

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ESTRADERM MX 25; 0,75 mg; 25 µg/24 h; system transdermalny

ESTRADERM MX 50; 1,5 mg; 50 µg/24 h; system transdermalny

ESTRADERM MX 100; 3 mg; 100 µg/24 h; system transdermalny

2. SKŁAD JAKO CIOWY I ILO CIOWY

Systemy transdermalne zawierają 0,75 mg lub 1,5 mg lub 3 mg estradiolu (*Estradiolum*) w postaci estradiolu półwodnego.

Wielkość dawek	ESTRADERM MX 25	ESTRADERM MX 50	ESTRADERM MX 100
Nominalna szybkość uwalniania estradiolu	25 mikrogramów/dob	50 mikrogramów/dob	100 mikrogramów/dob
Zawartość estradiolu	0,75 mg	1,5 mg	3,0 mg
Powierzchnia uwalniania produktu leczniczego	11 cm ²	22 cm ²	44 cm ²
Nadruk (na stronie zewnętrznej)	CG GRG	CG GSG	CG GTG

Substancja czynna uwalniana jest z systemu transdermalnego przez 4 doby.

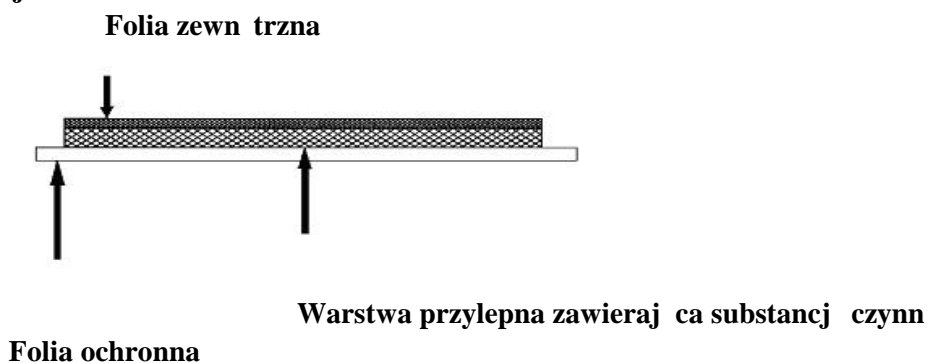
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny

ESTRADERM MX jest to cienki, płaski, wielowarstwowy, system terapeutyczny transdermalny w postaci plastra do stosowania na nieuszkodzoną powierzchnię skóry. Plaster ten jest w kształcie kwadratu o zaokrąglonych rogach, umieszczony na folii ochronnej o właściwych rozmiarach. Warstwa przylepna zawiera substancję czynną, pokryta jest poliestrową folią zewnętrzną i przylega bezpośrednio do skóry. Substancja czynna przenika przez skórę z warstwy przylepnej i dostaje się bezpośrednio do krwiobiegu.

Przekrój



4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie.
- Profilaktyka osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości, a które nie tolerują lub dla których przeciwwskazane są inne produkty lecznicze stosowane w profilaktyce osteoporozy (Patrz także punkt 4.4).

Do wiadomości w leczeniu kobiet po 65 roku życia jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku

Podczas rozpoczynania i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy czas (patrz punkt 4.4).

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

U kobiet, które obecnie nie przyjmują doustnych estrogenów lub u kobiet zmieniających leczenie z zastosowaniem przezskórnie podawanego estradiolu, leczenie systemem terapeutycznym transdermalnym ESTRADERM MX można rozpocząć w dowolnym czasie. U kobiet, które obecnie przyjmują doustne estrogeny, leczenie systemem terapeutycznym transdermalnym ESTRADERM MX powinno rozpocząć się tydzień po zaprzestaniu doustnej hormonalnej terapii zastępczej lub wcześniej, jeżeli w ciągu tego tygodnia pojawi się ponownie objawy menopauzy.

Produkt leczniczy ESTRADERM MX nalepia się 2 razy w tygodniu, tzn. zmieniając go co 3-4 dni. Leczenie należy rozpocząć od zastosowania najmniejszej dawki. Jeżeli wybrana dawka nie znosi objawów niedoboru estrogenów, należy zastosować większą dawkę. Napięcie i bolesność piersi, krwawienia miesiączkopodobne, zatrzymanie płynów lub wzdęcia (jeżeli utrzymują się dłużej niż 6 tygodni) wskazują na ogólnie, że dawka jest zbyt duża i wymaga zmniejszenia.

W profilaktyce osteoporozy zaleca się stosowanie produktu leczniczego ESTRADERM MX 50 lub ESTRADERM MX 100. ESTRADERM MX 25 stosuje się tylko u tych pacjentek, które nie tolerują większych dawek.

