

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fem 7 Combi

faza I: 50µg/24 h (1,5 mg)

faza II: 50µg/24 h (1,5 mg) + 10 µg/24 h (1,5 mg)

System transdermalny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

System transdermalny fazy I:

estradiol (*Estradiolum*) półwodny 1,5 mg

Po nałożeniu na skórę z systemu transdermalnego uwalnia się 50 mikrogramów estradiolu na dobę w ciągu 7 dni. Czynna powierzchnia systemu transdermalnego wynosi 15 cm².

System transdermalny fazy II:

estradiol (*Estradiolum*) półwodny 1,5 mg

lewonorgestrel (*Levonorgestrelum*) 1,5 mg

Po nałożeniu na skórę z systemu transdermalnego uwalnia się 50 mikrogramów estradiolu i 10 mikrogramów lewonorgestrelu na dobę w ciągu 7 dni. Czynna powierzchnia systemu transdermalnego wynosi 15 cm².

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny

Fem 7 Combi jest ośmiokątnym, przezroczystym, elastycznym plasterem o zaokrąglonych brzegach, umieszczonym na zdejmowanej osłonie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) - w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie.

Doświadczenie w stosowaniu u kobiet po 65. roku życia jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych

Fem 7 Combi stosuje się 1 raz na tydzień, tzn. zużyty system transdermalny (plaster) należy natychmiast zastępować nowym, co 7 dni.

Fem 7 Combi służy do leczenia ciągłego sekwencyjnego. Każdy cykl leczenia produktem Fem 7 Combi polega na stosowaniu kolejno dwóch systemów zawierających tylko estradiol (faza I), co 7 dni oraz dwóch systemów zawierających estradiol i lewonorgestrel (faza II), co 7 dni. Zgodnie z powyższym, należy stosować następujący schemat leczenia:

- jeden system transdermalny fazy I raz w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie,
- następnie jeden system transdermalny fazy II raz w tygodniu przez następne dwa tygodnie.

U kobiet po menopauzie niestosujących hormonalnej terapii zastępczej leczenie produktem Fem 7 Combi można rozpocząć w dowolnym czasie.

U kobiet stosujących inne produkty w hormonalnej terapii zastępczej metodą ciągłą złożoną, leczenie produktem Fem 7 Combi można rozpocząć również w dowolnym czasie.

U kobiet stosujących inne produkty w hormonalnej terapii zastępczej metodą ciągłą sekwencyjną zmiana leczenia na produkt Fem 7 Combi powinna nastąpić po zakończeniu trwającego cyklu leczenia.

W leczeniu objawów związanych z niedoborem estrogenów należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

HTZ powinna być stosowana tak długo, jak długo korzyści z nią związane przewyższają ryzyko.

Sposób stosowania

Powierzchnia skóry wybrana do naklejenia systemu transdermalnego powinna być czysta, sucha i nieuszkodzona. System należy naklejać poniżej pasa (górne części pośladków, biodra, brzuch).

Systemów Fem 7 Combi nie wolno przyklejać na piersiach lub w ich najbliższej okolicy.

Należy upewnić się, że plaster podczas noszenia nie będzie uszkodzany przez odzież (należy unikać przyklejania plastra w talii oraz noszenia obcisłych ubrań, które mogłyby zderzyć plaster ze skóry).

Kolejnego systemu nie należy naklejać po raz drugi w tym samym miejscu bez zachowania przerwy.

Należy zachować przynajmniej tygodniowy odstęp pomiędzy przyklejeniem systemu w tym samym miejscu na skórze.

Rozerwać jedną z saszetek wzdłuż bocznych nacięć (nie używać nożyczek) i wyjąć system transdermalny. Po wyjęciu systemu z opakowania (saszetki) usunąć połowę dwuczęściowej folii ochronnej, unikając dotykania ręką wewnętrznej, przylepnej strony systemu.

Ściągnąć drugą połowę folii ochronnej i przycisnąć system mocno do skóry, przytrzymując go powierzchnią dłoni przez co najmniej 30 sekund i zwracając szczególną uwagę na dokładne przyklejenie brzegów plastra. Nacisk i ciepło dłoni zapewnią optymalną przyczepność plastra do skóry. Ważne jest, by cały plaster przylegał do skóry, zwłaszcza przy brzegach. Plaster należy nalepiać na skórę bezpośrednio po wyjęciu z opakowania.

