

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ESTRADOT 37,5; 0,585 mg; 37,5 µg/24 h; system transdermalny

ESTRADOT 50; 0,78 mg; 50 µg/24 h; system transdermalny

ESTRADOT 75; 1,17 mg; 75 µg/24 h; system transdermalny

ESTRADOT 100; 1,56 mg; 100 µg/24 h; system transdermalny

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

System transdermalny o powierzchni 3,75 cm<sup>2</sup> zawiera 0,585 mg estradiolu (*Estradiolum*) o nominalnej szybkości uwalniania *in vivo*: 37,5 µg estradiolu na dobę.

System transdermalny o powierzchni 5 cm<sup>2</sup> zawiera 0,78 mg estradiolu (*Estradiolum*) o nominalnej szybkości uwalniania *in vivo*: 50 µg estradiolu na dobę.

System transdermalny o powierzchni 7,5 cm<sup>2</sup> zawiera 1,17 mg estradiolu (*Estradiolum*) o nominalnej szybkości uwalniania *in vivo*: 75 µg estradiolu na dobę.

System transdermalny o powierzchni 10 cm<sup>2</sup> zawiera 1,56 mg estradiolu (*Estradiolum*) o nominalnej szybkości uwalniania *in vivo*: 100 µg estradiolu na dobę.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Hormonalna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie (naturalnej lub wywołanej chirurgicznie).
- Profilaktyka osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości, a które nie tolerują lub dla których przeciwwskazane są inne leki stosowane w profilaktyce osteoporozy.

Doświadczenie w leczeniu kobiet po 65 roku życia jest ograniczone. Patrz także punkt 4.4.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku*

We wszystkich wskazaniach stosuje się najmniejszą skuteczną dawkę.

Hormonalną terapię zastępczą (HTZ), w tym podawanie samych estrogenów lub podawanie estrogenów i progestagenu w leczeniu skojarzonym, należy stosować, dopóki w każdym indywidualnym przypadku korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko.

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

tygodniowa przerwa w leczeniu.

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

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

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

Leczenie należy rozpocząć od zastosowania najmniejszej dawki. W zależności od reakcji na leczenie, dawkę produktu leczniczego należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjentki. Jeśli po trzech miesiącach stosowania złagodzenie objawów niedoboru estrogenów jest niewystarczające, dawkę estradiolu można zwiększyć. W razie wystąpienia objawów przedawkowania (np. tkliwość piersi), dawkę należy zmniejszyć. W terapii podtrzymującej należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku.

### **Sposób użycia**

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

**Systemu transdermalnego ESTRADOT nie wolno naklejać na skórę piersi.**

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

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

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

### **Szczególne populacje pacjentów**

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby*

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentek z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

Wszystkie produkty estrogenowe są przeciwwskazane u pacjentek z ostrą chorobą wątroby lub chorobą wątroby w wywiadzie, jeżeli wyniki testów wątrobowych nie powróciły do normy (patrz punkt 4.3).

*Dzieci i młodzież*

Produktu leczniczego ESTRADOT nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Rozpoznany nowotwór piersi, nowotwór piersi w wywiadzie lub podejrzenie tej choroby,

- Rozpoznanie lub podejrzenie zależnych od estrogenów nowotworów złośliwych, w tym rak endometrium,
- Niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych,
- Nieleczony rozrost endometrium,
- Idiopatyczna, podawana w wywiadzie lub aktualnie występująca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna),
- Obecne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego),
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, jeżeli wyniki testów wątrobowych nie powróciły do normy,
- Porfiria,
- Rozpoznanie lub podejrzenie ciąży,
- Karmienie piersią.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

**Hormonalną terapię zastępczą (HTZ) można rozpocząć tylko w przypadku występowania objawów menopauzy niekorzystnie wpływających na jakość życia pacjentki. Przynajmniej raz w roku należy przeprowadzić dokładną ocenę ryzyka i korzyści wynikających ze stosowania HTZ i leczenie kontynuować tak długo, jak korzyści przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem.**

##### **Badanie lekarskie/obserwacja**

Przed rozpoczęciem lub ponownym wdrożeniem HTZ należy przeprowadzić pełny wywiad lekarski, w tym rodzinny. Badanie przedmiotowe (włącznie z badaniem ginekologicznym i badaniem piersi) powinno być przeprowadzane i obejmować dane uzyskane z wywiadu oraz uwzględniać treść punktu 4.3

Przeciwwskazania i punktu 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. W trakcie leczenia zaleca się przeprowadzenie okresowych badań kontrolnych, których częstotliwość i charakter powinny być dostosowywane indywidualnie.