Schemat leczenia

ESTRADERM MX stosuje się w sposób ciągły (stosowany nieprzerwanie) lub w sposób cykliczny (tj. 3 tygodnie stosowania, po których następuje 1-tygodniowa przerwa w leczeniu).

U kobiet z zachowaną macicą leczenie estrogenem powinno być skojarzone z dodatkowym, podawaniem progestagenu (np. octan medroksyprogesteronu 10 mg, noretysteron 5 mg, octan noretysteronu 1 do 5 mg lub dydrogesteron 20 mg na dobę).

W przypadku cyklicznego stosowania estradiolu, progestagen powinien być przyjmowany co najmniej przez 12-14 ostatnich dni w każdym 3-tygodniowym cyklu, tak aby 4 tygodnie był wolny od podawania wymienionych produktów leczniczych.

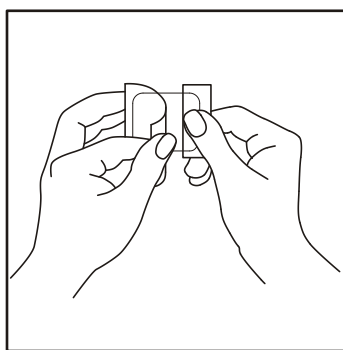
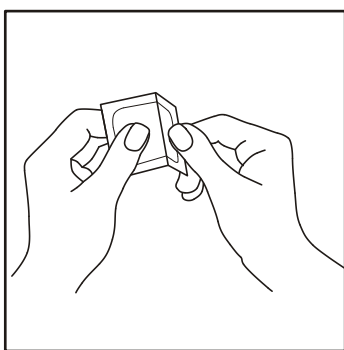
W przypadku stosowania estradiolu w sposób ciągły, progestagen powinien być przyjmowany co najmniej przez 12-14 ostatnich dni w każdym 4-tygodniowym cyklu (dawkowanie ciągłe sekwencyjne). Krwawienie z odstawienia występuje zazwyczaj po 12 lub więcej dniach podawania progestagenu.

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

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

Sposób użycia

Niezwłocznie po usunięciu folii ochronnej (patrz rycina poniżej), należy nalepić system transdermalny na czystą, suchą i nieuszkodzoną skórę.



Skóra wybranego miejsca powinna jak najmniej marszczyć się podczas ruchów ciała (np. po ładki, biodra lub skóra brzucha). Powinna być także osłonięta ubraniem, ponieważ należy unikać długotrwałego działania światła słonecznego na system terapeutyczny transdermalny przylepiony na skórę.

Dotychczasowa praktyka wskazuje, że w porównaniu z innymi miejscami stosowania, mniej podrażnień skóry występuje na pośladkach. Z tych względów zaleca się nalepienie systemu transdermalnego na pośladki.

Powierzchnia skóry nie powinna być natłuszczona ani podrażniona.

Systemu terapeutycznego transdermalnego ESTRADERM MX nie należy nalepiać na skórę piersi. System terapeutyczny transdermalny należy także dorazowo nalepiać w innym miejscu.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) w wątrobie

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentek z zaburzeniami czynności nerek i w wątrobie.

Wszystkie produkty estrogenowe s przeciwwskazane u pacjentek z ostr chorob w troby lub choroba w troby w wywiadzie, je eli wyniki testów w trobowych nie powróciły do normy (patrz punkt 5).

Dzieci i młodzie

Nie nale y stosowa produktu leczniczego ESTRADERM MX u dzieci i młodzie y.

4.3 Przeciwwskazania

- Rozpoznany rak piersi, rak piersi w wywiadzie lub podejrzenie tej choroby,
- Rozpoznanie lub podejrzenie zale nych od estrogenów nowotworów zło liwych (np. rak endometrium),
- Niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych,
- Nieleczony rozrost endometrium,
- Podawana w wywiadzie lub aktualnie wyst puj ca ylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica ył gł bokich, zatorowo płucna),
- Znane zaburzenia wiadczone o zwi kszonej skłonno ci do powstawania zakrzepów (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4),
- Czynne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe t tnic (np. dusznica bolesna, zawał mi nia sercowego),
- Ostra choroba w troby lub choroba w troby w wywiadzie, je eli wyniki testów w trobowych nie powróciły do normy,
- Nadwra liwo na substancj czynn lub na któr kolwiek substancj pomocnicz wymienion w punkcie 6.1,
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrze enia i rodki ostro no ci dotycz ce stosowania

Hormonaln terapi zast pcz (HTZ) mo na rozpocz tylko w przypadku wyst powania objawów menopauzy niekorzystnie wpływj cych na jako ycia pacjentki. Przynajmniej raz w roku nale y przeprowadzi dokładn ocen stosunku korzy ci do ryzyka zwi zanego ze stosowaniem HTZ i kontynuowa leczenie tak długo, jak korzy ci przewy szaj ryzyko zwi zane z jego stosowaniem.

