

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Climara-50, 50 µg/dobę (3,8 mg), system transdermalny

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy system transdermalny o powierzchni 12,5 cm<sup>2</sup> zawiera 3,8 mg estradiolu (*Estradiolum*), co odpowiada 3,9 mg estradiolu półwodnego oraz uwalnia 50 mikrogramów estradiolu w ciągu 24 godzin.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny.

Owalny system transdermalny z półprzezroczystą, jednorodną matrycą umieszczoną na przezroczystej warstwie nośnikowej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet będących ponad 1 rok po menopauzie.
- Zapobieganie osteoporozie u kobiet po menopauzie, obarczonych wysokim ryzykiem przyszłych złamań, u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, stosowanych w zapobieganiu osteoporozie.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Produkt Climara-50 jest systemem transdermalnym zawierającym wyłącznie estrogen, umieszczanym na skórze raz na tydzień.

Podczas rozpoczynania i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, przez jak najkrótszy czas (patrz punkt 4.4). Leczenie w celu kontroli objawów menopauzalnych należy rozpoczynać najmniejszą dawką systemu transdermalnego Climara-50. W razie potrzeby można zastosować system transdermalny z większą dawką. Po ustaleniu leczenia, w celu złagodzenia objawów należy stosować system transdermalny z najmniejszą skuteczną dawką.

Zmiana z ciągłej terapii sekwencyjnej lub cyklicznej: rozpocząć dzień po zakończeniu wcześniejszego schematu.

Dodatkowe podanie progestagenu

O ile uprzednio nie rozpoznano endometriozy, nie zaleca się stosować progestagenu u kobiet po histerektomii. U kobiet z zachowaną macicą stosujących produkt Climara-50 należy podawać progestagen przez co najmniej 12–14 dni w miesiącu. Dla systemów transdermalnych uwalniających

więcej niż 50 µg/dzień, ochronne działanie dodatkowych progestagenów na endometrium nie zostało udowodnione.

#### Terapia ciągła:

Systemy transdermalne należy przyklejać regularnie raz w tygodniu, a po każdym 7 dniach usuwać je i przyklejać nowy system transdermalny w innym miejscu.

#### Terapia cykliczna:

Systemy transdermalne można też stosować w sposób cykliczny. Jeśli preferuje się ten sposób, systemy transdermalne należy przyklejać raz na tydzień przez kolejne 3 tygodnie, a następnie zrobić przed kolejnym cyklem, 7-dniową przerwę bez przyklejania systemu transdermalnego.

#### **Jak rozpoczynać stosowanie produktu Climara-50**

Kobiety niestosujące estrogenów oraz kobiety dotychczas stosujące w sposób ciągły złożony produkt do HTZ mogą rozpocząć leczenie w dowolnym czasie.

Pacjentki dotychczas stosujące ciągłą sekwencyjną HTZ powinny rozpocząć leczenie dzień po zakończeniu dotychczasowego leczenia.

Pacjentki dotychczas stosujące cykliczną HTZ powinny rozpocząć leczenie dzień po zakończeniu przerwy między cyklami leczenia.

#### *Pominięty albo zgubiony system transdermalny*

Jeśli system transdermalny odklei się przed upływem 7 dni, można go przykleić ponownie. W razie potrzeby należy przykleić nowy system transdermalny tylko na resztę 7-dniowego okresu leczenia.

Jeśli pacjentka zapomni zmienić system transdermalny, powinna to zrobić jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym. Kolejny system transdermalny należy zastosować po upływie zwykłego 7-dniowego okresu leczenia.

Po kilku dniach bez stosowania nowego systemu transdermalnego występuje zwiększone prawdopodobieństwo plamienia i krwawienia z odstawienia.

#### Sposób podawania

Po usunięciu warstwy ochronnej, stronę klejącą systemu transdermalnego Climara-50 należy przyłożyć do czystej, suchej skóry tułowia lub pośladków. Systemów transdermalnych Climara-50 nie należy przyklejać na piersiach. Miejsca stosowania należy zmieniać, zachowując przynajmniej tydzień przerwy przed przyklejeniem następnego systemu transdermalnego w to samo miejsce. Wybrane miejsce nie powinno być tłuste, zranione ani podrażnione. Należy unikać przyklejania systemu transdermalnego w okolicy talii, ponieważ ciasne ubranie może go zedrzyć oraz przyklejania systemu na obszarach, gdzie był wcześniej przyklejany.

System transdermalny należy przykleić natychmiast po otwarciu opakowania i zdjęciu warstwy ochronnej. System transdermalny należy mocno docisnąć dłonią do wybranego miejsca na mniej więcej 10 sekund, upewniając się, że dobrze przylega do skóry, zwłaszcza na brzegach. Jeśli system odkleja się (unoszą się, nie jest całkowicie przyklejony), należy go uciskać, aby zapewnić właściwe przyleganie.