Można brać kąpiel i prysznic bez zdejmowania systemu.

W przypadku odklejenia się plastra wcześniej, tj. przed upływem 7 dni (z powodu wzmożonego wysiłku fizycznego, nadmiernego pocenia się lub otarcia przez obcisłe ubranie) należy użyć następnego plastra z tej samej fazy leczenia. Plaster ten należy usunąć w odpowiednim, wcześniej ustalonym dniu. Następnie należy kontynuować kolejność zmiany plastrów zgodnie ze wcześniejszym schematem.

Ta sama zasada obowiązuje również wtedy, gdy pacjentka zapomni zmienić system transdermalny na czas. W takim przypadku zwiększa się prawdopodobieństwo krwawienia międzymiesiączkowego oraz plamienia.

System nie powinien być narażony na działanie światła słonecznego.

Usunięcie systemu powinno odbywać się powoli, aby uniknąć podrażnienia skóry. Jeśli resztki kleju pozostają na skórze, można je usunąć za pomocą kremu lub mleczka kosmetycznego.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu Fem 7 Combi u dzieci jest przeciwwskazane.

4.3. Przeciwwskazania

Produktu Fem 7 Combi nie należy stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- rak piersi (stwierdzenie lub podejrzenie raka piersi oraz rak piersi w wywiadzie);
- stwierdzenie lub podejrzenie estrogenozależnego nowotworu złośliwego (np. raka endometrium);

- nieleczona hiperplazja endometrium;
- krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej przyczynie;
- wcześniej występująca idiopatyczna lub aktualnie występująca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- aktywne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego);
- ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, do czasu normalizacji wyników badań czynności wątroby;
- porfiria.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku leczenia objawów menopauzy, HTZ należy rozpoczynać jedynie gdy mają one negatywny wpływ na jakość życia pacjentki. We wszystkich przypadkach należy przynajmniej raz w roku dokonywać uważnej oceny ryzyka względem korzyści, a HTZ należy kontynuować tylko dopóty, dopóki korzyści przewyższają ryzyko.

Badania lekarskie / badania kontrolne

Przed rozpoczęciem lub ponownym wprowadzeniem HTZ należy zebrać pełny wywiad lekarski (z uwzględnieniem wywiadu rodzinnego) oraz przeprowadzić badanie ogólne i badanie ginekologiczne (w tym badanie narządów miednicy i badanie piersi).

Podczas leczenia konieczne jest wykonywanie regularnych badań kontrolnych (w tym badania ginekologicznego), których częstość i zakres należy dostosować do potrzeb każdej pacjentki.

Obecnie istnieją przesłanki, pozwalające przypuszczać, że hormonalna terapia zastępcza może mieć wpływ na względne ryzyko występowania raka piersi u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Pacjentki należy poinstruować, jakie zmiany w piersiach powinny być zgłaszane lekarzowi prowadzącemu lub pielęgniarce (patrz „Rak piersi” poniżej). Należy wykonywać badania, w tym mammografię, zgodnie z obecnie przyjętą praktyką badań przesiewowych, z uwzględnieniem sytuacji klinicznej każdej pacjentki.

Sytuacje wymagające obserwacji

Jeżeli którekolwiek z poniższych zaburzeń występuje, występowało wcześniej lub nasiliło się w czasie ciąży lub poprzedniej terapii hormonalnej, stan zdrowia pacjentki musi być ściśle monitorowany. Należy wziąć pod uwagę, że wymienione zaburzenia mogą wystąpić ponownie lub nasilić się w czasie terapii produktem Fem 7 Combi. Dotyczy to zwłaszcza takich chorób, jak:

- mięśniaki gładkie (włókniakomięśniaki macicy) lub endometrioza;
- przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub czynniki ich ryzyka (patrz niżej);
- czynniki ryzyka nowotworu estrogenozależnego, np. rak piersi u krewnych 1-ego stopnia;
- nadciśnienie tętnicze;
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby);
- cukrzyca ze zmianami naczyniowymi lub bez zmian naczyniowych;
- kamica żółciowa;
- migrena lub (silne) bóle głowy;
- toczень rumieniowaty układowy;
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz niżej);
- padaczka;
- astma;
- otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia. Leczenie należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia któregośkolwiek przeciwwskazania lub w przypadku wystąpienia:

- żółtaczkę lub pogorszenia czynności wątroby;
- znacznego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi;
- pojawienia się migrenowych bólów głowy;
- ciąży.