Dane dotycz ce ryzyka zwi zanego ze stosowaniem HTZ u kobiet z przedwczesn menopauz s ograniczone. Jednak z uwagi na niskie ryzyko bezwzgl dne u młodszych kobiet, stosunek korzy ci do ryzyka u tych pacjentek mo e by wy szy ni u pacjentek starszych.

Badanie lekarskie, obserwacja

Przed rozpocz ciem lub ponownym wdromieniem HTZ nale y przeprowadzi pełny wywiad indywidualny i rodzinny. Badanie przedmiotowe (wł cznie z badaniem ginekologicznym i badaniem piersi) powinno by ukierunkowane na dane z wywiadu oraz na przeciwwskazania i ostrze enia dotycz ce danego produktu leczniczego. W trakcie leczenia zaleca si przeprowadzenie okresowych bada kontrolnych, których cz stotliwo i charakter powinny by dostosowywane indywidualnie. Pacjentki nale y poinformowa o tym, e wszelkie zmiany w obr bie piersi powinny zgłasza lekarzowi lub piel gniarce (patrz punkt 4.4 Rak piersi). Badania dodatkowe, w tym odpowiednie techniki obrazowania, np. mammografi , nale y przeprowadza zgodnie z aktualnie przyj tymi metodami wykonywania bada przesiewowych, w sposób zmodyfikowany zale nie od potrzeb klinicznych danej osoby.

Stany, które wymagają obserwacji

Pacjentka należy poddać starannej obserwacji w razie obecności wymienionych poniżej stanów w danym momencie 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 ESTRADERM MX. Chodzi tu szczególnie o następujące stany:

- miażdżycy (włókniaki macicy) lub endometrioza,
- czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz niżej),
- czynniki ryzyka wystąpienia nowotworów hormonalnie zależnych, np. rak piersi u bliskich krewnych (matka, siostra),
- nadciśnienie tętnicze,
- zaburzenia nerek lub w wątrobie (np. gruczolak w wątrobie),
- 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,
- otosklerozę.

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia:

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

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

Rozrost i rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu i raka endometrium ulega zwiększeniu, gdy estrogeny stosuje się w monoterapii przez dłuższe okresy czasu. Zaobserwowano, że u kobiet stosujących leczenie samymi estrogenami, wzrost ryzyka wystąpienia raka endometrium jest od 2 do 12 razy większy w porównaniu z ryzykiem u kobiet nie stosujących tych produktów leczniczych, w zależności od czasu trwania leczenia i dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po przerwaniu leczenia zwiększone ryzyko może utrzymywać się jeszcze przez co najmniej 10 lat.

Cykliczne stosowanie dodatkowego progestagenu 12 dni w miesiącu przy 28-dniowym cyklu leczenia lub stosowanie skojarzenia estrogenu z progestagenem w sposób ciągły u kobiet z zachowaną macicą, zapobiega wzrostowi ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ samymi estrogenami.

Dla systemów transdermalnych uwalniających średnio 50 µg estrogenów na dzień, ochronne działanie dodatkowych progestagenów na endometrium nie zostało udowodnione.

W pierwszych miesiącach leczenia może dojść do wystąpienia plamienia lub krwawienia różniczkowego. Gdy tego typu objawy wystąpią po pewnym czasie od rozpoczęcia leczenia lub będą utrzymywały się po jej zakończeniu, należy przeprowadzić badania ukierunkowane na wykrycie ich przyczyny. Do badań tych należy biopsja endometrium w celu wykluczenia raka 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.

Rak piersi

Dane zbiorcze sugerują wzrost występowania ryzyka raka piersi u kobiet stosujących złożone, estrogenowo-progestagenowe produkty lecznicze oraz prawdopodobnie HTZ oparte na podawaniu samego estrogeny, w zależności od czasu trwania HTZ.

Terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa

Wyniki randomizowanego, kontrolowanego placebo badania Women's Health Initiative (WHI) i obserwacje epidemiologiczne są zgodne co do zwiększonego ryzyka raka piersi u kobiet stosujących HTZ w postaci terapii skojarzonej estrogenowo-progestagenowej, które pojawia się po około 3 latach leczenia (patrz punkt 4.8).

Monoterapia estrogenami

Badanie WHI nie wykazało zwiększonego ryzyka raka piersi u kobiet z usuniętą macicą stosujących wyłącznie estrogeny HTZ. Wiskorskie badania epidemiologiczne wykazały niewielkie zwiększenie ryzyka raka piersi. Było ono jednak znacznie mniejsze w porównaniu z ryzykiem dotyczącym pacjentek stosujących terapię skojarzoną estrogenowo-progestagenową (patrz punkt 4.8).

Zwiększone ryzyko występowania raka piersi staje się widoczne w ciągu kilku lat stosowania, ale powraca do normy w ciągu kilku lat (najdalej pięciu) po zaprzestaniu leczenia.