System transdermalny należy zmieniać raz w tygodniu.

Jeśli system transdermalny jest przyklejony prawidłowo, pacjentka może kąpać się lub brać prysznic tak, jak zwykle. System transdermalny może jednak odkleić się od skóry podczas bardzo gorącej kąpieli lub w saunie.

## *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania produktu u dzieci i młodzieży.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Rak piersi - rozpoznany, podejrzewany lub w wywiadzie.
- Rozpoznane lub podejrzewane złośliwe nowotwory estrogenozależne, np. rak endometrium.
- Niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych.
- Nieleczona hiperplazja endometrium.
- Przebyta lub obecna żylna choroba zakrzepowo–zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Znana skłonność do zakrzepów (np. niedobór białka C, białka S, antytrombiny, patrz punkt 4.4).
- Czynne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo–zatorowe tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego).
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie – dopóki wyniki testów czynnościowych wątroby nie powrócą do normy.
- Porfiria.

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

W leczeniu objawów pomenopauzalnych HTZ należy wprowadzać tylko w przypadku, gdy objawy niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy co najmniej raz w roku dokonywać starannej oceny ryzyka i korzyści, a HTZ powinna być kontynuowana tylko wówczas, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

Dane dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ w przypadku przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednak u młodszych kobiet, ze względu na mniejsze bezwzględne ryzyko, stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ może wypaść korzystniej niż u kobiet starszych.

#### **Badanie lekarskie i monitorowanie**

Przed rozpoczęciem lub ponownym wprowadzeniem HTZ należy zebrać pełny wywiad lekarski, w tym rodzinny. Badanie fizykalne (także miednicy i piersi) powinno uwzględniać zebrany wywiad oraz przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące stosowania produktu. W czasie leczenia zalecane są okresowe kontrole o częstotliwości i charakterze dostosowanym do konkretnej pacjentki. Pacjentki należy pouczyć, jakie zmiany w piersiach powinny zgłaszać lekarzowi lub pielęgniarce (patrz punkt „Rak piersi” poniżej). Badania dodatkowe, w tym mammografię, należy zlecać zgodnie z aktualnie przyjętymi zasadami badań przesiewowych, przystosowując je do potrzeb pacjentki.

#### **Stany wymagające monitorowania**

Jeśli jakikolwiek z poniższych stanów występuje obecnie, występował w przeszłości i/ lub uległ nasileniu podczas ciąży lub uprzedniej terapii hormonalnej, należy ściśle monitorować pacjentkę. Trzeba pamiętać, że podczas leczenia systemami transdermalnymi Climara-50 może dojść do nawrotów lub zaostrzeń poniższych stanów:

- Mięśniaki macicy (włókniaki) lub endometrioza
- Czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz niżej)
- Czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych 1. stopnia
- Naciśnienie
- Choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- Cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez
- Kamica żółciowa
- Migrena lub (ciężkie) bóle głowy
- Toczeń rumieniowaty układowy
- Hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz niżej)
- Padaczka

- Astma
- Otoskleroza

### **Wskazania do natychmiastowego zaprzestania leczenia:**

Leczenie powinno być przerwane w przypadku wykrycia przeciwwskazań oraz w następujących sytuacjach:

- Żółtaczkę lub pogorszenie czynności wątroby
- Znaczny wzrost ciśnienia tętniczego
- Pojawienie się bólów głowy typu migrenowego (jeśli nie występowały wcześniej)
- Ciąża

### **Hiperplazja i rak endometrium**

Ryzyko hiperplazji endometrium i raka zwiększa się, gdy podaje się wyłącznie estrogeny przez dłuższy czas (patrz punkt 4.8). Obserwowane zwiększenie ryzyka raka endometrium wśród pacjentów stosujących wyłącznie estrogeny było od 2 do 12-krotnie większe niż u osób niestosujących leku, w zależności od czasu trwania terapii i stosowanej dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po przerwaniu leczenia ryzyko może pozostawać zwiększone przez co najmniej 10 lat. U kobiet z zachowaną macicą dodanie progestagenu, cyklicznie, przez co najmniej 12 dni w miesiącu podczas 28-dniowego cyklu lub stosowanie ciągłej złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej zapobiega podwyższeniu ryzyka związanego ze stosowaniem samych estrogenów w HTZ.

Bezpieczeństwo stosowania doustnej dawki estradiolu > 2 mg, skoniugowanych końskich estrogenów > 0,625 mg oraz systemów transdermalnych > 50 µg/dobę, po dodaniu progestagenu nie zostało zbadane.

W czasie pierwszych miesięcy leczenia mogą wystąpić plamienia i krwawienia śródcykliczne. Jeśli plamienie lub krwawienie śródcykliczne pojawia się po pewnym okresie leczenia albo utrzymuje się po zaprzestaniu leczenia, należy zbadać jego przyczynę, w razie potrzeby łącznie z biopsją endometrium w celu wykluczenia nowotworu złośliwego.

Stymulacja wyłącznie estrogenami może prowadzić do transformacji w stan przedrakowy lub nowotwór złośliwy w ogniskach endometriozy. Dlatego też należy rozważyć dodanie progestagenów do estrogenowej terapii zastępczej u kobiet, u których wykonano histerektomię z powodu endometriozy, jeśli wiadomo, że mają przetrwałe ogniska endometriozy.

### **Rak piersi**

Ogólne dowody potwierdzają zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową lub stosujących wyłącznie estrogenową HTZ, jest to zależne od długości trwania terapii.

#### *Skójarzona terapia estrogenowo-progestagenowa*

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie – Women’s Health Initiative study (WHI) oraz metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych zgodnie potwierdzają zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet stosujących produkty złożone estrogenowo-progestagenowe, które stają się widoczne po około 3 (1-4) latach stosowania HTZ (patrz punkt 4.8).

#### *Terapia estrogenowa*

Badanie WHI wykazało brak zwiększonego ryzyka raka piersi u kobiet po histerektomii stosujących wyłącznie estradiol jako HTZ. Badania obserwacyjne w większości wykazały niewielkie zwiększenie ryzyka raka piersi, które było jednak mniejsze niż u pacjentek stosujących estrogen w połączeniu z progestagenem (patrz punkt 4.8).

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

HTZ, zwłaszcza złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może utrudnić radiologiczne stwierdzenie raka piersi.

## **Rak jajnika**

Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak 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 środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów.

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

## **Żylna choroba zakrzepowo–zatorowa**

HTZ jest związana z większym ryzykiem 1,3-3 krotnie rozwoju żylniej choroby zakrzepowo–zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku HTZ niż później (patrz punkt 4.8).

Do ogólnie uznawanych czynników ryzyka ŻChZZ należą: stosowanie estrogenów, podeszły wiek, rozległe zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość ( $WMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ), ciąża oraz okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (SLE) i rak. Nie ma zgodności na temat ewentualnej roli żyłaków w ŻChZZ. Jak u wszystkich chorych po operacji, należy przykładać szczególną uwagę do działań profilaktycznych zapobiegających ŻChZZ po zabiegach chirurgicznych. Jeśli prawdopodobne jest długotrwałe unieruchomienie pacjentki po zabiegach planowych, należy rozważyć czasowe wstrzymanie HTZ na 4 do 6 tygodni przed operacją. Nie należy wznowiać leczenia przed powrotem pacjentki do sprawności ruchowej.

Pacjentki z potwierdzonymi skłonnościami do trombofilii są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ŻChZZ, przy czym HTZ może dodatkowo zwiększyć to ryzyko. HTZ u tych pacjentek jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Kobietom, które dotychczas nie chorowały na ŻChZZ, ale choroba ta wystąpiła w najbliższej rodzinie w młodym wieku, można zaproponować badanie przesiewowe, mając na uwadze ograniczenia takiego badania (podczas badań przesiewowych jedynie odsetek zaburzeń zakrzepowo–zatorowych może zostać zidentyfikowany). W przypadku wykrycia zaburzeń wskazujących na skłonność do zakrzepicy, związanych z występowaniem zakrzepów u bliskich krewnych lub gdy zaburzenia są poważne (np. niedobór białka C, białka S, antytrombiny lub kombinacja tych zaburzeń) HTZ jest przeciwwskazana.

Kobiety już stosujące leczenie przeciwzakrzepowe wymagają starannego rozważenia korzyści i ryzyka związanych z HTZ.

Jeśli po rozpoczęciu leczenia rozwinie się ŻChZZ, produkt należy odstawić. Pacjentka powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem w razie podejrzenia wystąpienia u niej objawów choroby zakrzepowo–zatorowej (np. bolesny obrzęk podudzia, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

## **Choroba wieńcowa**

Badania randomizowane nie dostarczyły dowodów, że stosowanie estrogenowo–progestagenowej lub estrogenowej HTZ, u kobiet z chorobą wieńcową lub bez niej, chroni przed zawałem serca.

### **Skojarzona terapia estrogenowo–progestagenowa**

Relatywne ryzyko rozwoju choroby wieńcowej u kobiet stosujących estrogeny+progestagen jako HTZ jest nieznacznie zwiększone. Jako, że ryzyko choroby wieńcowej jest ściśle zależne od wieku, liczba dodatkowych przypadków choroby wieńcowej w okresie stosowania estrogenów + progestagenu jest bardzo mała u zdrowych kobiet w wieku okołomenopauzalnym, ale zwiększa się z wiekiem.