##### **Stany, które wymagają obserwacji**

Pacjentkę należy poddać starannej obserwacji w razie obecności wymienionych poniżej stanów obecnie lub w przeszłości i (lub) zaostrzenia ich w ciąży, lub w trakcie poprzedniego leczenia hormonalnego. Należy uwzględnić fakt, że mogą one nawracać lub nasilać się w trakcie stosowania produktu leczniczego ESTRADOT. Chodzi tu szczególnie o następujące stany:

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

**Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia:**

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

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

### **Rozrost endometrium**

Ryzyko rozrostu i raka endometrium ulega zwiększeniu, gdy estrogeny stosuje się w monoterapii przez dłuższe okresy czasu (zobacz punkt 4.8). Aby zmniejszyć to ryzyko, jednak bez jego całkowitego wyeliminowania, konieczne jest kojarzenie terapii estrogenowej ze stosowaniem progestagenu, przez co najmniej 12 dni cyklu u kobiet z zachowaną macicą.

W pierwszych miesiącach leczenia może dojść do krwawienia lub plamienia w środku cyklu. Gdy tego typu objawy wystąpią po pewnym czasie od rozpoczęcia terapii lub będą się utrzymywać po jej zakończeniu, należy przeprowadzić badania ukierunkowane na wykrycie ich przyczyny. Do badań tych może należeć biopsja endometrium w celu wykluczenia nowotworu złośliwego endometrium.

Stymulacja wyłącznie estrogenami może doprowadzić do transformacji przedrakowej lub złośliwej w resztkowych ogniskach endometriozy. Dlatego zaleca się dodatkowo podawanie progestagenów u kobiet, które przebyły histerektomię z powodu endometriozy i u których istnieją resztkowe ogniska endometriozy.

We wszystkich przypadkach niezdiagnozowanego przewlekłego krwawienia z dróg rodnych lub plamienia, należy wykonać odpowiednie badania diagnostyczne, w tym pobranie próbki endometrium, w celu wykluczenia wszelkich anomalii i ponownej oceny zasadności leczenia.

### **Nowotwór piersi**

Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z użyciem placebo – Inicjatywa na rzecz Zdrowia Kobiet (ang. Women's Health Initiative study, WHI) oraz badania epidemiologiczne, w tym Million Women Study (MWS), wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu piersi u pacjentek stosujących estrogeny, estrogeny z progestagenami lub tibolon jako HTZ, przez okres kilku lat. We wszystkich rodzajach HTZ wzrost ryzyka staje się widoczny w ciągu kilku lat stosowania oraz wzrasta wraz z czasem stosowania terapii, ale powraca do normy w ciągu kilku lat (najdalej pięciu) po zaprzestaniu leczenia.

W badaniu MWS względne ryzyko wystąpienia nowotworu piersi związane ze stosowaniem skoniugowanych estrogenów końskich (CEE) lub estradiolu (E2), było wyższe w przypadku podania progestagenu, niezależnie od typu progestagenu oraz sposobu jego dawkowania, sekwencyjnego bądź ciągłego. Droga podania nie miała wpływu na wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu piersi.

W badaniu WHI stosowanie skoniugowanych estrogenów końskich i octanu medroksyprogesteronu (CEE+MPA) w sposób ciągły złożony, związane było z niewielkim zwiększeniem się rozmiarów nowotworów piersi oraz częstszymi przerzutami do lokalnych węzłów chłonnych, w porównaniu do placebo. Hormonalna terapia zastępcza, a w szczególności złożona estrogenowo-progestagenowa, zwiększa radiologiczną gęstość obrazów mammograficznych, co może utrudniać radiologiczne wykrywanie nowotworu piersi.