HTZ, a w szczególności złożona estrogenowo-progestagenowa, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może utrudniać radiologiczne wykrywanie raka piersi.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych produktów 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 (patrz punkt 4.8).

Chłonna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie HTZ wiąże się z 1,3-3-krotnym wzrostem ryzyka występowania chłonnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowość płucnej. Występowanie przypadków chłonnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ, niż w latach późniejszych (patrz punkt 4.8).

U pacjentek ze skłonnością do zakrzepicy żył ryzyko występowania ChZZ jest większe, a HTZ może to ryzyko zwiększyć. Z tego względu stosowanie HTZ u tych pacjentek jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Powszechnie uznane czynniki ryzyka ChZZ obejmują: stosowanie estrogenów, starszy wiek, rozległy zabieg operacyjny, długotrwałe unieruchomienie, znaczny otyłość (wskaznik masy ciała $WMC > 30 \text{ kg/m}^2$), ciąża, okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (SLE) oraz nowotwór. Badacze nie są zgodni, co do roli żyłaków w występowaniu ChZZ.

Jak w przypadku wszystkich pacjentów poddanych operacji należy rozważyć profilaktykę, aby zapobiegać występowaniu ChZZ po zabiegu chirurgicznym. W przypadku dłuższego unieruchomienia

pacjentki w związku z planowaną operacją, zaleca przerwanie HTZ na 4 do 6 tygodni wcześniej. Nie należy rozpoczynać leczenia zanim pacjentka nie osiągnie pełnej aktywności ruchowej.

Kobietom, u których wcześniej nie występowała ChZZ, których krewny pierwszego stopnia doznał zakrzepicy w młodym wieku można zaproponować badania przesiewowe informujące je wcześniej o ograniczeniach takich badań (jedynie czynniki zaburzeń wiadczych o skłonności do zakrzepicy jest wykrywana w badaniach przesiewowych). Jeśli badania wykazują zaburzenia wiadcze o skłonności do zakrzepicy u kobiet z zakrzepicą w wywiadzie rodzinnym, lub jeśli zaburzenia te są ciążowe (niedobór antytrombiny, białka C lub białka S białek) współwystępowanie tych niedoborów), stosowanie HTZ jest przeciwwskazane.

U kobiet przewlekłe stosujących przeciwzakrzepowe produkty lecznicze należy dokładnie rozważyć, czy ryzyko związane ze stosowaniem HTZ nie przewyższa oczekiwanych korzyści.

Jeśli ChZZ rozwinie się po rozpoczęciu leczenia, produkt leczniczy należy odstawić. Pacjentki należy poinformować, że jeśli stwierdzą u siebie występowanie ewentualnych objawów zakrzepicy (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność), powinny bezzwłocznie zgłosić się do lekarza.

Choroba wieńcowa (choroba niedokrwienna serca)

Wyniki randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych nie wykazały działania zapobiegającego zawałowi miocardu sercowego u kobiet, u których występowała lub nie choroba niedokrwienna serca, które otrzymywały leczenie skojarzone estrogenami z progestagenem lub HTZ samymi estrogenami.

Terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa

W trakcie HTZ w postaci terapii estrogenowo-progestagenowej względne ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone. W związku z tym, że całkowite ryzyko choroby wieńcowej jest silnie uzależnione od wieku, u zdrowych kobiet w wieku okołomenopauzalnym ilość dodatkowych zachorowań na chorobę wieńcową z powodu stosowania HTZ w postaci terapii skojarzonej estrogenowo-progestagenowej jest bardzo mała, ale będzie zwiększać się wraz z wiekiem.

Monoterapia estrogenami

W randomizowanych, kontrolowanych badaniach nie stwierdzono wzrostu ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca u kobiet po histerektomii stosujących terapię samymi estrogenami.

Udar niedokrwienny

Terapia estrogenami w skojarzeniu z progestagenem oraz terapia samymi estrogenami są związane z maksymalnie 1,5-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwinnego. Ryzyko względne nie zmienia się wraz z wiekiem lub w miarę upływu czasu od menopauzy. Ponieważ jednak wyjściowe ryzyko udaru jest w dużym stopniu zależne od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ będzie wzrastać wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Ciężkie reakcje anafilaktyczne, rzekomoanafilaktyczne i obrzęk naczyńioruchowy

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznych lub 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 leczniczego ESTRADERM MX do obrotu obserwowano przypadki obrzęku naczyńioruchowego z zajęciem oczu, powiek, twarzy, krtani, gardła, języka i kończyn (dłoni, nóg, kostek i palców rąk), przebiegających z pokrzywką lub bez i wymagających interwencji medycznej. Jeśli obrzęk naczyńioruchowy obejmuje język, głośnia lub krtań, może dojść do

niedro no ci dróg oddechowych. Pacjentki, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy po leczeniu estradiolem nie powinny ponownie stosować produktu leczniczego ESTRADERM MX. Estrogeny mogą wywoływać lub zaostrzać objawy obrzęku naczynioruchowego, w szczególności u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