### Terapia estrogenowa

Randomizowane, kontrolowane badania wykazały brak zwiększonego ryzyka choroby wieńcowej u kobiet po histerektomii stosujących wyłącznie estrogeny.

### Udar mózgu

Stosowanie złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej oraz wyłącznie estrogenów wiąże się z 1,5-krotnie zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwiennego. Relatywne ryzyko nie zmienia się wraz z wiekiem ani czasem od menopauzy. Jednakże, pierwotne ryzyko udaru jest ściśle zależne od wieku. W związku z tym ogólne ryzyko udaru mózgu u kobiet w okresie stosowania HTZ zwiększa się z wiekiem.

### Wirusowe zapalenie wątroby typu C

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, zwiększenie aktywności AlAT ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Ponadto, również u pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem, zwiększenie aktywności AlAT obserwowano u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

U kobiet przyjmujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, odsetek zwiększenia aktywności AlAT był podobny, jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru oraz ze schematem leczenia za pomocą glekaprewirem/pibrentaswirem. Patrz punkt 4.5.

### Inne stany

Estrogeny mogą powodować retencję płynów, stąd też pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek wymagają uważnego monitorowania. Należy ściśle monitorować pacjentki z krańcową niewydolnością nerek, ponieważ można się spodziewać zwiększenia stężenia krążących substancji czynnych produktu Climara-50.

Ponieważ w czasie leczenia estrogenami donoszono o rzadkich przypadkach znacznego zwiększenia stężenia trójglicerydów we krwi prowadzącego do zapalenia trzustki, należy podczas HTZ, w tym terapii estrogenami, kontrolować wyniki badań kobiet, u których wcześniej stwierdzano zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi.

Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), prowadząc do zwiększenia całkowitej ilości krążących hormonów tarczycy, mierzonych za pomocą jodu związanego z białkami (PBI), stężenia T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) lub stężenia T3 (radioimmunologicznie). Zmniejszone jest wiązanie T3 przez żywicę, co odzwierciedla zwiększone stężenie TBG. Stężenia wolnego T4 i wolnego T3 pozostają niezmiennione. Mogą być zwiększone stężenia innych białek wiążących w surowicy, np. globuliny wiążącej kortykoidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadząc do zwiększenia się ilości krążących odpowiednio kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia wolnych albo biologicznie czynnych hormonów pozostają niezmiennione. Może zwiększać się ilość innych białek w surowicy (angiotensynogenu/substratu reniny, alfa-1-antytrypsyny, ceruloplazminy).

Sporadycznie może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciężarnych w wywiadzie. Kobiety z tendencją do rozwoju ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe w okresie stosowania HTZ.

Stosowanie HTZ nie wpływa na poprawę czynności poznawczych. Istnieją dane na temat zwiększonego ryzyka prawdopodobnego otępienia u kobiet rozpoczynających leczenie ciągłe, złożoną lub estrogenową HTZ w wieku powyżej 65 lat.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Lekarz powinien uważnie monitorować pacjentki z gruczolakami (m. in. okresowo sprawdzać stężenie prolaktyny).

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

Uwaga: Informacje nt. jednocześnie przepisywanych leków powinny być konsultowane w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji.

#### **Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Climara-50**

*Substancje zwiększające klirens hormonów płciowych (zmniejszona skuteczność w wyniku indukcji enzymów), np.:*

Metabolizm estrogenów może być zwiększony przez równoczesne stosowanie substancji znanych z indukowania enzymów metabolizujących produkty lecznicze, w szczególności enzymów cytochromu P<sub>450</sub>. Do takich substancji należą np. leki przeciwdrgawkowe (np. barbiturany, fenytoina, primidon, karbamazepina) i leki przeciwzakaźne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz) oraz prawdopodobnie felbamat, gryzeofulwina, okskarbazepina, topiramata, i preparaty roślinne zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

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 powodować ich słabsze działanie i zmianę charakteru krwawień z macicy.

Indukcja enzymów może być obserwowana już po paru dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje zazwyczaj w ciągu paru tygodni. Może utrzymywać się przez ok. 4 tygodnie od zakończenia terapii.

*Substancje o zmiennym wpływie na klirens hormonów płciowych:*

W przypadku podawania równocześnie z HTZ kombinacji inhibitorów proteazy HIV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, włączając kombinacje z inhibitorami HCV, wiele z nich może zwiększać lub zmniejszać stężenia estrogenu w osoczu. W niektórych przypadkach efekt końcowy tych zmian może mieć znaczenie kliniczne.