Hiperplazja endometrium

- Podawanie samych estrogenów przez dłuższy czas zwiększa ryzyko hiperplazji endometrium i raka endometrium (patrz punkt 4.8). Dodatkowe podawanie progestagenu przez co najmniej 12 dni cyklu kobietom z zachowaną macicą znacznie zmniejsza to ryzyko.
- W pierwszych miesiącach terapii mogą wystąpić krwawienia międzymiesiączkowe lub plamienia. Jeżeli objawy te wystąpią po pewnym czasie trwania terapii lub po jej przerwaniu, należy zbadać przyczynę tego zaburzenia, przeprowadzając na przykład biopsję endometrium, celem wykluczenia nowotworu złośliwego błony śluzowej trzonu macicy.
- Niezrównoważona stymulacja estrogenowa może prowadzić do przedrakowych lub rakowych przekształceń w resztkowych ogniskach endometriozy. Dlatego, należy rozważyć dodanie progestagenów do terapii zastępczej estrogenami u kobiet po histerektomii z powodu endometriozy, jeśli wiadomo, że u pacjentek tych nadal występują ogniska endometriozy.

Rak piersi

Wszystkie dane potwierdzają zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących HTZ w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu lub samego estrogenu, co zależy od czasu trwania HTZ.

Leczenie skojarzone estrogen-progestagen

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie *Women's Health Initiative* (WHI) oraz metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych zgodnie potwierdzają zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ, co uwidacznia się po około 3 (1–4) latach (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, a zwłaszcza leczenie zawierające kombinację estrogen-progestagen, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może mieć negatywny wpływ na wykrycie raka piersi w badaniu radiologicznym.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

HTZ jest związana z większym ryzykiem względnym wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne i badania epidemiologiczne wykazały od dwóch do trzech razy większe ryzyko wystąpienia ŻChZZ u pacjentek stosujących HTZ w porównaniu z pacjentkami nie stosującymi HTZ. U kobiet nie stosujących HTZ liczbę zachorowań na ŻChZZ w ciągu 5 lat szacuje się na około 3 przypadki na 1 000 kobiet w wieku 50-59 lat i 8 przypadków na 1 000 kobiet w wieku 60-69 lat.

Szacuje się, że u zdrowych kobiet stosujących HTZ przez 5 lat, liczba dodatkowych przypadków ŻChZZ w okresie 5 lat wyniesie od 2 do 6 (średnio 4) na 1 000 kobiet w wieku 50-59 lat i od 5 do 15 (średnio 9) na 1 000 kobiet w wieku 60-69 lat. Wystąpienie ŻChZZ jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż w okresie późniejszym.

Powszechnie uznawane czynniki ryzyka ŻChZZ to występowanie tego typu zaburzeń u pacjentki lub u krewnych, znaczna otyłość (wskaźnik masy ciała $> 30 \text{ kg/m}^2$) oraz toczeń rumieniowaty układowy (SLE). Nie ma zgodności, co do wpływu żyłaków na występowanie ŻChZZ.

Pacjentki, które chorowały na ŻChZZ lub mają skłonności do zakrzepicy, narażone są na większe ryzyko ŻChZZ. HTZ może to ryzyko dodatkowo zwiększyć. Jeśli w wywiadzie lekarskim stwierdzono zaburzenia zakrzepowo-zatorowe u pacjentki bądź w jej rodzinie lub, jeśli stwierdzono nawracające poronienia samoistne, należy określić ich przyczynę, aby wykluczyć skłonności do zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. Do czasu dokładnej oceny predyspozycji do zaburzeń zakrzepowych lub rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego, stosowanie HTZ jest przeciwwskazane. U kobiet już leczonych lekami przeciwzakrzepowymi, należy szczególnie krytycznie ocenić stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ.