Inne stany

- Stosowanie estrogenów może prowadzić do zatrzymania płynów w związku, z czym pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek należy starannie obserwować.
- Kobiety z wcześniej istniejącą hipertęją glicerydemi muszą być dokładnie obserwowane w trakcie estrogenowej terapii zastępczej lub hormonalnej terapii zastępczej, gdy 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 tyroksyn (ang. TBG), co prowadzi do zwiększenia stężenia całkowitej ilości tyroksyny krążącej, mierzonej stężeniem jodu związanego z białkami (ang. PBI), stężeniem T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) lub T3 (metodą radioimmunologiczną). Dochodzi do spadku wychwytu T3 na wąwoju, 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).
- Pacjentki, u których rozwija się uczulenie kontaktowe na którykolwiek składnik systemu terapeutycznego transdermalnego, powinny zostać uprzedzone o możliwości reakcji nadwrażliwości w razie kontynuowania ekspozycji na czynnik wywołujący nadwrażliwość.
- Mimo, iż dotychczasowe obserwacje sugerują, że estrogeny, w tym estradiol podawany przezskórnie, nie mają wpływu na metabolizm w glównodanów, do czasu uzyskania dalszych informacji należy monitorować pacjentki z cukrzycą podczas rozpoczynania leczenia.
- Pacjentki wymagające stosowania terapii zastępczej hormonami tarczycy powinny regularnie kontrolować czynność tarczycy podczas przyjmowania HTZ, aby upewnić się, że stężenie hormonów tarczycy mieści się w dopuszczalnym zakresie wartości.
- Należy poinformować pacjentki, że ESTRADERM MX nie jest antykoncepcyjnym produktem leczniczym ani też nie powoduje przywrócenia płodności.
- Stosowanie HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Istnieją pewne dowody na temat zwiększonego ryzyka wystąpienia otępienia u kobiet, które rozpoczęły stosowanie leczenia skojarzonego lub samymi estrogenami po 65 roku życia.

Osteoporoza

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

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 substancji czynnej, zwłaszcza enzymów cytochromu P-450 – takich jak produkty lecznicze przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina), oraz produkty lecznicze przeciwzakazne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

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

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

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

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

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

Zastosowanie estrogenów może wpłynąć na zmianę niektórych wyników badań laboratoryjnych, takich jak test tolerancji glukozy lub badania monitorujących czynność tarczycy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Wyniki większości dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych odnoszących się do nieumyślnego ekspozycji płodu na estrogeny nie wskazują na działanie teratogenne lub fetotoksyczne.

Karmienie piersi

Produkt leczniczy ESTRADERM MX nie jest wskazany w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie dotyczy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest znany.

4.8 Działania niepożądane

Informacje o działaniach niepożądanych pochodzą z różnych źródeł, w tym z badań klinicznych i obserwacji prowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obręb każdej grupy, działania niepożądane zostały pogrupowane ze względu na częstość występowania, najczęściej występujące na początku. W obręb każdej grupy określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($1/10$); często ($1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($1/10000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10000$); w tym pojedyncze przypadki i częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

	<i>Bardzo często</i> ($1/10$)	<i>Często</i> ($1/100$ do $<1/10$)	<i>Niezbyt często</i> ($1/1000$ do $<1/100$)	<i>Rzadko</i> ($1/10000$ do $<1/1000$)	<i>Bardzo rzadko</i> ($<1/10000$)	<i>Często nieznana*</i> (niemożliwa do oszacowania na podstawie dostępnych danych)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Rak piersi			
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcje rzekomoanafilaktyczne (5)	Nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia psychiczne						Depresja, nerwowość, chwiejność emocjonalna, zaburzenia libido
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Zawroty głowy			Migrena
Zaburzenia naczyniowe					Zator żylny, nadciśnienie, zawał	
Zaburzenia układu pokarmowego i jelit		Nudności, ból brzucha, wzdęcia				Wymioty, biegunka