Pacjentki należy poinformować o tym, że wszelkie zmiany w obrębie piersi powinny zgłaszać lekarzowi lub pielęgniarkę. Badania dodatkowe, w tym mammografię, należy przeprowadzać zgodnie z aktualnie przyjętymi metodami wykonywania badań przesiewowych i powinny być dostosowane do potrzeb klinicznych danej pacjentki.

## **Nowotwór jajnika**

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu jajnika, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków, u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów.

Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia nowotworu jajnika (patrz punkt 4.8).

## **Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)**

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

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

Ocenia się, że w przypadku osób nie stosujących HTZ liczba przypadków zakrzepicy żyłnej, które wystąpią w ciągu pięciu lat wynosi około 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat i 8 na tysiąc u kobiet w wieku 60-69 lat. Ocenia się, że u zdrowych kobiet, które stosują terapię HTZ przez 5 lat, liczba dodatkowych przypadków zakrzepicy żyłnej wyniosłaby 2 do 6 (szacunkowo - 4) na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz pomiędzy 5 a 15 (szacunkowo - 9) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Wystąpienie przypadków zakrzepicy żyłnej jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ, niż w latach późniejszych.

Powszechnie uznane czynniki ryzyka wystąpienia ŻChZZ obejmują: występowanie tej choroby w wywiadzie pacjentki lub jej rodziny (występowanie ŻChZZ u krewnych w linii prostej, w relatywnie młodym wieku może wskazywać skłonności genetyczne), otyłość (wskaźnik masy ciała WMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), toczeń rumieniowaty układowy (SLE). Ryzyko występowania ŻChZZ wzrasta również z wiekiem. Badacze nie są zgodni, co do roli żyłaków w występowaniu ŻChZZ.

Pacjentki z ŻChZZ podaną w wywiadzie lub ze skłonnością do zakrzepicy żył mają większe ryzyko wystąpienia ŻChZZ, a HTZ może to ryzyko zwiększyć. Epizody zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie osobistym lub silne skłonności do takich zaburzeń pojawiające się w rodzinie, a także występowanie u pacjentki nawracających poronień samoistnych są podstawą aby przeprowadzić badania wykluczające predyspozycje do zakrzepów. Do czasu potwierdzenia istnienia czynników ryzyka wystąpienia zakrzepicy lub rozpoczęcia terapii lekami przeciwzakrzepowymi stosowanie HTZ jest przeciwwskazane. U kobiet stosujących leki przeciwzakrzepowe należy dokładnie rozważyć, czy ryzyko związane ze stosowaniem HTZ nie przewyższa oczekiwanych korzyści.

Ryzyko ŻChZZ może być przemijająco zwiększone w przypadku dłuższych okresów unieruchomienia, ciężkich urazów, bądź większych zabiegów chirurgicznych. Jak w przypadku wszystkich pacjentów poddanych operacji należy zwrócić baczność uwagę na profilaktykę wystąpienia ŻChZZ po zabiegach chirurgicznych. W przypadku dłuższego unieruchomienia pacjentki w związku z planowaną operacją, w szczególności w obrębie jamy brzusznej lub operacji ortopedycznej kończyn dolnych, należy rozważyć przerwanie HTZ na 4 do 6 tygodni wcześniej, jeśli to tylko możliwe. Nie należy rozpoczynać leczenia zanim pacjentka nie osiągnie pełnej aktywności ruchowej.

Jeśli po rozpoczęciu terapii produktem leczniczym ESTRADOT rozwinie się ŻChZZ, leczenie należy natychmiast przerwać.

Pacjentki należy poinformować, że jeśli stwierdzą u siebie wystąpienie ewentualnych objawów zakrzepicy (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność), powinny bezzwłocznie zgłosić się do lekarza.

## **Choroba niedokrwienna serca**

Wyniki randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych nie wykazały istnienia korzyści sercowo-naczyniowych w przypadku ciągłego złożonego stosowania skoniugowanych estrogenów końskich i medroksyprogesteronu (MPA). Dwa szeroko zakrojone badania kliniczne (Women's Health Initiative and Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych w pierwszym roku terapii oraz nie wykazano korzyści ogólnej. Dla pozostałych produktów stosowanych w HTZ, istnieją jedynie ograniczone dane pochodzące z randomizowanych badań klinicznych dotyczących wpływu na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nie można, zatem jednoznacznie stwierdzić, że wyniki tych badań odnoszą się również do innych produktów stosowanych w HTZ.

### **Udar mózgu**

W jednym, przeprowadzonym na dużą skalę, randomizowanym badaniu klinicznym (badanie WHI) stwierdzono, jako drugorzędowy punkt końcowy, zwiększone ryzyko wystąpienia udaru mózgu u kobiet leczonych w sposób ciągły złożony skoniugowanymi estrogenami i MPA.

Ocenia się, że w przypadku kobiet nie stosujących HTZ liczba przypadków udaru mózgu, które wystąpią w ciągu pięciu lat wynosi około 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat i 11 na tysiąc u kobiet w wieku 60-69 lat. Ocenia się, że u kobiet, które stosują terapię skoniugowanymi estrogenami i MPA przez 5 lat, liczba dodatkowych przypadków wyniesie pomiędzy 0 a 3 (szacunkowo 1) na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz pomiędzy 1 a 9 (szacunkowo 4) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Brak danych potwierdzających wzrost ryzyka w odniesieniu do pozostałych produktów stosowanych w HTZ.

### **Ciężkie reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy**

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznych/rzekomoanafilaktycznych występujących na różnych etapach leczenia estradiolem i wymagających nagłej pomocy medycznej. Reakcje te obejmowały skórę (pokrzywka, świąd, obrzęk twarzy, gardła, warg, języka, skóry i obrzęk okostnej oczodołu) i układ oddechowy (zaburzenia oddychania) lub układ pokarmowy (ból brzucha, wymioty).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki obrzęku naczynioruchowego z zajęciem oczu/powiek, twarzy, krtani, gardła, języka i kończyn (dłoni, nóg, kostek i palców rąk), przebiegającego z pokrzywką lub bez i wymagającego interwencji medycznej. Jeśli obrzęk naczynioruchowy obejmuje język, głośnię lub krtani, może dojść do niedrożności dróg oddechowych. Pacjentki, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy po leczeniu estradiolem nie powinny ponownie stosować produktu leczniczego ESTRADOT.

Estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego, zwłaszcza u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

### **Otępienie**

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu WHIMS (the Women's Health Initiative Memory Study), będącym badaniem dodatkowym do badania klinicznego WHI, u kobiet w wieku 65 lat i starszych (średni wiek: 71 lat) leczonych doustnymi preparatami CEE i MPA przez średnio 4 lata zgłaszano dwukrotny wzrost ryzyka rozwoju prawdopodobnego otępienia. Bezwzględny wzrost ryzyka prawdopodobnego otępienia wyniósł 23 dodatkowe przypadki na 10 000 osobo-lat (45 w por. z 22) wśród kobiet przyjmujących CEE/MPA, a ryzyko względne wyniosło 2,05.

W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z użyciem samego estrogenu, będącym badaniem dodatkowym (WHIMS) do badania klinicznego WHI, bezwzględny wzrost ryzyka prawdopodobnego otępienia po średnim okresie obserwacji wynoszącym 5,2 lata wyniósł 12 dodatkowych przypadków na 10 000 osobo-lat (37 w por. z 25) wśród kobiet przyjmujących CEE, a ryzyko względne wyniosło 1,49 nie osiągając znamienności statystycznej ( $p = 0,18$ ) w porównaniu z placebo.

Ponieważ oba te badania dodatkowe przeprowadzono u kobiet w wieku od 65 do 79 lat, nie wiadomo, czy uzyskane wyniki odnoszą się również do młodszych kobiet po menopauzie.

W przypadku produktów przezskórnych zawierających sam estrogen lub estrogen w skojarzeniu z progestagenem, nie przeprowadzono dotychczas dużych, randomizowanych badań klinicznych oceniających ryzyko rozwoju prawdopodobnego otępienia w związku ze stosowaniem HTZ. Dlatego brak jest danych

potwierdzających tezę, że częstość występowania prawdopodobnego otępienia zmienia się po zastosowaniu produktu ESTRADOT.

### **Inne stany**

- Stosowanie estrogenów może prowadzić do zatrzymania płynów w związku, z czym pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek należy starannie obserwować. Staranną obserwację należy zastosować także u pacjentek z krańcową niewydolnością nerek, gdyż należy spodziewać się zwiększenia stężenia substancji czynnej produktu leczniczego ESTRADOT.
- Kobiety z wcześniej istniejącą hipertójglicerydemią muszą być dokładnie obserwowane w trakcie estrogenowej terapii zastępczej lub hormonalnej terapii zastępczej, gdyż stwierdzono rzadkie przypadki znacznego zwiększenia stężenia trójglicerydów w osoczu, prowadzące do zapalenia trzustki podczas estrogenowej terapii u kobiet z tym zaburzeniem.
- Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (ang. TBG), co prowadzi do zwiększenia stężenia całkowitej ilości tyroksyny krążącej, mierzonej poprzez obliczenie stężenia jodu związanego z białkami (ang. PBI), stężeniem T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) lub T3 (metodą radioimmunologiczną). Dochodzi do spadku wychwytu T3 na żywicy, co jest konsekwencją zwiększonego stężenia TBG. Nie stwierdza się zmian stężenia wolnej T4 i T3. Może dochodzić do zwiększenia stężenia w osoczu innych białek wiążących, tj. globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. SHBG), co prowadzi odpowiednio do zwiększenia stężenia krążących kortykosteroidów i hormonów płciowych. Nie stwierdza się zmian stężenia hormonów w postaci niezwiązanej lub biologicznie czynnej. Może dochodzić do zwiększenia stężenia innych białek w osoczu (angiotensynogenu/substratu reniny, alfa-1-antytrypsyny, ceruloplazminy).
- U pacjentek wymagających stosowania terapii zastępczej hormonami tarczycy i przyjmujących jednocześnie estrogeny należy regularnie kontrolować czynność tarczycy, aby upewnić się, że stężenia hormonów tarczycy pozostają w dopuszczalnych granicach wartości.
- Brak ostatecznych dowodów potwierdzających poprawę funkcji poznawczych. Istnieją pewne dowody, pochodzące z badania WHI, na temat zwiększonego ryzyka wystąpienia otępienia u kobiet, które rozpoczęły stosowanie ciągłej terapii skojarzonej lub HTZ samymi estrogenami po 65 roku życia. Nie jest wiadome, czy powyższe wyniki odnoszą się także do młodszych kobiet lub innych produktów stosowanych w HTZ.
- Mimo, iż dotychczasowe obserwacje sugerują, że estrogeny, w tym estradiol podawany przezskórnie, nie mają wpływu na metabolizm węglowodanów, do czasu uzyskania dalszych informacji należy monitorować pacjentki z cukrzycą podczas rozpoczynania leczenia.

### **Osteoporoza**

Przy rozpoczynaniu HTZ w celu zapobiegania osteoporozie, należy bardzo dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dla pacjentki. Jeśli ryzyko przewyższa oczekiwane korzyści, należy rozważyć ewentualne alternatywne sposoby leczenia. Zaleca się okresowe oceny celowości dalszego leczenia.

### **Uczulenie kontaktowe**

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

Należy poinformować pacjentki, że ESTRADOT nie jest produktem leczniczym antykoncepcyjnym ani też nie powoduje przywrócenia płodności.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów i progestagenów może zostać nasilony w przypadku równoczesnego stosowania substancji, które są znane jako aktywatory enzymów uczestniczących w metabolizmie leku, zwłaszcza enzymów cytochromu P-450 – takich jak leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital), meprobamat, fenylobutazon oraz leki przeciwwzakazne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Estradiol jest metabolizowany głównie przez CYP3A4; dlatego jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A4 takich jak ketokonazol, erytromycyna lub rytonawir może spowodować zwiększenie pola AUC estradiolu o około 50%.

Należy zachować ostrożność, jeśli pacjentka otrzymuje inhibitory proteazy (np. rytonawir, telaprewir i nelfinawir), o których wiadomo, że są silnymi inhibitorami enzymów cytochromu P-450, ale kiedy są stosowane równocześnie z hormonami steroidowymi wykazują właściwości indukujące.

Produkty lecznicze roślinne zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą nasilać metabolizm estrogenów (i progestagenów).

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

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

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę lub laktację

##### Ciąża

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

##### Karmienie piersią

Produkt leczniczy ESTRADOT nie jest wskazany w okresie karmienia piersią.

##### Płodność

Nie dotyczy.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ESTRADOT nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Informacje odnośnie działań niepożądanych pochodzące z różnych źródeł, włączając badania kliniczne i obserwacje prowadzone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy, działania niepożądane zostały pogrupowane ze względu na częstość występowania, najczęściej występujące na początku. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); w tym pojedyncze przypadki i częstość nieznaną.

	<i>Bardzo często</i> ( $\geq 1/10$ )	<i>Często</i> ( $\geq 1/100$ do	<i>Niezbyt często</i> ( $\geq 1/1\ 000$ do	<i>Rzadko</i> ( $\geq 1/10\ 000$	<i>Bardzo rzadko</i>	<i>Częstość nieznaną*</i>
--	---	------------------------------------	---	-------------------------------------	----------------------	---------------------------



		<1/10)	<1/100)	do <1/1 000)	(<1/10 000)	(niemożliwa do oszacowania na podstawie dostępnych danych)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Nowotwór piersi			
Zaburzenia układu immunologicznego						Reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		Depresja				Nerwowość, chwiejność emocjonalna
Zaburzenia układu nerwowego		Migrena, ból głowy, zawroty głowy				
Zaburzenia naczyniowe						Zator żylny, nadciśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, ból brzucha, wzdęcia	Wymioty			Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						Kamica żółciowa, odbiegające od normy wyniki testów wątroby,
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Łysienie, hirsutyzm			Obrzęk naczynioruchowy, rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy, uogólniona wysypka, uogólniony świąd skóry, pokrzywka, kontaktowe zapalenie skóry, ostuda
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						Ból pleców, ból kończyn
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Tkliwość piersi	Zaburzenia menstruacyjne (zmiany rytmu krwawienia z pochwy, nietypowe	Mięśniak macicy, drożdżycza narządów płciowych			Hiperplazja endometrium, tkliwość piersi, ból piersi, dysplazja włóknisto-

		ustanie krwawienia), krwotok maciczny, upławy, powiększenie piersi.				torbielowata sutka, powiększenie piersi, wydzielina z piersi
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Reakcja w miejscu stosowania** (w miejscu naklejenia systemu transdermalnego, obserwowana po odklejeniu systemu transdermalnego ze skóry)	Wahania masy ciała, obrzęk, świąd i wysypka (w miejscu stosowania)	Zwiększenie lub zmniejszenie libido			

(\*) Zgłaszane w badaniach po wprowadzeniu produktu na rynek.

(\*\*) Do reakcji w miejscu stosowania leku należy miejscowe krwawienie, zasinienie, pieczenie, uczucie dyskomfortu, suchość, wyprysk, obrzęk, rumień, zapalenie, podrażnienie, ból, grudki, parestezje, świąd, wysypka, przebarwienia skóry, pigmentacja skóry, opuchlizna, pokrzywka i powstawanie pęcherzy.

#### *Ryzyko nowotworu piersi*

- Maksymalnie 2-krotny wzrost ryzyka rozpoznania nowotworu piersi u kobiet stosujących leczenie skojarzone estrogenami z progestagenem przez ponad 5 lat.
- Wszelki wzrost ryzyka u pacjentek stosujących terapię samymi estrogenami jest znacząco mniejszy niż ryzyko obserwowane u pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone estrogenami z progestagenem.
- Wielkość ryzyka zależy od czasu stosowania leku (patrz punkt 4.4).
- Przedstawiono wyniki największego randomizowanego badania kontrolowanego placebo (badania WHI) oraz największego badania epidemiologicznego (MWS).

#### **Badanie MWS (Million Women study) – Szacowany, dodatkowy wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu piersi po 5 latach stosowania leczenia**

Zakres wiekowy (lata)	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet, w ogóle niestosujących HTZ przez okres 5 lat*	Współczynnik ryzyka #	Dodatkowe przypadki na 1000 pacjentek stosujących HTZ przez okres 5 lat (95% CI)
		HTZ samymi estrogenami	
50-65	9-12	1,2	1-2 (0 – 3)
		Leczenie skojarzone estrogenami z progestagenem	
50-65	9-12	1,7	6 (5 – 7)

# Całkowity współczynnik ryzyka. Współczynnik ryzyka nie jest stały, ale będzie wzrastał wraz z czasem trwania leczenia.

Uwaga: Ponieważ częstość występowania nowotworu piersi jest różna w różnych krajach UE, liczba dodatkowych przypadków nowotworu piersi będzie się także proporcjonalnie zmieniać.

\*Na podstawie wyjściowej częstości występowania w krajach rozwiniętych.

#### **Amerykańskie badania WHI – dodatkowy wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu piersi po 5 latach stosowania leczenia**

Zakres wiekowy (lata)	Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo przez 5 lat stosowania	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Liczba dodatkowych przypadków na 1000 pacjentek stosujących HTZ przez 5 lat (95% CI)
Terapia samymi skoniugowanymi estrogenami końskimi (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
Terapia estrogenami w skojarzeniu z progestagenem CEE+MPA ‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡Po tym, jak analizę danych ograniczono do kobiet niestosujących HTZ przed badaniem, nie stwierdzono wzrostu ryzyka w ciągu pierwszych 5 lat leczenia; po upływie 5 lat ryzyko to było większe niż u kobiet niestosujących terapii.

\*Badanie WHI u kobiet po usunięciu macicy, w którym nie obserwowano wzrostu ryzyka wystąpienia nowotworu piersi.

### *Ryzyko raka endometrium*

#### Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą

Ryzyko wystąpienia raka endometrium wynosi około 5 na każde 1000 kobiet z zachowaną macicą niestosujących HTZ.

U kobiet z zachowaną macicą nie zaleca się stosowania HTZ samymi estrogenami z uwagi na wzrost ryzyka raka endometrium (patrz punkt 4.4).

W zależności od czasu trwania terapii samymi estrogenami i dawki estrogenów wzrost ryzyka wystąpienia raka endometrium w badaniach epidemiologicznych wahał się od 5 do 55 dodatkowych przypadków na każde 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

Dodanie progestagenu do terapii samymi estrogenami przez co najmniej 12 dni każdego cyklu leczenia może zapobiegać temu wzrostowi ryzyka. W badaniu MWS stosowanie przez 5 lat HTZ opartej na skojarzeniu estrogenów z progestagenami (w terapii sekwencyjnej lub ciągłej) nie spowodowało wzrostu ryzyka raka endometrium (współczynnik ryzyka 1,0 (0,8 – 1,2)).

### *Nowotwór jajnika*

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

### *Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej*

HTZ jest związana z 1,3-3-krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tzn. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie tych działań niepożądanych jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania terapii hormonalnej (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki badań WHI:

#### **Badania WHI – Dodatkowe ryzyko ŻChZZ w okresie 5 lat stosowania leczenia**

Zakres wiekowy	Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Liczba dodatkowych przypadków na 1000 pacjentek stosujących HTZ
----------------	---	------------------------------	---

(lata)	w okresie 5 lat		
Doustne leczenie samymi estrogenami*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Doustne leczenie skojarzone estrogenami z progestagenem			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

\*Badanie prowadzone z udziałem kobiet z usuniętą macicą

#### *Ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca*

- Ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca jest nieznacznie zwiększone u pacjentek stosujących HTZ opartą na leczeniu skojarzonym estrogenami z progestagenem w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

#### *Ryzyko udaru niedokrwinnego*

- Stosowanie leczenia samymi estrogenami oraz leczenia skojarzonego estrogenami z progestagenem wiąże się z maksymalnie 1,5-krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwinnego. Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego nie ulega zwiększeniu podczas stosowania HTZ.
- To względne ryzyko nie zależy od wieku pacjentki ani od czasu trwania leczenia, ponieważ jednak wyjściowe ryzyko jest silnie zależne od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem, patrz punkt 4.4.

#### **Połączone dane z badań WHI – Dodatkowy wzrost ryzyka udaru niedokrwinnego\* w okresie 5 lat stosowania leczenia**

Zakres wiekowy (lata)	Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Liczba dodatkowych przypadków na 1000 pacjentek stosujących HTZ przez okres 5 lat
50-59	8	1,3 (1,1- 1,6)	3 (1-5)

\* Nie wprowadzono rozróżnienia pomiędzy udarem niedokrwinnym a udarem krwotocznym

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

- Łagodne i złośliwe nowotwory estrogenozależne np.: rak endometrium.
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub narządów miednicy i zatorowość płucna występują znacznie częściej wśród stosujących HTZ w porównaniu do pacjentek nie stosujących HTZ. Więcej informacji patrz punkt 4.3 i 4.4.
- Udar niedokrwienno.
- Zawał mięśnia sercowego.
- Choroba pęcherzyka żółciowego.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa.
- Prawdopodobne otępienie po 65 roku życia (patrz punkt 4.4).
- Zespół suchego oka.
- Zmiana składu filmu łzowego.

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

Ze względu na drogę podania, przedawkowanie estradiolu w przypadku stosowania produktu leczniczego ESTRADOT jest mało prawdopodobne. Jeśli jednak przedawkowanie nastąpi, należy jak najszybciej odkleić system transdermalny.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i leki wpływające na czynność układu płciowego; estrogeny naturalne i półsyntetyczne, leki proste  
Kod ATC: G03CA03

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

#### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

##### Wchłanianie

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

W badaniach z udziałem kobiet po menopauzie stosujących systemy transdermalne z estradiolem wielkości 2,5; 3,75; 5 i 10 cm<sup>2</sup>, średnie maksymalne stężenie estradiolu w osoczu ( $C_{max}$ ) wynosiło odpowiednio około 25 pg/ml, 35 pg/ml, 50-55 pg/ml i 95-105 pg/ml. Dla estradiolu podawanego przezskórnie stwierdzono farmakokinetykę liniową.

Przy ustalonym stanie, po kilkukrotnym stosowaniu systemów transdermalnych produktu ESTRADOT wielkości 5 cm<sup>2</sup> (50 mikrogramów na dobę), wartości  $C_{max}$  i  $C_{min}$  estradiolu (odpowiednio 57 i 28 pg/ml) były podobne jak wartości w badaniach przy jednokrotnym podawaniu, podczas gdy wartości  $C_{max}$  i  $C_{min}$  estronu były niższe (odpowiednio 42 and 31 pg/ml).

##### Dystrybucja

Estradiol wiąże się w ponad 50% z białkami osocza takimi, jak globulina wiążąca hormony płciowe i albuminy. Zaledwie 2% estradiolu występuje w postaci wolnej i biologicznie aktywnej.

##### Metabolizm

Po zastosowaniu przezskórnym, estradiol jest metabolizowany w taki sam sposób, jak hormon endogeny. Estradiol jest metabolizowany głównie w wątrobie do estronu, następnie do estriolu, epiestriolu i estrogenów katecholowych, które później są przyłączane do siarczanów i glukuronianów. Izofomy CYP1A2 i CYP3A4 cytochromu 450 katalizują hydroksylację estradiolu tworząc estriol. U ludzi estriol jest glukuronizowany przez UGT1A1 i UGT2B7. Metabolity estradiolu podlegają krążeniu jelitowo-wątrobowym.

### Eliminacja

Wydalany jest z moczem w postaci siarczanu i estrów glukoronowych razem z niewielką ilością estradiolu i kilku innych metabolitów. Z kałem wydalana jest tylko niewielka jego część. Ponieważ estradiol ma krótki okres półtrwania (około jednej godziny) stężenie estradiolu i estronu w osoczu powraca do wartości wyjściowych w ciągu 24 godzin po usunięciu systemu transdermalnego.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

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

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

8 systemów transdermalnych w tekturowym pudełku.

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

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Patrz punkt 4.2.

Po użyciu system transdermalny Estradot należy złożyć (powierzchnią przylepną do siebie), a następnie wyrzucić w miejsce niewidoczne i niedostępne dla dzieci.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

ESTRADOT 37,5; Pozwolenie nr 9392

ESTRADOT 50; Pozwolenie nr 9393

ESTRADOT 75; Pozwolenie nr 9394

ESTRADOT 37,5; Pozwolenie nr 9395

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 czerwca 2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 kwietnia 2014

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