Ryzyko ŻChZZ może zwiększać się okresowo w czasie dłuższego unieruchomienia, po dużym urazie lub ciężkiej operacji. Podobnie jak u wszystkich pacjentów po operacji, należy zwrócić szczególną

uwagę na profilaktykę ŻChZZ. W przypadku dłuższego unieruchomienia przewidywanego po planowanej operacji, zwłaszcza brzusznej lub ortopedycznej operacji kończyn dolnych, należy rozważyć czasowe przerwanie HTZ cztery do sześciu tygodni wcześniej, o ile jest to możliwe. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż od momentu odzyskania pełnej sprawności ruchowej przez pacjentkę.

W przypadku wystąpienia ŻChZZ po rozpoczęciu hormonalnej terapii zastępczej, stosowanie produktu Fem 7 Combi należy przerwać.

Należy poinformować pacjentki o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza po zauważeniu u siebie objawów zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (np. bolesnego obrzęku nogi, nagłego bólu w klatce piersiowej, duszności).

Choroba niedokrwienna serca

Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne nie dostarczyły dowodów potwierdzających korzystny wpływ terapii ciągłej złożonej skoniugowanymi estrogenami i octanem medroksyprogesteronu (MPA) na układ krążenia. W dwóch dużych badaniach klinicznych (badaniu WHI i HERS, ang. *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) wykazano możliwy wzrost ryzyka zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe w pierwszym roku stosowania i żadnych korzyści. W przypadku innych rodzajów HTZ, istnieją jedynie ograniczone dane z randomizowanych, kontrolowanych badań, dotyczących wpływu tych leków na zachorowalność na choroby sercowo-naczyniowe lub umieralność z ich powodu. Dlatego też nie wiadomo, czy uzyskane wyniki dotyczą także innych rodzajów HTZ.

Udar mózgu

Jedno duże, randomizowane badanie kliniczne (badanie WHI) wykazało, jako wynik drugorzędowy, zwiększone ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu u zdrowych kobiet w czasie stosowania w sposób ciągły złożony skoniugowanych estrogenów i MPA. W przypadku kobiet nie stosujących HTZ szacuje się, że liczba udarów mózgu w ciągu 5 lat wynosi około 3 przypadki na 1 000 kobiet w wieku 50-59 lat i 11 przypadków na 1 000 kobiet w wieku 60-69 lat.

Szacuje się, że w przypadku kobiet stosujących skoniugowane estrogeny oraz octan medroksyprogesteronu przez 5 lat, ilość dodatkowych przypadków udaru mózgu wynosi od 0 do 3 (średnio 1) na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat i od 1 do 9 (średnio 4) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Nie wiadomo czy zwiększone ryzyko dotyczy także innych rodzajów HTZ.

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 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 (patrz punkt 4.8).

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 zaburzenia

- Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów, dlatego też należy uważnie obserwować pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek. Pacjentki z krańcową niewydolnością nerek powinny być uważnie monitorowane, gdyż można spodziewać się zwiększenia stężenia substancji czynnych produktu Fem 7 Combi w krwiobiegu.
- Kobiety z występującą wcześniej hipertrójglicydemią powinny być uważnie obserwowane w trakcie terapii zastępczej estrogenami lub innej hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ zgłaszano rzadkie przypadki, w których znaczne zwiększenie stężenia trójglicerydów w osoczu prowadziło do zapalenia trzustki po zastosowaniu estrogenów.
- Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), co prowadzi do zwiększenia całkowitej ilości tyroksyny w krwiobiegu, które można stwierdzić za pomocą pomiaru stężenia jodu związanego z białkiem (PBI), za pomocą stężenia T4 (poprzez chromatografię kolumnową lub metodą RIA), lub stężenia T3 (metodą RIA). Wychwył wolnego T3 zostaje zmniejszony, wskazując na zwiększenie stężenia TBG. Stężenia wolnego T4 i wolnego T3 pozostają bez zmian. Może nastąpić zwiększenie stężenia innych białek wiążących osocza, np. globuliny wiążącej kortyzol (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadząc odpowiednio do zwiększonego krążenia kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia wolnych i biologicznie czynnych hormonów pozostają bez zmian. Stężenia innych białek osocza mogą zwiększyć się (angiotensynogen / substrat reniny, alfa-I-antytrypsyna, ceruloplazmina).
- Brak ostatecznych dowodów na poprawę funkcji poznawczych. Istnieją pewne dowody z badania WHI wskazujące na zwiększone ryzyko otępienia u kobiet rozpoczynających terapię ciągłą złożoną CEE i MPA po ukończeniu 65. lat. Nie wiadomo, czy wyniki te odnoszą się również do młodszych kobiet po menopauzie lub kobiet stosujących inne rodzaje HTZ.
- Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów i progestagenów może ulec nasileniu pod wpływem jednoczesnego stosowania substancji nasilających aktywność enzymów metabolizujących leki (szczególnie enzymów cytochromu P-450) takich, jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, prymidon) oraz leki przeciwwakacyjne (ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir, choć znane jako silne inhibitory enzymów, wykazują właściwości pobudzające enzymy, gdy stosuje się je jednocześnie z hormonami steroidowymi.