W związku z tym, wywiad lekarski powinien uwzględniać informacje na temat potencjalnych interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami przeciw HIV/ HCV oraz związane z tym zalecenia.

*Substancje zmniejszające klirens hormonów płciowych (inhibitory enzymatyczne):*

Silne i umiarkowanie silne inhibitory CYP3A4, takie jak produkty lecznicze przeciwgrzybicze należące do grupy azoli (np. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, worykonazol), werapamil, makrolidy (np. klarytromycyna, erytromycyna), diltiazem i sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenia estrogenu w osoczu.

#### **Inne formy interakcji**

*Testy laboratoryjne*

Stosowanie sterydów płciowych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek (nośników) w osoczu, np. globuliny wiążącej hormony płciowe i frakcji lipidowych / lipidoproteinowych oraz parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany zazwyczaj pozostają w zakresie referencyjnym.

*Pozostałe interakcje*

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego zakażenia HCV za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, zwiększenie aktywności AIAT ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. U kobiet przyjmujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, odsetek zwiększenia aktywności AIAT był podobny jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru jak również ze schematem leczenia za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru. (Patrz punkt 4.4).

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

##### Ciąża

Produkt Climara-50 nie jest wskazany w ciąży. Jeśli w okresie stosowania systemów transdermalnych Climara-50 pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast odstawić produkt.

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

##### Karmienie piersią

Produkt Climara-50 nie jest wskazany w okresie karmienia piersią.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów stosujących produkt Climara-50 nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Podczas pierwszych kilku miesięcy leczenia mogą wystąpić krwawienia śródcykliczne, plamienia oraz tkliwość lub powiększenie piersi. Objawy te są zwykle przemijające i ustępują podczas kontynuacji leczenia.

Działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a ich częstość oszacowano na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Działania niepożądane produktu były rejestrowane w trzech badaniach klinicznych III fazy (n = 611 kobiet eksponowanych) i zostały włączone do tabeli, gdy uważano je za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem dawką 50 µg estradiolu na dobę po podaniu przezskórnym.

Wystąpienie działań niepożądanych jest ogólnie spodziewane u 76% pacjentek. W badaniach klinicznych u ponad 10% pacjentek wystąpiły działania niepożądane takie jak: reakcje w miejscu podania oraz ból piersi.

Działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA na podstawie spontanicznych doniesień przez pacjentki stosujące HTZ.

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości	



Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne		nastrój depresyjny	niepokój, zmniejszone lub zwiększone libido
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy	migrena
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia	
Zaburzenia serca		kołatanie serca	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, nudności	niestrawność	wzdęcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd	rumień guzowaty, pokrzywka	hirsutyzm, trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			skurcze mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	krwawienia z macicy i (lub) pochwy, w tym plamienia	ból piersi, tkliwość piersi	bolesne miesiączki, upławy, powiększenie piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęk	zmęczenie

#### Ryzyko raka piersi

- Prawie dwukrotne zwiększenie ryzyka raka piersi obserwowano u kobiet stosujących estrogen+progestagen przez okres dłuższy niż 5 lat.
- Zwiększenie ryzyka raka piersi u kobiet stosujących wyłącznie estrogeny jest mniejsze niż u kobiet stosujących estrogeny w skojarzeniu z progestagenem.
- Ryzyko zależy od czasu stosowania (patrz punkt 4.4).
- Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego randomizowanego badania kontrolowanego placebo (badanie WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań przedstawiono poniżej.

#### Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 5 lat (50–54 lata)*	Ryzyko względne	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach
<b>Wyłącznie estrogenowa HTZ</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Skojarzona estrogenowo-progestagenowa HTZ</b>			
50	13,3	1,6	8,0
* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m <sup>2</sup> ). Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.			

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 10 latach stosowania u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Wiek na początku	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w	Ryzyko względne	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących
------------------	--	-----------------	--

HTZ (lata)	okresie 10 lat (50–59 lat)*		HTZ po 10 latach
<b>Wyłącznie estrogenowa HTZ</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Skojarzona estrogenowo-progestagenowa HTZ</b>			
50	26,6	1,8	20,8
* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m <sup>2</sup> ). Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.			

### Badanie US WHI - dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania

Zakres wieku (lata)	Częstość występowania raka piersi na 1000 kobiet stosujących placebo przez okres 5 lat	Ryzyko względne & 95% CI	Dodatkowe przypadki raka piersi na 1000 kobiet stosujących HTZ przez okres 5 lat (95% CI)
<b>Wyłącznie estrogenowa CEE</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>Estrogenowo-progestagenowa CEE + MPA<sup>§</sup></b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
* badanie WHI przeprowadzone u kobiet bez macicy, u których nie obserwowano zwiększonego ryzyka raka piersi. § po zawężeniu badania do kobiet, które nie stosowały HTZ przed rozpoczęciem badania, podczas pierwszych 5 lat leczenia nie obserwowano zwiększonego ryzyka raka piersi; po 5 latach ryzyko było większe niż u kobiet niestosujących HTZ.			

### Ryzyko raka endometrium

#### Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą

Ryzyko raka endometrium dotyczy 5 na 1000 kobiet z zachowaną macicą, niestosujących HTZ. U kobiet z zachowaną macicą stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane, ponieważ powoduje to zwiększenie ryzyka raka endometrium (patrz punkt 4.4). W zależności od czasu trwania terapii estrogenowej i stosowanej dawki, zwiększenie ryzyka raka endometrium w badaniach epidemiologicznych wahał się od 5 do 55 dodatkowych przypadków zdiagnozowanych u każdej z 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

Dodawanie progestagenu do terapii estrogenowej przez 12 dni w każdym cyklu może zapobiegać zwiększonemu ryzyku. W badaniu MWS, pięcioletnie stosowanie złożonej HTZ (cyklicznie lub ciągle) nie powodowało zwiększenia ryzyka raka endometrium (RR 1,0 (0,8-1,2)).

### Ryzyko raka jajnika

Stosowanie wyłącznie estrogenowej lub estrogenowo-progestagenowej HTZ wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania raka jajnika (patrz punkt 4.4.). Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

HTZ jest związana z 1,3-3 krotnie większym ryzykiem względnym rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), czyli zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takich zdarzeń jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania terapii hormonalnej (patrz punkt 4.4). Wyniki badania WHI poniżej:

### Badanie WHI - dodatkowe ryzyko ŻChZZ w ciągu 5 lat stosowania

Zakres wieku (lata)	Częstość występowania ŻChZZ na 1000 kobiet stosujących	Ryzyko względne & 95% CI	Dodatkowe przypadki ŻChZZ na 1000 kobiet
---------------------	--	--------------------------	--

	placebo przez okres 5 lat		stosujących HTZ
<b>Doustna terapia estrogenowa*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Doustna terapia skojarzona, estrogenowo-progestagenowa</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
* badanie przeprowadzone u kobiet bez macicy			

### **Ryzyko choroby wieńcowej**

Ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone u kobiet stosujących HTZ estrogenowo-progestagenową w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

### **Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu**

Stosowanie terapii estrogenowej lub estrogenowo-progestagenowej związane jest z 1,5-krotnie zwiększonym ryzykiem relatywnym udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie zwiększa się podczas stosowania HTZ.

Relatywne ryzyko nie jest zależne od wieku ani czasu trwania terapii, ale jako że ryzyko pierwotne jest ściśle zależne od wieku, ogólne ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ zwiększa się z wiekiem, patrz punkt 4.4.

### **Badanie WHI łączone - dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego\* w ciągu 5 lat stosowania**

Zakres wieku (lata)	Częstość występowania udaru niedokrwiennego na 1000 kobiet stosujących placebo przez okres 5 lat	Ryzyko względne 95% CI	Dodatkowe przypadki udaru niedokrwiennego na 1000 kobiet stosujących HTZ
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
* brak rozgraniczenia między udarem niedokrwiennym a krwotocznym.			

Inne działania niepożądane zgłaszane w związku z leczeniem estrogenami/progestagenami:

- Choroby pęcherzyka żółciowego.
- Choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda (*chloasma*), rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyniowa.
- Ryzyko ołepienia u kobiet w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

### **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,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie nie jest prawdopodobne przy tym sposobie podawania. U niektórych kobiet mogą wystąpić nudności i wymioty oraz krwawienia z odstawienia. Nie ma specyficznej odtrutki, a leczenie powinno być objawowe. System transdermalny (systemy transdermalne) należy usunąć.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: naturalne i półsyntetyczne estrogeny, produkty proste, kod ATC: G03CA03.

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt Climara-50 zawiera syntetyczny 17 $\beta$ -estradiol, jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym estradiolem ludzkim, który zastępuje zanikającą produkcję estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzy. Estrogeny zapobiegają utracie masy kostnej następującej po menopauzie lub wycięciu jajników.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

- Łagodzenie objawów menopauzy  
Ustąpienie objawów menopauzalnych osiągnęto podczas kilku pierwszych tygodni leczenia.
- Zapobieganie osteoporozie
  - Niedobór estrogenów w menopauzie jest związany ze zwiększającym się obrotem kostnym i ubytkiem masy kostnej. Wpływ estrogenów na gęstość kości zależy od dawki. Jednakże, w badaniach klinicznych, skuteczność wyższych dawek w zapobieganiu osteoporozie pomenopauzalnej w porównaniu do dawki zawartej w produkcie Climara-50 nie była znacząco większa. Ochrona zdaje się być skuteczna tak długo, jak długo stosuje się leczenie. Po zaprzestaniu terapii HTZ, ubytek masy kostnej jest podobny jak u kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ.
  - Dowody z badania WHI oraz metaanalizy innych badań wykazały, że aktualne stosowanie u ogólnie zdrowych kobiet wyłącznie estrogenowej HTZ lub w skojarzeniu z progestagenem zmniejsza ryzyko złamań osteoporotycznych kości biodrowej, kręgosłupa i innych. HTZ może również chronić przed złamaniami kobiety z małą gęstością kości i (lub) rozpoznaną osteoporozą, jednak dowody są ograniczone.
  - Przeprowadzono dwa badania kliniczne w zapobieganiu osteoporozie z zastosowaniem produktu Climara, jedno w USA, a drugie w Europie.
  - Climara 50
    - Po 2 latach leczenia zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej (BMD) kręgosłupa lędźwiowego wynosiło 6,91% (4,90-8,91; przedział ufności 95% CI) oraz 4,09% (2,01-6,17; przedział ufności 95% CI) odpowiednio w badaniu europejskim i amerykańskim. W przypadku badania w USA dodatkowo badano wskaźnik odpowiedzi na leczenie. Odsetek kobiet, u których BMD kręgosłupa lędźwiowego utrzymała się lub zwiększyła wynosił 94%.
    - Climara-50 wykazuje również efekt na BMD szyjki kości udowej. Po 2 latach leczenia zwiększenie BMD szyjki kości udowej wynosiło 5,73% (4,25-7,21; przedział ufności 95% CI) oraz 1,61% (0,09-3,13; przedział ufności 95% CI) odpowiednio w badaniu europejskim i amerykańskim. W przypadku badania w USA dodatkowo badano wskaźnik odpowiedzi na leczenie. Odsetek kobiet, u których BMD szyjki kości udowej utrzymała się lub zwiększyła wynosił 78%.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

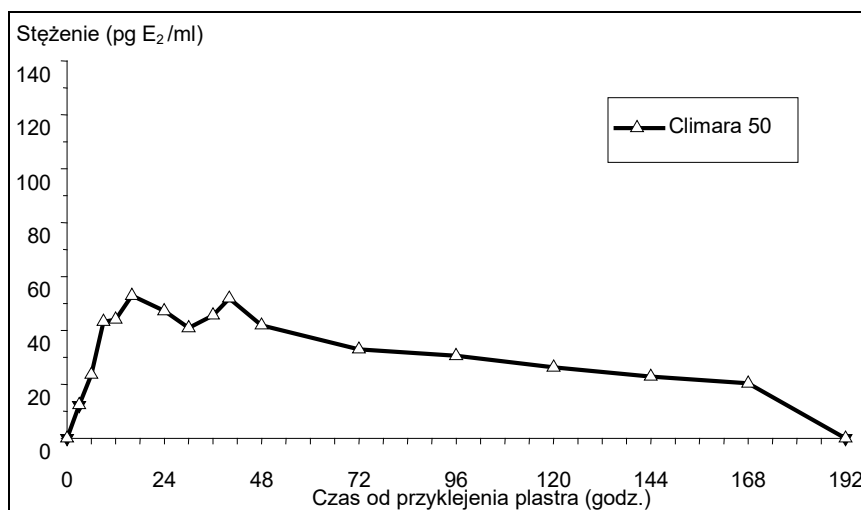
#### Wchłanianie

Po naklejeniu na skórę produktu Climara-50, estradiol jest w sposób ciągły uwalniany i transportowany przez nieuszkodzoną skórę, co prowadzi do uzyskania stabilnego stężenia krążącego estradiolu w trakcie 7-dniowego okresu leczenia jak pokazano na rysunku 1. Dostępność ogólnoustrojowa estradiolu po podaniu przezskórnym jest około 20 razy większa niż po podaniu

doustnym. Ta różnica wynika z braku efektu pierwszego przejścia przy podawaniu estradiolu drogą przezskórną. Podstawowe parametry farmakokinetyczne estradiolu podsumowano w poniższej tabeli:

System transdermalny	Dobowa szybkość wchłaniania $\mu\text{g}/\text{dobę}$	Miejsce stosowania	AUC(0- $t_{\text{końc.}}$ ) $\text{ng}\times\text{h}/\text{ml}$ / $\text{nmol}\times\text{h}/\text{l}$	$C_{\text{max}}$ $\text{pg}/\text{ml}$ / $\text{pmol}/\text{l}$	$C_{\text{sr}}$ $\text{pg}/\text{ml}$ / $\text{pmol}/\text{l}$	$t_{\text{max}}$ godz.	$C_{\text{min}}$ $\text{pg}/\text{ml}$ / $\text{pmol}/\text{l}$
Climara-50	50	Brzuch	5,44/20	55/202	35/129	26	30/110

**Rysunek 1:** Uśredniona nieskorygowana linia podstawowa stężeń 17  $\beta$ -estradiolu w surowicy w stosunku do profilu czasu po zastosowaniu systemu transdermalnego Climara-50.



### Dystrybucja

Dystrybucja egzogennych estrogenów jest podobna do estrogenów endogennych. Pozorna objętość dystrybucji estradiolu po jednorazowym podaniu dożylnym wynosi mniej więcej 1 l/kg mc. Estrogeny krążą we krwi w dużej części związane z białkami osocza. Około 61% estradiolu jest związane niespecyficznie z albuminami, a około 37% specyficznie z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. Sex Hormone Binding Globulin, SHBG).

### Metabolizm

Po podaniu przezskórnym, biotransformacja estradiolu prowadzi do uzyskania stężeń estronu i odpowiednich koniugatów mieszczących się w zakresie stężeń obserwowanych podczas wczesnej fazy folikularnej w wieku rozrodczym, stymulowanych przez współczynnik stężeń w surowicy estradiolu do estronu wynoszący około 1. Natomiast unika się niefizjologicznie dużych stężeń estronu będących rezultatem intensywnego metabolizmu tzw. „pierwszego przejścia” podczas doustnego podania estradiolu w hormonalnej terapii zastępczej, mających odbicie w niskim współczynniku estradiolu do estronu wynoszącym 0,1.

Biotransformacja estradiolu podawanego przezskórnym jest taka sama jak hormonu endogennego: estradiol jest metabolizowany głównie w wątrobie, ale i pozawątrobowo, np. w jelicie, nerkach, mięśniach szkieletowych i narządach docelowych. Procesy te obejmują wytwarzanie estronu, estriolu, katecholestenonów oraz koniugatów siarczanowych i glukuronidowych tych związków, które mają słabszą lub żadną aktywność estrogenową.

### Eliminacja

Całkowity klirens estradiolu po jednorazowym podaniu dożylnym wykazuje dużą zmienność w zakresie 10–30 ml/min/kg mc. Estradiol i jego metabolity są wydzielane z żółcią i podlegają tzw. krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Ostatecznie estradiol i jego metabolity są wydalane głównie z moczem jako siarczany i glukuronidy.

### Stan stacjonarny

Po wielokrotnym stosowaniu jednodziennych systemów transdermalnych Climara-50 nie obserwowano akumulacji estradiolu ani estronu. W związku z tym, stężenia w surowicy w stanie stacjonarnym estradiolu i estronu odpowiadają stężeniom obserwowanym po podaniu jednorazowym.

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

Profil toksyczności estradiolu jest dobrze znany. Nie ma żadnych danych przedklinicznych o istotnym znaczeniu dla lekarza, oprócz tych, które zawarto w innych rozdziałach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W pierwotnych badaniach na królikach nad podrażnieniem skóry, stosowanie systemu transdermalnego Climara-50 powodowało łagodne podrażnienie związane z urazem mechanicznym przy odrywaniu. Systemy transdermalne Climara-50 nie powodowały nadwrażliwości skóry.

Badania nad składnikami dodatkowymi (macierz klejowa, pokrycie i warstwa ochronna) nie wykazały żadnego ryzyka, związanego ze stosowaniem systemów transdermalnych Climara-50.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Etylu oleinian  
Izopropylu mirystynian  
Glicerylu monolaurynian  
Kopolimer akrylanowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

System transdermalny jest pojedynczo umieszczony w termozgrzewalnej torebce z trójwarstwowej folii laminowanej (folia poliestrowa, folia aluminiowa, folia Barex 200) lub w torebce z folii P619 [politereftalan etylenu (BOPET)/folia aluminiowa/ politereftalan etylenu (PET)].

4 systemy transdermalne w osobnych torebkach w tekturowym pudełku.

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

Po użyciu, system transdermalny nadal zawiera znaczne ilości estradiolu, który może mieć szkodliwy wpływ po dostaniu się do środowiska wodnego. Z tego powodu zużyty system transdermalny powinien być ostrożnie wyrzucony. Każde zużyte bądź nieużyte systemy transdermalne należy

złożyć na pół, klejącą warstwą do siebie i usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Zużytych systemów transdermalnych nie powinno się wrzucać do toalety.

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

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Niemcy

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

4583

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.11.1999 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r.

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

07.02.2022 r.