	<i>Bardzo cz sto (1/10)</i>	<i>Cz sto (1/100 do <1/10)</i>	<i>Niezbyt cz sto (1/1 000 do <1/100)</i>	<i>Rzadko (1/10 000 do <1/1 000)</i>	<i>Bardzo rzadko (<1/10 000)</i>	<i>Cz sto nieznana* (niemo liwa do oszacowania na podstawie dost pnych danych)</i>
Zaburzenia w troby i dróg óciowych					Odbiegaj ce od normy wyniki testów w troby, óltaczka cholestatyczna	Kamica óciowa, choroba p cherzyka óciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Kontaktowe zapalenie skóry, zmiany barwnikowe, uogólniony wi d skóry i wysypka	Łysienie, ostuda, pokrzywka
Zaburzenia mi niowo- szkieletowe i tkanki ł cznej				Ból ko czyn (ból nóg (4))		Ból pleców
Zaburzenia układu rozdrczego i piersi	Wzmo one napi cie piersi (1), krwawienie mi dzymiesi czkowe (2,3)					Hiperplazja endometriu m, mi niaki macicy, ból piersi, tkliwo piersi, bolesne miesi czkow anie, dysplazja włóknisto- torbielowata sutka, powi kszeni e piersi, wydzielina z piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu stosowania* *			Obrz k, zwi kszenie lub zmniejszenie masy ciała		

(*) Zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

(**) Do reakcji w miejscu stosowania produktu leczniczego należą 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.

(1) Objawy działania estrogenów, objawy przedawkowania produktu leczniczego.

(2) Zazwyczaj występują objawy przedawkowania estrogenów.

(3) W przypadku odpowiedniego skojarzenia estrogenu z progestagenem, występują regularne krwawienia, tak jak w cyklu menstruacyjnym. Tak jak w przypadku innych terapii estrogenem, estrogenowe leczenie transdermalne może wywołać hiperplazję endometrium chyba, że estrogeny są podawane z progestagenem w odpowiedniej dawce.

(4) Niezwykłe z chorób zakrzepowo-zatorowych i zazwyczaj przemijające, trwające 3-6 tygodni. Jeśli objawy się utrzymują, należy zmniejszyć dawkę estrogenów.

(5) Niektóre pacjentki, u których w wywiadzie stwierdzono alergię i zaburzenia alergiczne.

Ryzyko raka piersi

- Maksymalnie 2-krotny wzrost ryzyka rozpoznania raka 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 produktu leczniczego (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 raka piersi po 5 latach stosowania leczenia

Zakres wiekowy (lata)	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet, w ogóle nie stosujących HTZ przez okres 5 lat*	Współczynnik ryzyka i 95% CI [#]	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 występowanie raka piersi jest różne w różnych krajach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi będzie się tak samo proporcjonalnie zmieniać.

*Na podstawie wyjściowej częstości występowania w krajach rozwiniętych.

Amerykańskie badania WHI – dodatkowy wzrost ryzyka raka 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)
-----------------------	--	------------------------------	--

Zakres wiekowy (lata)	Cz sto wyst powania na 1000 kobiet w grupie placebo przez 5 lat stosowania	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Liczba dodatkowych przypadków na 1000 pacjentek stosuj cych HTZ przez 5 lat (95% CI)
Terapia samymi skoniugowanymi estrogenami ko skimi (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 analiz danych ograniczono do kobiet nie stosuj cych HTZ przed badaniem, nie stwierdzono wzrostu ryzyka w ci gu pierwszych 5 lat leczenia; po upływie 5 lat ryzyko to było wi ksze ni u kobiet nie stosuj cych terapii.

*Badanie WHI u kobiet po usuni ciu macicy, w którym nie obserwowano wzrostu ryzyka raka piersi

Ryzyko raka endometrium

Kobiety po menopauzie z zachowan macic

Ryzyko wyst pienia raka endometrium wynosi około 5 na ka de 1000 kobiet z zachowan macic nie stosuj cych HTZ.

U kobiet z zachowan macic nie zaleca si stosowania HTZ samymi estrogenami z uwagi na wzrost ryzyka raka endometrium (patrz punkt 4.4).

W zale no ci od czasu trwania terapii samymi estrogenami i dawki estrogenów wzrost ryzyka wyst pienia raka endometrium w badaniach epidemiologicznych wahał si od 5 do 55 dodatkowych przypadków na ka de 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

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

Nowotwór jajnika

Stosowanie HTZ obejmuj cej jedynie estrogeny i lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wi e si z nieznacznie zwi kszonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 bada epidemiologicznych wykazała zwi kszone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosuj cych 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 mo e spowodowa 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosuj cych. W ród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosuj HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

Ryzyko ylniej choroby zakrzepowo-zatorowej

HTZ jest zwi zana z 1,3-3-krotnym wzrostem wzgl dnego ryzyka wyst pienia ylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (ChZZ), tzn. zakrzepicy ył gł bokich lub zatorowo ci płucnej. Wyst pienie tych zdarze jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania terapii hormonalnej (patrz punkt 4.4). Poni ej przedstawiono wyniki bada WHI:

Badania WHI – Dodatkowe ryzyko ChZZ w okresie 5 lat stosowania leczenia

Zakres wiekowy (lata)	Czstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Liczba dodatkowych przypadków na 1000 pacjentek stosujących HTZ
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 usuniętym 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 względne 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)	Czstość 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 :