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

Podczas stosowania systemów transdermalnych udział wątroby w metabolizmie jest mniej istotny, dlatego też substancje pobudzające enzymy mają mniejszy wpływ na stosowane w ten sposób estrogeny i progestageny niż hormony przyjmowane doustnie.

Pod względem klinicznym, zwiększony metabolizm estrogenów może doprowadzić do osłabienia działania tych hormonów i zaburzeń w profilu krwawień z dróg rodnych.

Wpływ HTZ z estrogenami na inne produkty lecznicze

Wykazano, że hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny znacznie zmniejszają stężenia lamotryginy w osoczu podczas jednoczesnego podawania z powodu indukcji glukuronidacji lamotryginy. Może to zmniejszyć kontrolę napadów. Chociaż potencjalna interakcja między hormonalną terapią zastępczą i lamotryginą nie była badana, spodziewane jest, że istnieje podobna interakcja, która może prowadzić do osłabienia kontroli napadów u kobiet przyjmujących oba produkty lecznicze jednocześnie.

Pozostałe interakcje

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego zakażenia 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. 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 jak również ze schematem leczenia za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru. (Patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Fem 7 Combi nie jest wskazany do stosowania podczas ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia produktem Fem 7 Combi, lek należy natychmiast odstawić.

Badania kliniczne przeprowadzone na dużej liczbie pacjentek nie wykazują działań niepożądanych lewonorgestrelu na płód.

Wyniki większości dotychczasowych badań epidemiologicznych dotyczących przypadkowej ekspozycji płodu na działanie estrogenów i progestagenów nie wykazały efektów teratogennych ani też fetotoksycznych.

Karmienie piersią

Produkt Fem 7 Combi nie jest wskazany do stosowania w czasie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nie stwierdzono wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują najczęściej (> 10%) w miejscu zastosowania systemu transdermalnego. Są to: rumień, podrażnienie i opuchnięcie skóry, świąd. Zwykle przemijają bez specjalnego leczenia po 2-3 dniach po usunięciu plastra.

Inne możliwe działania niepożądane to takie, które można zaobserwować w przypadku stosowania innych produktów estrogenowo-progestagenowych w HTZ:

Układ narządów wewnętrznych	Częste działania niepożądane > 1/100 do < 1/10	Niezbýt częste działania niepożądane > 1/ 1 000 do < 1/100	Rzadkie działania niepożądane > 1/10 000 do < 1/1 000
Zaburzenia psychiczne	Wzmoczenie popędu płciowego Osłabienie popędu płciowego		Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Migrena Parestezje	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty	Wzdęcia Ból brzucha Niestrawność	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Kamica żółciowa Żółtaczka cholestatyczna
Zaburzenia		Nadciśnienie	

naczyniowe			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie międzymiesiączkowe i plamienie	Bolesne miesiączkowanie Hiperplazja endometrium Rak piersi	Mięśniaki gładkie macicy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zatrzymanie płynów	
Badania		Zwiększenie masy ciała Zmniejszenie masy ciała	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia	

Rak piersi

Zgodnie z wynikami wielu badań epidemiologicznych i jednego randomizowanego badania kontrolowanego placebo, badania WHI (Women's Health Initiative), całkowite ryzyko wystąpienia raka piersi wzrasta wraz z przedłużaniem się HTZ u kobiet stosujących HTZ aktualnie lub w ostatnim czasie.

Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących same estrogeny jest mniejsze niż w przypadku pacjentek stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen.

Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego badania randomizowanego z grupą kontrolną przyjmującą placebo (WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań przedstawiono poniżej.

Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 5 lat (50–54 lata)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach
HTZ estrogenowa			
50	13,3	1,2	2,7
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²). 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 leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 10 lat (50–59 lat)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach
HTZ estrogenowa			
50	26,6	1,3	7,1
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²).

Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

W badaniu WHI zgłaszano szacunkowe wartości ryzyka wynoszące 1,24 (95%CI: 1,01 – 1,54) po 5,6 latach stosowania HTZ będącej kombinacją estrogenów i progestagenu (CEE + MPA) u wszystkich kobiet stosujących HTZ w porównaniu z placebo.

W badaniu WHI oceniono, że po upływie 5,6 lat obserwacji kobiet w wieku od 50 do 79 lat, HTZ złożona z *estrogenu-progestagenu* (CEE + MPA) spowoduje dodatkowo 8 przypadków inwazyjnego raka piersi na 10 000 kobieto-lat.

Według danych pochodzących z badania klinicznego, szacuje się, że:

- Na 1 000 kobiet z grupy placebo
- będzie rozpoznane około 16 przypadków inwazyjnego raka piersi w ciągu 5 lat.
- Na 1 000 kobiet stosujących złożoną HTZ estrogenem i progestagenem (CEE + MPA), liczba dodatkowych przypadków raka piersi wyniesie
- pomiędzy 0 i 9 (średnio 4) w okresie 5 lat stosowania.

Liczba dodatkowych przypadków raka piersi u kobiet stosujących HTZ jest zasadniczo taka sama jak u kobiet rozpoczynających HTZ niezależnie od wieku, w którym rozpoczęły stosowanie leku (wiek w przedziale 45-65 lat) (patrz punkt 4.4)

Rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą, ryzyko hiperplazji i raka endometrium wzrasta w miarę trwania monoterapii estrogenami. Z danych z badań epidemiologicznych wynika, że wśród kobiet nie stosujących HTZ około 5 na 1000 zachoruje na raka trzonu macicy w wieku 50 – 65 lat. W zależności od czasu trwania leczenia i dawki estrogenów, ryzyko raka endometrium wśród kobiet stosujących same estrogeny jest 2 do 12 razy większe w porównaniu z kobietami ich nie stosującymi. Dodatkowe stosowanie progestagenów w terapii estrogenami znacznie zmniejsza to ryzyko.

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 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 stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

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

- estrogenozależne nowotwory łagodne i złośliwe, np. rak trzonu macicy,
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub zakrzepica żył miednicy mniejszej i zatorowość płucna. Występują one częściej u kobiet stosujących HTZ niż u nie stosujących HTZ (patrz punkt „Przeciwwskazania” oraz „Ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności”).
- zawał mięśnia sercowego i udar mózgu;
- choroby pęcherzyka żółciowego (np. kamica żółciowa);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, choroba Schönleina – Henocha
- możliwa demencja.

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

Postać farmaceutyczna i droga podania produktu powoduje, że ciężkie przedawkowanie jest mało prawdopodobne. Objawami przedawkowania są przede wszystkim: tkliwość piersi, obrzęki w okolicach brzucha/ miednicy, uczucie lęku, pobudzenie, nudności i wymioty. W tym przypadku, jedynym właściwym postępowaniem jest usunięcie systemu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego; progestageny i estrogeny, produkty sekwencyjne; lewonorgestrel i estradiol

Kod ATC: G03FB 09

Zawarty w produkcie estradiol jest syntetycznym 17 β -estradiolem, identycznym pod względem chemicznym i biologicznym z estradiolem naturalnym. Uzupełnia on braki w wytwarzaniu estrogenów u kobiet po menopauzie oraz łagodzi objawy menopauzy. Estrogeny pobudzają rozrost błony śluzowej trzonu macicy.

Dodatkowe podanie lewonorgestrelu (syntetycznego progestagenu) kobietom leczonym estrogenami, redukuje, lecz nie eliminuje ryzyka hiperplazji endometrium oraz raka trzonu macicy u kobiet z zachowaną macicą.

W czasie terapii produktem Fem 7 Combi złagodzenie objawów menopauzy uzyskiwano w czasie pierwszych tygodni leczenia.

Po roku leczenia 82,7% kobiet krwawiących stwierdziło krwawienie cykliczne. Czas rozpoczęcia krwawienia był mniej więcej stały, od 1 do 2 dni przed końcem cyklu, trwał średnio 4-5 dni. Kobiety z krwawieniem międzymiesiączkowym i (lub) plamieniem stanowiły 17,3%. U 19,4% pacjentek w ciągu 13 cykli terapii wystąpił brak krwawień.

Podczas stosowania produktu Fem 7 Combi zaobserwowano nieznaczne zwiększenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL) i zmniejszenie stężenia lipoprotein o małej gęstości (LDL), jak również zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego i trójglicerydów. Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po zastosowaniu transdermalnym produktu Fem 7 Combi, nie występuje tzw. „efekt pierwszego przejścia” w wątrobie, w przeciwieństwie do leków podawanych doustnie. Estradiol wnika do krwiobiegu w postaci niezmienionej i w ilościach fizjologicznych. Terapeutyczne stężenia estradiolu porównywalne są ze stężeniami stwierdzonymi w fazie folikularnej prawidłowego cyklu menstruacyjnego.

Po zastosowaniu systemu transdermalnego Fem 7 Combi zawierającego jedynie estradiol (faza 1) terapeutyczne stężenie estradiolu w osoczu występuje w ciągu 4 godzin; utrzymuje się przez cały czas naklejenia systemu (7 dni). Podawanie estradiolu jednocześnie z lewonorgestrellem (faza 2) nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne estradiolu. Maksymalne stężenia estradiolu w osoczu (C_{max}) wahają się od 58 do 71 pg/ml, średnie stężenie wynosi od 29 do 33 pg/ml, a najmniejsze stężenie wynosi 21 pg/ml w czasie obydwu faz terapii. Stężenie estradiolu powraca do wartości wyjściowych w ciągu 12 do 24 godzin po usunięciu systemu.

Po zastosowaniu systemu transdermalnego zawierającego estradiol i lewonorgestrel w dawce 10 µg/dobę (faza 2), maksymalne stężenie lewonorgestrelu (C_{max}) wynosi od 156 do 189 pg/ml i jest osiągnięte w ciągu od 63 do 91 godzin (t_{max}). Średnie stężenie lewonorgestrelu w ciągu siedmiu dni wynosi między 121 a 156 pg/ml, a minimalne stężenie w osoczu wynosi około 118 pg/ml. Okres półtrwania lewonorgestrelu w fazie końcowej wynosi około 28 godzin (minimalnie: 16 godzin, maksymalnie: 42 godziny).

Po wchłonięciu przez skórę lewonorgestrel wiąże się z albuminami (50%) i globuliną wiążącą hormony płciowe SHBG (47,5%). Powinowactwo lewonorgestrelu do SHBG jest większe niż innych powszechnie stosowanych progestagenów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi, poza informacjami zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa przylepna: kopolimer styrenu i izoprenu, estry gliceryny z uwodornionymi kwasami żywicznymi

Warstwa ochronna zewnętrzna: polietylenu tereftalan (PE)

Warstwa ochronna (do usunięcia): polietylenu tereftalan (PE) pokryty silikonem

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

4 systemy transdermalne - 2 systemy transdermalne fazy I + 2 systemy transdermalne fazy II
12 systemów transdermalnych - 6 systemów transdermalnych fazy I + 6 systemów transdermalnych fazy II

Systemy transdermalne umieszczone pojedynczo w opakowaniu z folii laminowanej papier/PE/Al/kopolimer etylenu, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Zużyty system transdermalny należy skleić składając na pół (powierzchnią klejącą do wewnątrz). System transdermalny można wyrzucić razem z odpadkami domowymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10544

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.02.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO