

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fem 7; 50 µg/24 h (1,5 mg), system transdermalny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy system transdermalny Fem 7 zawiera 1,5 mg estradiolu (*Estradiolum*) półwodnego. Po nałożeniu na skórę, z systemu uwalnia się 50 µg estradiolu na dobę przez 7 dni. Czynna powierzchnia systemu wynosi 15 cm².

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny.

Fem 7 jest sześciokątnym, całkowicie przezroczystym plastrem. Wewnętrzna (przylepna) warstwa jest pokryta dwuczęściową, przezroczystą folią ochronną.

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 wysokie ryzyko złamań, a które nie tolerują lub nie mogą stosować innych leków stosowanych w profilaktyce osteoporozy.

Doświadczenie w stosowaniu leku u kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Fem 7 stosuje się raz na tydzień, tzn. zużyty system należy zastępować nowym co siedem dni. Leczenie należy rozpocząć od jednego systemu (uwalniającego 50 µg estradiolu na dobę).

Jeżeli objawy menopauzy nie ustępują, dawkę można zwiększyć do dwóch systemów (uwalniających w sumie 100 µg estradiolu na dobę). W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania np. bólu piersi, dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

Nie należy stosować więcej niż dwa systemy tygodniowo.

Fem 7 należy stosować cyklicznie (3 tygodnie leczenia, 1 tydzień bez przyklejania plastra) lub metodą ciągłą.

U kobiet z zachowaną macicą leczenie skojarzone z dodatkowym podawaniem progestagenu co najmniej przez 12 – 14 dni w każdym cyklu jest niezbędne w celu uniknięcia rozrostu endometrium indukowanym przez estrogen. W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z punktem „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” – Rozrost i rak endometrium).

U kobiet, którym usunięto macicę nie stosujących hormonalnej terapii zastępczej lub przechodzących z innego produktu do HTZ, stosowanie produktu Fem 7 można rozpocząć w dowolnym czasie.

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

U kobiet z zachowaną macicą nie stosujących hormonalnej terapii zastępczej, stosowanie produktu Fem 7 można rozpocząć w dowolnym czasie.

U kobiet z zachowaną macicą stosujących sekwencyjną HTZ stosowanie produktu Fem 7 można rozpocząć po zakończeniu poprzedniego cyklu leczenia.

Przerwa w leczeniu może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia międzymiesiączkowego lub plamienia.

Sposób podawania

Powierzchnia skóry wybrana do naklejenia systemu (plastra) powinna być czysta, sucha, odłuszczone i nieuszkodzona. Zalecanymi miejscami do naklejania plastra są miejsca poniżej pasa (górne części pośladków, biodra, brzuch).

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

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

Rozerwać jedną z szetek wzdłuż bocznych nacięć (nie używać nożyczek) i wyjąć plaster. Usunąć połowę dwuczęściowej folii ochronnej. Unikać dotykania ręką wewnętrznej, przylepnej strony plastra. Przyłożyć plaster warstwą klejącą do skóry. Ściągnąć drugą połowę folii ochronnej i przez około 30 sekund mocno przyciskać plaster powierzchnią dłoni do skóry, aby przez ogrzanie go do temperatury ciała osiągnąć optymalną przyczepność. Plaster należy przylepiać na skórę bezpośrednio po wyjęciu z opakowania. Nowy plaster można przykleić w to samo miejsce na skórze po upływie dwóch tygodni.

Nie ma konieczności zdejmowania plastra przed kąpielą w wannie lub pod prysznicem.

Jeśli plaster lub jego część odklei się wcześniej, tzn. przed upływem 7 dni (na skutek wykonywania intensywnych ćwiczeń, silnego pocenia się lub otarcia przez obcisłą odzież), należy nakleić nowy plaster. W celu zapewnienia przestrzegania schematu leczenia, pacjentka powinna następnie zmieniać plastry zgodnie z pierwotnym planem dawkowania.

Tak samo należy postępować, jeśli pacjentka zapomni o zmianie plastra we właściwym czasie.

Jest to związane z większym ryzykiem krwawienia międzymiesiączkowego i plamienia.

Nie należy wystawiać plastra na działanie promieni słonecznych.

Plaster należy zdejmować powoli, aby uniknąć podrażnienia skóry. Jeśli na skórze pozostanie trochę kleju, należy go delikatnie zetrzeć za pomocą kremu lub mleczka kosmetycznego.

Dzieci i młodzież

Produkt Fem 7 jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Fem 7 nie należy stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- 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 z nieustalonej przyczyny;
- przebyta lub czynna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)

- znane zaburzenia świadczące o zwiększonej skłonności do powstawania zakrzepów (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”))
- ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, do czasu normalizacji wyników badań czynności wątroby;
- aktywne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego)
- porfiria

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Leczenie objawów pomenopauzalnych HTZ należy rozpocząć wyłącznie w przypadku występowania objawów, które w sposób negatywny wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy przynajmniej raz do roku przeprowadzić szczegółową ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowanego leczenia, a HTZ kontynuować należy wyłącznie w przypadku, gdy korzyści przewyższają ryzyko.
- Dowody dotyczące ryzyka związanego z HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednak ze względu na niski poziom całkowitego ryzyka u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka może być u nich bardziej korzystny niż u starszych kobiet.

Badania lekarskie i (lub) monitorowanie

Przed rozpoczęciem lub ponownym włączeniem HTZ należy przeprowadzić pełny wywiad lekarski, w tym wywiad rodzinny. Badanie fizykalne pacjentki (w tym ocena miednicy mniejszej oraz piersi) należy przeprowadzić pod kątem wywiadu oraz przeciwwskazań i ostrzeżeń dotyczących stosowania. W okresie leczenia zalecane jest przeprowadzanie badań kontrolnych, których częstość i rodzaj dostosowane są indywidualnie do każdej pacjentki. Pacjentki należy poinformować o konieczności powiadamiania lekarza lub pielęgniarki o wystąpieniu jakichkolwiek zmian w piersiach (patrz poniżej, “Rak piersi”). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednią diagnostykę obrazową, np. mammografię, należy wykonywać zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami prowadzenia badań przesiewowych, dostosowując je do klinicznych potrzeb danej pacjentki.

Stany wymagające monitorowania

Jeżeli którekolwiek z poniższych zaburzeń występuje, występowało wcześniej i (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 leczenia ogólnoustrojowego estrogenami. Dotyczy to zwłaszcza takich chorób, jak:

- mięśniaki gładkokomórkowe (włókniaki 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;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz niżej);
- padaczka;
- astma;
- otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego przerwania terapii

Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia któregokolwiek przeciwwskazania lub w przypadku wystąpienia:

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

Rozrost i rak endometrium

- U kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu błony śluzowej trzonu macicy oraz raka trzonu macicy zwiększa się wraz z wydłużeniem okresu stosowania wyłącznie estrogenów. Zaobserwowane ryzyko raka endometrium u kobiet stosujących estrogeny w monoterapii zwiększa się 2 do 12-krotnie w porównaniu z pacjentkami niestosującymi estrogenów, w zależności od czasu trwania leczenia i dawki estrogenów (patrz punkt 4.8).
- Po zaprzestaniu leczenia ryzyko może pozostać zwiększone przez co najmniej 10 lat. Zastosowanie progestagenów dodatkowo, cyklicznie przez co najmniej 12 dni na miesiąc/28-dniowy cykl lub ciągłe leczenie złożonymi produktami zawierającymi estrogen i progestagen u kobiet, które nie przeszły zabiegu usunięcia macicy, zapobiega nadmiernemu ryzyku związanemu ze stosowaniem produktów HTZ zawierających wyłącznie estrogen. Nie wykazano ryzyka wystąpienia hiperplazji endometrium podczas jednoczesnego stosowania progestagenu z estradiolem podanym doustnie w dawce > 2 mg, skoniugowanymi estrogenami końskimi w dawce > 0,625 mg lub estradiolem podawanym poprzez system transdermalny w dawce > 50 µg/dobę nie zostało wykazane.
- **W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić nieregularne krwawienia i plamienia z dróg rodnych.** Jeżeli nieregularne krwawienia i plamienia pojawiają się po pewnym czasie stosowania leczenia lub utrzymują się po odstawieniu leczenia, należy zbadać ich przyczynę, co może wiązać się z koniecznością wykonania biopsji endometrium w celu wykluczenia zmian o charakterze nowotworowym.
- Stymulacja estrogenowa nie równoważona podawaniem progestagenów może prowadzić do przedrakowej lub rakowej transformacji w szczątkowych ogniskach endometriozy. Dlatego należy rozważyć włączenie progestagenów do estrogenowej terapii zastępczej u kobiet, które przeszły zabieg usunięcia macicy ze względu na endometriozę, jeśli wiadomo, że mają szczątkowe jej ogniska.

Rak piersi

Wszystkie dane potwierdzają zwiększone ryzyko 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 study (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).

Leczenie samym estrogenem

- W badaniu WHI nie stwierdzono wzrostu ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet z usuniętą macicą stosujących HTZ samymi estrogenami. W badaniach obserwacyjnych zgłaszano na ogół niewielki wzrost ryzyka rozpoznania raka piersi, które było mniejsze niż ryzyko u kobiet stosujących leczenie skojarzone estrogenami 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.

Hormonalna terapia zastępcza, a w szczególności złożona estrogenowo-progestagenowa, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może utrudniać radiologiczne wykrywanie raka piersi

Rak jajnika

Rak jajnika występuje dużo 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 badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

- Stosowanie HTZ wiąże się z 1,3 do 3-krotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo takiego zdarzenia jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).
- Pacjentki z ŻChZZ lub z rozpoznanymi stanami zakrzepowymi w wywiadzie wykazują zwiększone ryzyko ŻChZZ, a HTZ może zwiększać to ryzyko. W związku z tym HTZ jest przeciwwskazana u tych pacjentek (patrz punkt 4.3).

Powszechnie uznane czynniki ryzyka ŻChZZ obejmują: stosowanie estrogenów, zaawansowany wiek, rozległe zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała BMI > 30 kg/m²), ciąża i (lub) okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (ang. Systemic Lupus Erythematosus, SLE) oraz nowotwór. Nie ma zgodności, co do wpływu żyłaków na przebieg ŻChZZ.

- Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów po zabiegach chirurgicznych, należy wziąć pod uwagę profilaktykę w zakresie pooperacyjnego wystąpienia ŻChZZ. W przypadku długotrwałego unieruchomienia po planowanych operacjach, zaleca się tymczasowe odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed zabiegiem. Leczenia nie należy ponownie rozpoczynać, aż do czasu powrotu pacjentki do sprawności ruchowej sprzed unieruchomienia.
- U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, ale z zakrzepicą w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia w młodym wieku, może zostać zaproponowane badanie przesiewowe po starannym rozważeniu jego ograniczeń (w badaniu przesiewowym rozpoznaje się tylko pewien odsetek zaburzeń zakrzepowych). Jeśli zidentyfikowano zaburzenie zakrzepowe, które współwystępuje z zakrzepicą u członków rodziny lub jeśli jest to ciężkie zaburzenie (np. niedobór antytrombiny, białka S lub białka C bądź zaburzenia złożone) estradiol może być stosowany wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.
- U pacjentek stosujących już długotrwałe leczenie przeciwzakrzepowe konieczne jest staranne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka stosowania HTZ.
- Jeżeli dojdzie do rozwinięcia ŻChZZ po rozpoczęciu leczenia, należy produkt odstawić. Pacjentki należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza prowadzącego w przypadku pojawienia się objawów mogących świadczyć o zakrzepicy (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, zaburzenia oddychania).

Choroba wieńcowa

- Nie ma dowodów z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych potwierdzających zapobieganie zawałowi mięśnia sercowego u kobiet, u których występuje lub nie występuje choroba wieńcowa, stosujących złożoną HTZ, zawierającą estrogen i progestagen lub wyłącznie estrogen.

Skojarzona terapia estrogenem i progestagenem

Względne ryzyko choroby wieńcowej podczas stosowania złożonej HTZ zawierającej estrogen i progestagen jest nieznacznie zwiększone. Wyjściowe ryzyko bezwzględne choroby wieńcowej w znacznym stopniu zależy od wieku, dlatego liczba dodatkowych przypadków choroby wieńcowej ze względu na zastosowanie estrogeny i progestagenu jest bardzo niewielka u zdrowych kobiet blisko okresu menopauzy, ale zwiększa się wraz z wiekiem.

Leczenie samym estrogenem

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania nie wykazały zwiększonego ryzyka choroby wieńcowej u kobiet po usunięciu macicy stosujących wyłącznie estrogeny.

Udar niedokrwienny mózgu

- Leczenie złożonymi produktami zawierającymi estrogen i progestagen oraz wyłącznie estrogen było związane z maksymalnie 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Ryzyko względne nie zmienia się z wiekiem, ani wraz z upływem czasu od wystąpienia menopauzy. Jednak w związku z tym, że wyjściowe ryzyko udaru mózgu jest silnie zależne od wieku, ogólne ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ zwiększa się z wiekiem (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 stany

- 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 czynnej produktu Fem 7 w krwiobiegu.
- Kobiety z występującą wcześniej hipertrójglicerydemią 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 terapii estrogenami.
- 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). Wychwyty 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 stężenia 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 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) oraz leki przeciwzakazne (np. 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.

Podczas stosowania systemów transdermalnych nie występuje „efekt pierwszego przejścia” przez wątrobę dlatego też substancje pobudzające enzymy mają mniejszy wpływ na stosowane w ten sposób estrogeny niż na hormony przyjmowane doustnie.

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

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 płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poważne działania niepożądane powiązane ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej są wymienione również w punkcie „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

Tabela działań niepożądanych

Tabela poniżej zawiera działania niepożądane występujące u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Klasyfikacja układów i narządów	Częste (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt częste (≥1/1000 do <1/100)	Rzadkie (≥1/10 000 do <1/1000)
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		reakcje nadwrażliwości	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		depresyjny nastrój	nerwowość, zmniejszenie libido lub zwiększenie libido
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	ból głowy	zawroty głowy	migrena
<i>Zaburzenia oka</i>		zaburzenia widzenia	nietolerancja soczewek kontaktowych
<i>Zaburzenia serca</i>		palpitacje	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	ból brzucha, nudności	niestrawność	wzdęcia i wymioty
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	wysypka, świąd	rumień guzowaty, pokrzywka	hirsutyzm, trądzik
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			kurcze mięśni
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	krwawienia lub plamienia z macicy lub pochwy	ból piersi, tkliwość piersi	bolesne miesiączkowanie, upławy, zespół napięcia przedmiesiączkowego, powiększenie piersi
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		obrzęk	zmęczenie

Do opisu niektórych działań niepożądanych, ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy MedDRA.

Ryzyko raka piersi

- U kobiet przyjmujących produkty złożone zawierające estrogen i progestagen przez ponad 5 lat, obserwuje się nawet dwukrotnie większe ryzyko zdiagnozowania raka piersi.
- Zwiększone ryzyko u kobiet stosujących leczenie wyłącznie estrogenowe jest mniejsze niż u stosujących złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe. 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
Wyłącznie estrogenowa HTZ			
50	13,3	1,2	2,7
Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ			
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 5 lat (50-59 lat)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach
Wyłącznie estrogenowa HTZ			
50	26,6	1,3	7,1
Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ			
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.

Badania WHI w USA – dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania

Przedział wiekowy (lata)	Zachorowalność na 1 000 kobiet w grupie stosującej placebo w okresie 5 lat	Wskaźnik ryzyka i 95% przedział ufności	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% przedział ufności)
Wyłącznie estrogenowa HTZ (skoniugowane estrogeny końskie) (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ (skoniugowane estrogeny końskie + octan medroksyprogesteronu) **			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

*Badanie WHI u kobiet z usuniętą macicą, w którym nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka raka piersi.
** Kiedy analizę ograniczono do kobiet niestosujących HTZ przed badaniem, nie zaobserwowano zwiększenia ryzyka w ciągu pierwszych 5 lat leczenia: po 5 latach ryzyko było większe niż u kobiet niestosujących HTZ.

Ryzyko raka endometrium

U kobiet w okresie pomenopauzalnym z zachowaną macicą

Ryzyko raka endometrium wynosi około 5 przypadków na każde 1 000 kobiet z zachowaną macicą niestosujących HTZ.

U kobiet z zachowaną macicą stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane, gdyż zwiększa ryzyko raka endometrium (patrz punkt 4.4).

W zależności od czasu stosowania wyłącznie estrogenów i dawki estrogenu, zwiększenie ryzyka raka endometrium w badaniach epidemiologicznych wynosiło od 5 do 55 dodatkowych zdiagnozowanych przypadków na każde 1 000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

Dodanie progestagenu do leczenia wyłącznie estrogenowego przez co najmniej 12 dni w cyklu może zapobiec zwiększonemu ryzyku. W badaniu MWS (Million Women Study) stosowanie złożonej HTZ (sekwencyjnej lub ciągłej) nie zwiększało ryzyka raka endometrium (wskaźnik ryzyka 1,0 [0,8–1,2]).

Ryzyko raka 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.

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

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

Zakres wiekowy (lata)	Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo przez 5 lat stosowania	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet 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 usuniętą macicą			

Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej

- Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej 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 niedokrwiennego

- Stosowanie leczenia samymi estrogenami oraz leczenia skojarzonego estrogenami z progestagenem wiąże się z maksymalnie 1,5-krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego nie ulega zwiększeniu podczas stosowania HTZ.

- To względne ryzyko nie zależy od wieku pacjentki ani od czasu trwania leczenia, ponieważ jednak wyjściowe ryzyko jest silnie zależne od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

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

Zakres wiekowy (lata)	Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo przez 5 lat stosowania	Współczynnik ryzyka i 95%CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ przez 5 lat
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Nie wprowadzono rozróżnienia pomiędzy udarem niedokrwiennym a udarem krwotocznym.

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

- Choroba pęcherzyka żółciowego.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa.
- Prawdopodobne otępienie po 65 roku życia (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

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

Wyniki badań toksyczności ostrej nie wykazały ostrych efektów ubocznych w przypadku niezamierzonego zażycia wielokrotności dziennej dawki terapeutycznej.

Ze względu na sposób podania produktu Fem 7 przedawkowanie estrogenu jest mało prawdopodobne, a działanie można szybko przerwać zdejmując plaster. Objawami przedawkowania są przede wszystkim: tkliwość piersi, obrzęki, nudności i krwawienie z dróg rodnych.

Nie istnieje swoista odtrutka, a leczenie powinno być objawowe. Należy odlepić system transdermalny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Naturalne i półsyntetyczne estrogeny, produkty proste.

Kod ATC: G 03 CA03

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. Złagodzenie objawów menopauzy uzyskiwano w ciągu kilku pierwszych tygodni stosowania estradiolu.

Profilaktyka osteoporozy

- Niedobór estrogenu w okresie menopauzy jest związany z nasileniem obrotu kostnego i zmniejszeniem masy kostnej. Wpływ estrogenów na mineralną gęstość kości zależy od ich dawki. Działanie ochronne wydaje się być skuteczne tak długo, jak długo trwa leczenie. Po przerwaniu HTZ następuje utrata masy kostnej w podobnym tempie jak u kobiet nie stosujących HTZ.

- Wyniki badania WHI oraz meta-analiza badań wykazuje, że obecnie HTZ, sama lub w skojarzeniu z progestagenem – stosowana głównie przez zdrowe kobiety – zmniejsza ryzyko złamań szyjki kości udowej, złamań kręgow i innych złamań w przebiegu osteoporozy. HTZ może również zapobiegać złamaniom u kobiet z małą gęstością kości i (lub) rozpoznaną osteoporozą, jednak dowody na to działanie są ograniczone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podczas stosowania Fem 7 terapeutyczne stężenie estradiolu występuje w ciągu 3 godzin od podania i utrzymuje się przez 7 dni. Po usunięciu plastra stężenie estradiolu powraca do wartości wyjściowej w ciągu 24 godzin.

Podawanie produktu Fem 7 drogą przezskórną pozwala na uniknięcie efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, dzięki czemu estradiol przedostaje się do krwiobiegu w postaci niezmienionej i w ilościach fizjologicznych. Podczas stosowania produktu Fem 7 stężenie estradiolu jest zwiększone i odpowiada wartościom wczesnej i środkowej fazy pęcherzykowej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności przeprowadzone na zwierzętach nie dostarczyły żadnych danych dotyczących występowania działań niepożądanych innych niż te, jakie już są znane z zastosowania estradiolu u ludzi.

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

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

4 systemy transdermalne lub 12 systemów transdermalnych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Zużyty system transdermalny należy skleić składając na pół (powierzchnią przyklepną 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 7746

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu : 29.06.1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:18.07.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.2022