w skórze. Tak jak to występuje po przezskórnym podaniu większości leków, po wielokrotnym przyklejaniu systemu transdermalnego zaobserwowano jedynie przemijające i ograniczone zwiększenie stężenia noretysteronu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Estradiol i noretysteronu octan, przez wiele lat stosowane są w praktyce klinicznej na całym świecie, są przedmiotem monografii w wielu znaczących farmakopeach, mają ugruntowane zastosowanie w medycynie, odznaczają się uznaną skutecznością i akceptowanym poziomem bezpieczeństwa.

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 LD₅₀ u szczurów wyniosły 5,3 g/kg m.c. u samców oraz na 3,2 g/kg m.c. u samic. U psów, po podaniu dawek jednorazowych do 5,0 g/kg m.c. nie stwierdzono przypadków śmiertelnych. Dawki te są odpowiednio od 50 000 do 78 000 razy większe od dawek stosowanych u kobiet.

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 podawano ten hormon *in vivo*. W DNA pochodzącym z nerek chomików, którym podawano hormon, stwierdzono obecność nieprawidłowych nukleotydów. W komórkach ludzkich estradiol indukował *in vitro* 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.

Octan noretysteronu jest bardzo szybko hydrolizowany do czynnego progestagenu, noretysteronu (NET). Badania toksyczności ostrej NET nie wykazały objawów toksyczności po wielokrotnym krótkookresowym oraz przewlekłym podawaniu NET myszom (1,5 roku), psom (7 lat), małpom (10 lat), wyniki wykazały typowe efekty działania hormonalnego.

W badaniach toksyczności przed- i pourodzeniowej u szczurów obserwowano zahamowanie wzrostu u pokolenia F₁. U królików i szczurów otrzymujących dawki od 1,4 do 3,5 mg/kg, wykazano działanie embriotoksyczne, lecz nie obserwowano istotnych efektów teratogennych.

Przeprowadzono badania toksyczności po podaniu pojedynczym oraz wielokrotnym krótkookresowym skojarzenia w różnych proporcjach NET i EE na myszach, szczurach i psach. Wyznaczona dawka LD₅₀ była bardzo duża (rzędu g/kg m.c.), co wskazuje na bardzo małą toksyczność.

W badaniach toksyczności wielokrotnej krótkookresowej przeprowadzonych na szczurach (14 dni) w dawkach 250-krotnie większych od dawek stosowanych u ludzi nie zaobserwowano uszkodzeń mogących być następstwem działania badanego związku, z wyjątkiem niewielkiego rozrostu błony śluzowej macicy przy stosowaniu największych badanych dawek. Inne badania toksyczności po podaniu wielokrotnym krótkookresowym u szczurów (przez okres 30 dni) i psów (8 dni) wykazały brak objawów świadczących o toksyczności wynikającej z podania leku.

Decyzja MZ z dnia 12.12.2008 r.

Badania toksyczności przewlekłej z zastosowaniem różnych gatunków zwierząt (szczur-2 lata, mysz-1,5 roku, samica psa-7 lat, samica małpy-10 lat) wykazały typowe, spotęgowane efekty farmakologicznego działania hormonów steroidowych.

Badania dodatkowe, obejmujące tolerancję miejscową u królików oraz badania właściwości uczulających u świnek morskich wykazały łagodne, miejscowe podrażnienie skóry, choć uważa się, że wyniki uzyskane na królikach wyrażają znacznie większe ryzyko podrażnienia skóry, niż wykazują dane uzyskane u człowieka.

W modelu badawczym z zastosowaniem świnki morskiej system transdermalny System Conti wykazywał słabe właściwości uczulające.

Badania kliniczne obejmujące stosowanie przezskórnych systemów terapeutycznych przez okres dłuższy niż jeden rok nie wykazały klinicznie istotnych właściwości uczulających u człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa adhezyjna: kopolimer akrylowy, guma guar.

Warstwa ochronna (warstwa zabezpieczająca zewnętrzną): poliester.

Warstwa zabezpieczająca (do usunięcia): polietylenotereftalan.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na możliwość zmiany właściwość przyklepnych systemu transdermalnego System Sequi, w miejscu przyklejenia plastra nie należy stosować kremów, toników lub pudrów.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

8 sztuk

System transdermalny w zamkniętej saszetce (kopolimer akrylowy/Al/polietylen/papier) w tekturowym dwukomorowym 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 splukiwać 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

Decyzja MZ z dnia 12.12.2008 r.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4448

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

7.10.1999

02.11.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.12.2008 r.