- Udar niedokrwienno.
- Choroba pęcherzyka żółciowego.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, płamica 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:

Departament Monitorowania Niepodańcanych 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
Działania niepożądane mogą zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ze względu na drogę podania, przedawkowanie estradiolu w przypadku stosowania produktu leczniczego Estraderm MX jest mało prawdopodobne. Jeeli jednak przedawkowanie nastąpi, należy jak najszybciej odlepić system terapeutyczny transdermalny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Przezskórne leczenie produktem leczniczym Estraderm MX dostarcza fizjologicznie występujący estrogen, czyli estradiol w postaci niezmienionej, bezpośrednio do krwiobiegu. Stężenie estradiolu zwiększa się do poziomu odpowiadającego stężeniu w okresie wczesnej fazy folikularnej i utrzymuje się przez okres stosowania systemu transdermalnego, tj. 3-4 dni. W osoczu krwi stosunek stężenia estradiolu (E2) do estronu (E1) ulega odpowiednio zmianie z wartościami 1:5 i 1:2 do około 1:1, np. do wartości, jakie notuje się przed menopauzą u kobiet z prawidłowo funkcjonującymi jajnikami. W ten sposób ESTRADERM MX zapewnia fizjologiczną substytucję estrogenów.

Podobnie jak inne hormony steroidowe, estrogeny wywierają swoje działanie metaboliczne wewnątrzkomórkowo. W komórkach narządów docelowych, estrogeny oddziałują na swoiste receptory, tworząc kompleks, który zmienia transkrypcję genów, a następnie syntez białek. Receptory takie znaleziono w różnych narządach, tj. podwzgórz, przysadce mózgowej, pochwie, cewce moczowej, macicy, gruczołach piersiowych, w wątrobie oraz w osteoblastach.

W okresie od pokwitania do menopauzy, estradiol, który wytwarzany jest głównie przez komórki granulocytycznej części jajnikowej, jest najaktywniejszym estrogenem. Po menopauzie, kiedy jajniki zaprzestają swojej czynności, wytwarzane są jeszcze tylko niewielkie ilości estradiolu. Dzieje się to drogą aromatyzacji androstendionu i w mniejszym stopniu testosteronu, przy współudziale enzymu aromatazy, powstaje odpowiednio estron i estradiol. Estron jest następnie przekształcany w estradiol przez enzym dehydrogenaz 17 β -hydroksysteroidów. Oba enzymy są obecne w tkance tłuszczowej, w wątrobie i mięśniach szkieletowych.

U wielu kobiet zaprzestanie wytwarzania estradiolu przez jajniki powoduje objawy naczynioruchowe (uderzenia gorąca), zaburzenia snu i postępujące zmiany zanikowe układu moczowo-płciowego. Zaburzenia te mogą być w dużym stopniu zlikwidowane za pomocą substytucyjnego leczenia estrogenami. Wykazano także, że stosowanie HTZ lub estrogenów jest skuteczne w zapobieganiu zmniejszaniu się grubości skóry, które obserwuje się po menopauzie. Potwierdzono, że stosowanie zastępczej terapii estrogenowej zapobiega pomenopauzalnej utracie masy kostnej szczególnie, jeżeli terapia ta została rozpoczęta we wczesnej fazie przekwitania.

Po stosowaniu produktu leczniczego ESTRADERM MX przez 28 dni nie obserwowano wpływu na stężenie lub aktywność czynników wpływających na procesy krzepnięcia krwi, tj. fibrynopeptydu A, fibrynogenu o dużej masie cząsteczkowej i antytrombiny III. Po tym 28-dniowym okresie, przezskórnie podawany estradiol nie powodował żadnych zmian w stężeniu znajdującego się we krwi substratu reniny, ani te globulin wiążących hormony płciowe, tyroksyn lub kortyzol. Jednakże stwierdzono, że już po 3-tygodniowym stosowaniu, przezskórnie podawany estradiol zmniejszał, w zależności od dawki, wydalanie z moczem wapnia i hydroksyproliny.

Estrogeny stosowane w monoterapii zwiększają ryzyko wystąpienia powstania rozrostu endometrium i niebezpieczeństwo rozwoju raka trzonu macicy. Badania wykazały, że w porównaniu do monoterapii estrogenem, dodanie progestagenu przez 10 lub więcej dni w okresie stosowania estrogeny w znacznym stopniu zmniejsza ryzyko wystąpienia przypadków rozrostu błony łożyskowej macicy, a tym samym nieregularnego krwawienia i rozwoju raka trzonu macicy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Stężenia estradiolu w osoczu krwi w stanie równowagi dynamicznej, osiągnięte w ciągu 8 godzin po zastosowaniu produktu leczniczego ESTRADERM MX 50 na skórę i pozostają niezmiennymi przez 4 doby. U zdrowych kobiet po menopauzie średnie stężenie E2 w stanie równowagi dynamicznej dla produktu leczniczego ESTRADERM MX 50 wynosi 41 pg/ml, co odpowiada średniemu zwiększeniu stężenia o 37 pg/ml w stosunku do wartości podstawowej 4 pg/ml (zakres 2,1-9,0 pg/ml). Stosunek stężenia E2:E1 wzrasta z wartości 0,3 w okresie pomenopauzalnym do wartości 1,3, która jest zbliżona do wartości stosunku stężenia fizjologicznych E2:E1, jak obserwuje się u kobiet przed menopauzą z prawidłowo funkcjonującymi jajnikami. U pacjentek po menopauzie, stosujących produkt leczniczy ESTRADERM MX 50 dwa razy w tygodniu, nieprzerwanie przez 12 tygodni, pod koniec fazy leczenia średnie stężenie E2 w osoczu wzrosło o 36 pg/ml ponad wartości podstawowe, bez objawów świadczących o kumulacji E2.

W przypadku stosowania produktu leczniczego ESTRADERM MX 25, stężenie E2 w osoczu było o połowę mniejsze od obserwowanego podczas stosowania produktu leczniczego ESTRADERM MX 50. Natomiast, w przypadku stosowania produktu leczniczego ESTRADERM MX 100, stężenie E2 w osoczu było ponad dwukrotnie większe, w porównaniu do tego, jakie uzyskiwane jest w czasie stosowania produktu leczniczego ESTRADERM MX 50.

W ciągu 24 godzin po odlepieniu systemu transdermalnego stężenie estradiolu powraca do wartości wyjściowych.

Dystrybucja

W osoczu estradiol jest wiązany z globulinami wiążącymi hormony płciowe (SHBG) i albuminami. Tylko część jego jest wolna i biologicznie czynna.

Metabolizm

Estradiol podany przezskórnie podlega takim samym przemianom jak hormon endogeny. Estradiol jest metabolizowany do estronu, a następnie – głównie w wątrobie – do estriolu, epiestriolu i estrogenów katecholowych, które następnie zostają skoniugowane z siarczanami i glukuronidami. Izoformy cytochromu 450 CYP1A2 i CYP3A4 katalizują hydroksylację estradiolu tworząc estriol. Estriol u ludzi jest glukuronidazowany przez UGT1A1 i UGT2B7. Metaboliczny klirens osoczowy wynosi od 650 do 900 l/(dobę × m²). Estradiol metabolizowany jest przede wszystkim w wątrobie. Metabolity estradiolu mają o wiele mniejszą aktywność niż estradiol.

Eliminacja

Przeważająca ilość estradiolu i jego metabolitów jest wydalana z moczem. Okres półtrwania estradiolu w osoczu wynosi około 1 h. Wartości skoniugowanego estradiolu wydalonego z moczem powracają do wartości obserwowanych drugiego lub trzeciego dnia po odklejeniu systemu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil toksycznego działania estradiolu i noretyndronu został dobrze udokumentowany. Długotrwałe, ciągłe podawanie estrogenów naturalnych lub sztucznych pewnym gatunkom zwierząt zwikszało występowanie raka piersi, macicy, szyjki macicy, pochwy, jajników i wodobrzusza.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa przylepna zawierająca produkt leczniczy: izopropylu palmitynian, Durotak 326-1753.
Warstwa zewnętrzna ochronna: polietylenu tereftalan/kopolimer etylenu i octanu winylu (PET/EVA-folia laminowana przezroczysta)
Warstwa zewnętrzna zabezpieczająca: polietylenu tereftalan (PET-folia pokryta silikonem)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Promienie ultrafioletowe (np. światło słoneczne)

Ekspozycja produktu leczniczego ESTRADERM MX na działanie promieni UV powoduje rozkład estradiolu. Należy unikać bezpośredniego działania światła słonecznego na system transdermalny przylepiony na skórę. Bezpośrednio po wyjściu z saszetki, system transdermalny należy nalepić na skórę, a następnie przykryć odziecią.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25 °C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

6 systemów transdermalnych w tekturowym pudełku.

Każdy system transdermalny umieszczony w zgrzewanym opakowaniu z folii papier/LDPE/Al/Surlyn

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

Patrz punkt 4.2.

Zużyty system transdermalny ESTRADERM MX należy wyrzucić tak, aby był niedostępny dla dzieci.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.
26-28, Rue Edward Steichen
L-2540 Luksemburg

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

ESTRADERM MX 25: Pozwolenie nr 7028
ESTRADERM MX 50: Pozwolenie nr 7029
ESTRADERM MX 100: Pozwolenie nr 7030

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁU ENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 marca 1997
Data ostatniego przedłu enia pozwolenia: 22 maj 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZ CIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO