

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SYSTEM 50; 3,2 mg, system transdermalny, plaster

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

System transdermalny, plaster System 50 zawiera jako substancję czynną 3,2 mg estradiolu (*Estradiolum*), w postaci estradiolu półwodnego i uwalnia z powierzchni 16 cm² 50 mikrogramów estradiolu w ciągu 24 godzin.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru estrogenów takich jak zaburzenia naczynioruchowe (uderzenia gorąca), atrofia narządów moczowo-płciowych związanych z menopauzą u kobiet po histerektomii. U kobiet z zachowaną macicą należy stosować dodatkowo progestagen w celu zapobiegania hiperplazji i raka endometrium.

Zapobieganie osteoporozie u kobiet po menopauzie, u których stwierdza się podwyższone ryzyko złamań w przyszłości oraz nietolerancję lub przeciwwskazanie do stosowania innych produktów leczniczych zalecanych do zapobiegania osteoporozie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

System transdermalny, plaster System 50 należy stosować dwa razy w tygodniu. Każdy system transdermalny, plaster powinien pozostać przyklejony przez 3-4 dni.

System transdermalny, plaster stosuje się w 3-tygodniowym cyklu, po którym następuje 7-dniowa przerwa w jego stosowaniu. W tym okresie może wystąpić krwawienie z dróg rodnych.

Nieprzerwane leczenie systemem transdermalnym, plastrem System 50 może być wskazane u kobiet po histerektomii lub, u których w okresie przerwy w stosowaniu produktu leczniczego występują ciężkie objawy związane z zespołem niedoboru estrogenów.

U kobiet z zachowaną macicą, aby zapobiec rozrostowi endometrium i rozwojowi raka błony śluzowej macicy, należy dodatkowo stosować progestagen, np. noretysteronu octan.

Zaleca się stosowanie systemu transdermalnego, plastra System 50 w skojarzeniu z odpowiednim progestagenem przez okres co najmniej 12 – 14 dni w cyklu.

U kobiet po histerektomii nie jest zalecane stosowanie terapii skojarzonej z progestagenem, chyba że, wcześniej zdiagnozowano u pacjentki endometriozę.

Leczenie należy rozpocząć od jednego systemu transdermalnego, plastra System 50.

Dawkę systemu transdermalnego, plastra można dostosowywać w zależności od wystąpienia objawów przedawkowania estrogenu (pojawienia się działań niepożądanych) lub osiągniętego efektu leczniczego. W leczeniu podtrzymującym należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

U kobiet po histerektomii nie należy przekraczać dawki 100 µg estradiolu na dobę.

U kobiet z zachowaną macicą nie należy przekraczać dawki 50 µg estradiolu na dobę, ze względu na profil bezpieczeństwa jednocześnie stosowanego progestagenu. Profil ten nie został ustalony dla sytuacji, w których progestagen stosowany jest łącznie z przezskórnym podawanym estradiolem w dawce większej niż 50 µg na dobę.

U wszystkich kobiet z zachowaną macicą zaleca się stosowanie progestagenu:

- przez 12-14 kolejnych dni miesiąca kalendarzowego podczas nieprzerywanego stosowania systemu transdermalnego, plastra System 50;
- lub
- przez ostatnie 12 - 14 dni (tj. zaczynając w 8. lub 10 dniu cyklu) 21-dniowego cyklu stosowania systemu transdermalnego, plaster System 50.

W przypadkach wcześniejszego rozpoznania endometriozy, można rozważyć dodanie progestagenu do produktu leczniczego System 50 u kobiet po histerektomii.

Po rozpoczęciu stosowania progestagenu zwykle występuje krwawienie z dróg rodnych.

Pominięcie dawki produktu leczniczego zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia lub plamienia śródcyklowego.

Dzieci i młodzież

Systemu transdermalnego, plaster System 50 nie należy stosować u dzieci.

Kobiety w podeszłym wieku

Brak wystarczających danych pozwalających na stosowanie systemu transdermalnego, plastry System 50 u kobiet w wieku powyżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Brak wystarczających danych dotyczących dawkowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak wystarczających danych dotyczących dawkowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Inne grupy

W celu rozpoczęcia i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Hormonalna Terapia Zastępcza (HTZ) powinna być kontynuowana tylko tak długo, jak

długo korzyści płynące ze złagodzenia ciężkich objawów przewyższają ryzyko wynikające ze stosowania HTZ.

Sposób stosowania

System transdermalny, plaster System 50 powinien być przyklejony na czystą, suchą, zdrową i nieuszkodzoną skórę tułowia, poniżej talii. Kremy, toniki lub pudry mogą wpływać na klejące właściwości systemu transdermalnego, plastra. Systemu transdermalnego, plastra System 50 nie wolno stosować na piersiach lub w ich okolicy. Kolejne systemy transdermalne, plastry powinny być przyklejane w innym obszarze skóry, pomiędzy kolejnym założeniem systemu transdermalnego, plastra w danym miejscu musi upłynąć okres co najmniej jednego tygodnia. Skóra w wybranym obszarze nie może być uszkodzona ani podrażniona. Nie należy wybierać okolicy talii ze względu na możliwość zwiększonego pocierania plastra.

System transdermalny, plaster należy zastosować natychmiast po otwarciu saszetki. Po otwarciu saszetki zawierającej system transdermalny, plaster należy zdjąć jedną część folii zabezpieczającej. Odsłoniętą część klejącą należy nałożyć na skórę i przycisnąć w kierunku od krawędzi do środka. Należy przy tym unikać zagięcia systemu transdermalnego, plastra. Następnie należy zdjąć drugą część folii zabezpieczającej i przycisnąć dłonią do skóry, ponownie unikając jej zagięcia, oraz przycisnąć dłonią system transdermalny, plaster do skóry, ogrzewając go do temperatury ciała, w której przylepność systemu transdermalnego, plastra jest najlepsza. Podczas przyklejania systemu transdermalnego, plastra pacjentka nie powinna bezpośrednio dotykać palcami warstwy przylepnej plastra.

W przypadku odklejenia się systemu transdermalnego, plastra należy natychmiast założyć nowy. Należy jednak zachować dotychczasowy termin zmiany systemu transdermalnego, plastra na nowy.

Nie ma potrzeby zdejmowania systemu transdermalnego, plastra podczas kąpieli lub pod prysznicem. Zaleca się jednak zdejmować system transdermalny, plaster przed wejściem do sauny, a po wyjściu z niej założyć natychmiast nowy system transdermalny, plaster.

Jeśli pacjentka zapomni zmienić plaster, pominięty plaster należy przykleić tak szybko jak to możliwe. Należy jednak zachować dotychczasowy termin zmiany systemu transdermalnego, plastra na nowy. Zapominanie zastosowania produktu może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień i plamień śródcyklowych.

W celu usunięcia produktu leczniczego System 50, należy odkleić od skóry krawędź systemu transdermalnego, plastra i delikatnie ciągnąć, aż do zdjęcia całego systemu transdermalnego, plastra ze skóry (patrz punkt 6.6).

Pozostałości kleju na skórze po odklejeniu systemu transdermalnego, plastra można usunąć wodą z mydłem lub zetrzeć palcami.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- rak piersi rozpoznany, podejrzewany lub w wywiadzie;
- złośliwy nowotwór estrogenozależny (np. rak endometrium) rozpoznany lub podejrzewany;
- nieleczona atypowa hiperplazja endometrium;
- niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych;
- ciąża lub karmienie piersią;

- ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, do czasu gdy wyniki prób czynnościowych wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych;
- przebyta lub aktualna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- znane stany zwiększonego krzepnięcia krwi – trombofilia (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4);
- czynna lub ostatnio przebyta choroba zakrzepowo- zatorowa tętnic (np. incydent naczyniowomózgowy, dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego);
- porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów postmenopauzalnych HTZ należy stosować jedynie wtedy, gdy objawy te wpływają niekorzystnie na jakość życia. U wszystkich pacjentek, co najmniej raz w roku, należy dokonywać starannej oceny ryzyka i korzyści, a HTZ można kontynuować dopóki korzyści przeważają nad ryzykiem. Dowody dotyczące ryzyka związanego z HTZ stosowaną w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednakże, ze względu na niskie całkowite ryzyko u młodych kobiet, ocena korzyści i ryzyka u tych kobiet może być bardziej korzystna niż u starszych kobiet.

Badania lekarskie i obserwacja

Przed rozpoczęciem lub ponownym wprowadzeniem HTZ należy zebrać pełny wywiad lekarski, w tym rodzinny. Badanie przedmiotowe (także miednicy mniejszej i piersi) powinno uwzględniać zebrany wywiad oraz przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące stosowania produktu leczniczego.

Podczas leczenia zalecane są okresowe badania kontrolne o częstości i charakterze dostosowanym do konkretnej pacjentki. Pacjentki powinny zostać poinformowane o konieczności powiadomienia lekarza lub pielęgniarki o zmianach dostrzeżonych w obrębie piersi (patrz niżej- „Rak piersi”).

Należy przeprowadzać badania diagnostyczne, w tym regularne badania piersi i (lub) mammografię, zgodnie z aktualnie przyjętą praktyką badań przesiewowych, z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb klinicznych.

Stany wymagające nadzoru:

Pacjentka wymaga ścisłego nadzoru, jeśli którykolwiek z niżej wymienionych stanów występuje obecnie lub występował w przeszłości i (lub) uległ pogorszeniu w trakcie ciąży lub poprzedniej terapii hormonalnej. Należy mieć na uwadze fakt, że choroby te mogą nawrócić lub zaostrzyć się podczas leczenia systemem transdermalnym, plaster System 50, może dojść do nawrotów lub zaostrzeń poniższych stanów:

- mięśniaki macicy lub endometrioza;
- czynniki ryzyka lub występowanie w przeszłości zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz dalej);
- czynniki ryzyka dla nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia;
- nadciśnienie tętnicze;
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby);
- cukrzyca;
- kamica żółciowa;
- migrena lub silne bóle głowy;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz dalej);
- padaczka;

- astma;
- otoskleroza;
- mastopatia.

Wskazania do natychmiastowego zaprzestania leczenia:

Leczenie powinno być przerywane w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań oraz w następujących sytuacjach:

- żółtaczkę lub pogorszenie czynności wątroby;
- znaczny wzrost ciśnienia tętniczego;
- nowy rzut bólów głowy typu migrenowego;
- ciąża.

Rozrost i rak endometrium

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

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

U kobiet z zachowaną macicą nietolerujących progestagenów można rozważyć zastosowanie nie zrównoważonej terapii estrogenowej, z zaleceniem obserwacji długoterminowej, badaniami endometrium obejmującymi biopsje, przeprowadzanymi corocznie lub częściej w razie wystąpienia krwawienia lub plamienia.

W czasie pierwszych miesięcy leczenia mogą wystąpić krwawienia i plamienia w trakcie cyklu. Jeśli krwawienia lub plamienia wystąpią po pewnym czasie od rozpoczęcia leczenia, lub jeśli utrzymują się mimo odstawienia produktu leczniczego, należy zbadać jego przyczynę, w razie potrzeby łącznie z biopsją endometrium, w celu wykluczenia nowotworu złośliwego endometrium.

Niezrównoważona progestagenem stymulacja estrogenowa może prowadzić do przednowotworowej lub nowotworowej transformacji w przetrwałych ogniskach endometriozy. Dlatego w przypadku kobiet, które były poddane histerektomii z powodu endometriozy, szczególnie, jeżeli wiadomo, że pozostały ogniska endometriozy, należy do estrogenowej terapii zastępczej dodać progestagen.

Bezpieczeństwo stosowania systemów transdermalnych > 50 µg na dobę, po dodaniu progestagenu nie zostało zbadane.

Rak piersi

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

Skojarzona terapia estrogenowo-progestagenowa

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.

Terapia wyłącznie estrogenowa:

W badaniu WHI nie stwierdzono zwiększonego ryzyka raka piersi u kobiet po histerektomii stosujących wyłącznie estrogenową HTZ. Badania obserwacyjne raportowały w większości niewielkie zwiększenie ryzyka rozpoznania raka piersi, które jest mniejsze niż u stosujących skojarzenie estrogen-progestagen.

Zwiększone ryzyko uwidacznia się po kilku latach stosowania, lecz powraca do wartości wyjściowych w ciągu kilku (najwyżej pięciu) lat od zaprzestania terapii HTZ, a zwłaszcza leczenie skojarzone estrogen-progestagen, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych piersi, co może wpływać niekorzystnie na możliwość radiologicznej diagnozy raka piersi.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi. Dane epidemiologiczne z dużej metaanalizy wskazują na zwiększone ryzyko u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą zawierającą wyłącznie estrogeny lub złożoną z estrogenów i progestagenów, które staje się zauważalne w ciągu 5 lat terapii i zmniejsza się stopniowo od jej przerwania. Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko raka jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu z kobietami, które nigdy nie stosowały HTZ (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, około 2 kobiety na 2000 będzie miało rozpoznanie raka jajnika w ciągu 5 lat. U kobiet w wieku od 50 do 54 lat, stosujących HTZ wynik ten zwiększy się o dodatkowy 1 przypadek na 2000 użytkowniczek lub o około 3 przypadki na 2000 w grupie poddanej terapii. Niektóre inne badania, w tym badanie WHI, wskazują że stosowanie złożonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Stosowanie HTZ wiąże się z 1,3-3-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

Wystąpienie przypadków zakrzepicy żyłnej jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ, niż w latach późniejszych (patrz punkt 4.8).

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

Powszechnie uznane czynniki ryzyka wystąpienia ŻChZZ obejmują: stosowanie estrogenów, starszy wiek, rozległy zabieg operacyjny, dłuższe unieruchomienie, znaczną otyłość (wskaźnik masy ciała BMI > 30 kg/m²), ciąża/okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (SLE) oraz nowotwór. Badacze nie są zgodni, co do roli żyłaków w występowaniu ŻChZZ.

Jak w przypadku wszystkich pacjentów poddanych operacji należy rozważyć profilaktykę, aby zapobiegać wystąpieniu ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym. W przypadku dłuższego unieruchomienia pacjentki w związku z planowaną operacją, zaleca się przerwanie HTZ na 4 do 6 tygodni wcześniej. Nie należy rozpoczynać leczenia zanim pacjentka nie osiągnie pełnej aktywności ruchowej.

Kobietom bez ŻChZZ w wywiadzie, których krewny pierwszego stopnia doznał zakrzepicy w młodym wieku można zaproponować badania przesiewowe informując je wcześniej o ograniczeniach takich badań (jedynie część zaburzeń świadczących o skłonnościach do zakrzepicy jest wykrywana w badaniach przesiewowych). Jeśli badania wykażą zaburzenia świadczące o skłonności do zakrzepicy u kobiet z zakrzepicą w wywiadzie rodzinnym, lub jeśli zaburzenia te są ciężkie (niedobór antytrombiny, białka C lub białka S bądź współwystępowanie tych niedoborów), stosowanie HTZ jest przeciwwskazane. U kobiet przewlekle stosujących leki przeciwzakrzepowe należy dokładnie rozważyć, czy ryzyko związane ze stosowaniem HTZ nie przewyższa oczekiwanych korzyści.

W razie wystąpienia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych po rozpoczęciu HTZ należy przerwać stosowanie systemu transdermalnego, plastra System 50. Należy poinformować pacjentkę o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w razie wystąpienia objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba niedokrwienna serca

Wyniki randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych nie wykazały działania zapobiegającego zawałowi mięśnia sercowego u kobiet z chorobą niedokrwienną serca lub bez tej choroby, które otrzymywały leczenie skojarzone estrogenami z progestagenem lub HTZ samymi estrogenami.

Terapia estrogenowo-progestagenowa

Względne ryzyko choroby niedokrwiennej serca podczas stosowania skojarzonej estrogenowo-progestagenowej HTZ jest lekko zwiększone. Bezwzględne ryzyko choroby niedokrwiennej serca silnie zależy od wieku. Liczba dodatkowych przypadków choroby niedokrwiennej serca związanych ze stosowaniem skojarzenia estrogen-progestagen jest bardzo mała u zdrowych kobiet przed menopauzą, lecz zwiększa się w bardziej zaawansowanym wieku.

Terapia wyłącznie estrogenowa

Dane z randomizowanych, kontrolowanych badań nie wykazały zwiększonego ryzyka choroby niedokrwiennej serca u kobiet po histerektomii stosujących terapię wyłącznie estrogenową. Pojawiają się dowody, że wprowadzenie terapii wyłącznie estrogenowej na początku menopauzy może zmniejszyć ryzyko choroby niedokrwiennej serca.

Udar mózgu

W jednym dużym randomizowanym badaniu klinicznym (WHI) stwierdzono, jako dodatkowy punkt końcowy, zwiększenie ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu wśród zdrowych kobiet w czasie ciągłego, skojarzonego przyjmowania estrogenów skoniugowanych i octanu medroksyprogesteronu. W grupie kobiet, które nie stosują hormonalnej terapii zastępczej, liczbę przypadków udaru mózgu w okresie 5 lat szacuje się na około 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz około 11 na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Szacuje się, że w odniesieniu do kobiet, które przyjmują skoniugowane estrogeny i octan medroksyprogesteronu przez okres 5 lat, liczba dodatkowych przypadków zachorowań wyniesie od 0 do 3 (najprawdopodobniej jeden) na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz od 1 do 9 (najprawdopodobniej cztery) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Nie wiadomo, czy zwiększone ryzyko dotyczy także innych produktów leczniczych stosowanych w hormonalnej terapii zastępczej.

Skojarzonej estrogenowo-progestagenowej i wyłącznie estrogenowej terapii towarzyszy zwiększenie do 1,5 razy ryzyka udaru niedokrwiennego. Względne ryzyko nie zmienia się z wiekiem czy czasem od menopauzy. Jednakże, skoro wyjściowe ryzyko jest silnie zależne od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ będzie zwiększać się w czasie (patrz punkt 4.8).

Niedoczynność tarczycy

Pacjentki wymagające stosowania terapii zastępczej hormonami tarczycy powinny regularnie kontrolować czynność tarczycy podczas przyjmowania HTZ, aby upewnić się, że stężenie hormonów tarczycy mieści się w dopuszczalnym zakresie wartości.

Obrzęk naczynioruchowy

Estrogeny mogą wywoływać lub zaostrzać objawy obrzęku naczynioruchowego, w szczególności u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

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 wymagające obserwacji podczas terapii estrogenowej

- estrogeny mogą powodować zastój płynów i dlatego należy szczególnie obserwować pacjentki z zaburzeniami czynności serca i nerek;
- zaburzenia lub łagodna niewydolność wątroby;
- żółtaczka cholestatyczna w wywiadzie;
- występująca wcześniej hipertrójglicerydemia. Kobiety z wcześniej istniejącą hipertrójglicerydemią muszą być dokładnie obserwowane w trakcie estrogenowej terapii zastępczej lub hormonalnej terapii zastępczej, gdyż stwierdzono rzadkie przypadki znacznego zwiększenia stężenia trójglicerydów w osoczu, prowadzące do zapalenia trzustki podczas estrogenowej terapii u kobiet z tym zaburzeniem;
- estrogeny zwiększają stężenia globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), prowadząc do zwiększenia ogólnego stężenia krążących hormonów tarczycy, ocenianych na podstawie pomiarów poziomu jodu związanego z białkami (PBI), stężenia T4 (metoda kolumnowa lub radioimmunologiczna RIA) oraz stężenia T3 (badanie RIA). Zmniejszone jest wiązanie T3 przez żywicę, co odzwierciedla zwiększone stężenie TBG. Stężenia wolnych hormonów T4 i T3 pozostają niezmiennione. Mogą występować zwiększone stężenia innych białek wiążących w osoczu, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), co prowadzi odpowiednio do wzrostu stężenia krążących we krwi kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia wolnych lub biologicznie aktywnych hormonów pozostają niezmiennione. Stężenie innych białek osocza mogą również ulec zwiększeniu (substrat angiotensynogenu/ reniny, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina);
- HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Istnieją dowody o zwiększonym ryzyku prawdopodobnego otępienia u kobiet rozpoczynających leczenie ciągle, złożone lub wyłącznie estrogenowe w wieku powyżej 65 lat.
- Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Produktu leczniczego System 50 nie stosuje się w celu antykoncepcji.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów (i progestagenów) może ulec nasileniu na skutek jednoczesnego stosowania substancji pobudzających działanie enzymów metabolizujących leki, w szczególności enzymów cytochromu P450, takich jak barbiturany, hydantoina, karbamazepina, ryfampicyna, ryfabutylna, bozentan, i niektórych nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (np. newirapina i efawirenz).

Rytonawir, telaprewir i nelfinawir są znanymi silnymi inhibitorami izoenzymów cytochromu P450, jednak podczas jednoczesnego stosowania z hormonami steroidowymi mają właściwości pobudzające te enzymy.

Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów (i progestagenów). Indukcja izoenzymów P450 może skutkować zmniejszeniem stężenia estradiolu, co może powodować osłabienie efektu terapeutycznego i nieplanowe krwawienie. Podczas podawania przezskórnego 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.

Wykazano, że jednoczesne stosowanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych zawierających estradiol z lamotryginą znacząco zmniejsza jej stężenie w osoczu na drodze indukcji glukuronizacji. Może to zmniejszyć kontrolę nad napadami. Chociaż nie badano prawdopodobnych interakcji między HTZ zawierającą estradiol a lamotryginą, przypuszcza się istnienia podobnej interakcji, co może prowadzić do osłabienia kontroli napadów padaczkowych. Z tego względu może być konieczne dostosowanie dawki lamotryginy.

Terapia estrogenowa może wpływać na niektóre wyniki badań laboratoryjnych, np. test tolerancji glukozy lub badania czynnościowe tarczycy.

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

System transdermalny, plaster System 50 jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży. Jeśli podczas stosowania produktu okaże się, że pacjentka jest w ciąży, produkt należy natychmiast odstawić.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego System 50 jest przeciwwskazane w czasie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego System 50 oceniano u 2584 osób, które uczestniczyły w 15 badaniach klinicznych i otrzymały co najmniej jeden raz produkt leczniczy System 50. Osoby badane były także pytane o objawy w miejscu podania w 8 z 15 badań klinicznych (N=1739 osób). Na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa z tych badań klinicznych, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) były: wysypka w miejscu podania (20,8%), świąd w miejscu podania (19,8%), rumień w miejscu podania (8,5%), ból głowy (7,8%) i ból piersi (6,6%).

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłoszone podczas stosowania produktu leczniczego System 50 w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu (w tym powyżej wymienione). Kategorie częstości przedstawiono zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane				
	Kategoria częstości				
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Drożdżycza narządów płciowych		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				Rak piersi	Rak endometrium
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość		
Zaburzenia psychiczne		Obniżony nastrój			
Zaburzenia układu nerwowego		Migrena, zawroty głowy, ból głowy		Padaczka	Incydent mózgowo-naczyniowy

Zaburzenia serca			Kołatanie serca		Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe				Zakrzepica	Zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Zatorowość płucna
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha, biegunka, nudności	Wzdęcia	Wzdęcie brzucha	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Kamica żółciowa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka			Obrzęk naczyniowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów	Ból mięśni		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ból piersi, krwawienie z macicy	Powiększenie piersi, zaburzenia miesiączkowania		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Świąd w miejscu podania*, wysypka w miejscu podania*	Ból, rumień w miejscu podania*, obrzęk w miejscu podania *, reakcja w	Obrzęk, obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy		

		miejscu podania			
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała			

* objawy uzyskane od pacjentów na podstawie odpowiedzi (tak/nie) w 8 badaniach klinicznych produktu System 50.

Ryzyko raka piersi

- Maksymalnie 2-krotny wzrost ryzyka rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących leczenie skojarzone estrogenami z progestagenem przez ponad 5 lat.
- Wzrost ryzyka u pacjentek stosujących terapię samymi estrogenami jest mniejszy niż ryzyko obserwowane u pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone estrogenami z progestagenem.
- Wielkość ryzyka zależy od czasu stosowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).
- 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.

Amerykańskie badania WHI – dodatkowy wzrost ryzyka raka piersi po 5 latach stosowania leczenia

Przedział wiekowy (lata)	Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo przez 5 lat stosowania	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Liczba dodatkowych przypadków na 1000 pacjentek stosujących HTZ przez 5 lat (95% CI)
		Terapia samymi skoniugowanymi estrogenami żeńskimi (CEE)	
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		Terapia estrogenami w skojarzeniu z progestagenem (CEE+MPA)	
50-79	14	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

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

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

Ryzyko raka endometrium**Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą**

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

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

W zależności od czasu trwania terapii samymi estrogenami i dawki estrogenów wzrost ryzyka wystąpienia raka endometrium w badaniach epidemiologicznych wahał się od 10 do 60 dodatkowych przypadków na każde 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

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

Rak jajnika

Długotrwałe stosowanie HTZ samymi estrogenami oraz skojarzeniem estrogenów z progestagenem wiązało się z nieznacznym wzrostem ryzyka wystąpienia raka jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko raka jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu z kobietami, które nigdy nie stosowały HTZ (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat, stosujących HTZ będzie skutkowało dodatkowym 1 przypadkiem na 2000 użytkowniczek. U kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, około 2 kobiety na 2000 będzie miało rozpoznane raka jajnika w ciągu 5 lat.

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

Przedział wiekowy (lata)	Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo przez 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Liczba dodatkowych przypadków na 1000 pacjentek stosujących HTZ przez 5 lat (95% CI)
Doustne leczenie samymi estrogenami*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Doustne leczenie skojarzone estrogenami z progestagenem			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

*Badanie prowadzone z udziałem kobiet z usuniętą macicą.

Ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca

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

Ryzyko udaru niedokrwinnego

Stosowanie leczenia samymi estrogenami oraz leczenia skojarzonego estrogenami z progestagenem wiąże się z maksymalnie 1,5-krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwinnego.

Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego nie ulega zwiększeniu podczas stosowania HTZ.

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

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

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

* Nie wprowadzono rozróżnienia pomiędzy udarem niedokrwinnym a udarem krwotocznym

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

- Choroba pęcherzyka żółciowego;
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa;
- Prawdopodobne otępienie w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4);
- Zespół suchego oka;
- Zmiana składu filmu łzowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ze względu na drogę podania, przedawkowanie produktu leczniczego System 50 jest mało prawdopodobne. Jeśli jednak objawy przedawkowania wystąpią, należy odlepić system transdermalny, plaster. Do objawów przedawkowania estrogenów doustnych należą tkliwość piersi, nudności, wymioty i (lub) krwotok z dróg rodnych. Przedawkowanie progestagenów może prowadzić do obniżenia nastroju, zmęczenia, wystąpienia trądziku oraz nadmiernego owłosienia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: estrogeny naturalne i półsyntetyczne, estradiol.

Kod ATC: G03 CA03.

Produkt leczniczy System 50 zawiera półwodny estradiol (17 β -estradiol), syntetyczny estrogen, który jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym ludzkim estradiolem.

Mechanizm działania

Substancja czynna – 17 β -estradiol jest biologicznie najsilniejszym estrogenem wytwarzanym przez jajniki. Jego syntezę w pęcherzykach jajnikowych regulują hormony przysadki mózgowej. Jak wszystkie hormony steroidowe, estradiol łatwo przenika do komórek docelowych, gdzie wiąże się ze specyficznymi makromolekułami (receptorami). Kompleks estradiol-receptor następnie wpływa na DNA i zmienia aktywność transkrypcyjną. To skutkuje zarówno zwiększeniem i zmniejszeniem syntezy białek jak i zmianami czynności komórek.

Ilość wydzielanego estradiolu zmienia się podczas cyklu miesięcznego. Endometrium jest bardzo wrażliwe na estradiol, który reguluje proliferację endometrium podczas fazy folikularnej cyklu i razem z progesteronem indukuje zmiany wydzielnicze podczas fazy lutealnej. W okresie menopauzy wydzielanie estradiolu staje się nieregularne i w końcu ustaje całkowicie. Brak estradiolu wiąże się z objawami menopauzalnymi takimi jak niestabilność naczynioruchowa, zaburzenia snu, nastrój depresyjny, objawy atrofii sromu, pochwy i dróg moczowych oraz zwiększona utrata masy kostnej. Ponadto jest coraz więcej doniesień o zwiększonej częstości chorób układu krążenia związanych z brakiem estrogenów. W przeciwieństwie do estrogenów podawanych doustnie, podczas podawania estrogenów przezskórnie unika się w dużym stopniu stymulacji syntezy białek w wątrobie. W następstwie czego nie ma wpływu na stężenia krążących substratów reniny, globulin wiążących hormony tarczycy, globulin wiążących hormony płciowe i globulin wiążących kortyzol. Podobnie, nie stwierdza się także wpływu na czynniki krzepnięcia.

Estrogenowa terapia zastępcza okazała się skuteczna u większości kobiet po menopauzie zastępując niedobór endogennego estrogeny. Wykazano, że przezskórne podawanie estradiolu w dawce 50 µg na dobę jest skuteczne w leczeniu objawów menopauzy i utraty masy kostnej po menopauzie.

U kobiet po menopauzie system transdermalny, plaster System 50 zwiększa stężenie estradiolu do wartości występujących we wczesnej fazie folikularnej, zmniejszając w rezultacie uderzenia gorąca, poprawiając wskaźnik objawów menopauzalnych Kuppermana oraz zmieniając korzystnie obraz cytologii pochwy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W prospektywnym badaniu z podwójnie ślełą próbą z kontrolą placebo u kobiet po menopauzie doświadczających ośmiu i więcej umiarkowanych i silnych uderzeń gorąca na dobę, terapia produktem leczniczym System 50 skutkowała znamienym statystycznie zmniejszeniem częstości objawów umiarkowanych i ciężkich jak i wszystkich uderzeń gorąca w porównaniu do placebo. Stosowanie produktu leczniczego System 50 skutkowało zmniejszeniem częstości wszystkich uderzeń gorąca o 86%; odpowiedź na placebo wynosiła 55%. Odsetek pacjentek bez objawów w tygodniach leczenia 9 do 12 wynosił 37% dla produktu leczniczego System 50 a 5% dla placebo.

Estrogenowa terapia zastępcza jest jedną najskuteczniejszych metod terapeutycznych zapobiegających osteoporozie u kobiet. Wykazano, że dzięki zastosowaniu tej metody następuje obniżenie resorpcji kości oraz zahamowanie lub zatrzymanie utraty masy kostnej u kobiet po menopauzie. Mechanizm działania estrogeny jest podobny do innych czynników zapobiegających resorpcji: następuje zmniejszenie resorpcji kości oraz wypełnienie przestrzeni remodelowania. Dzięki temu gęstość mineralna kości wzrasta od 5% do 10%.

W badaniach porównawczych przypadków u kobiet rasy białej estrogenowa terapia zastępcza skutkowała zmniejszeniem częstości złamań biodra i nadgarstka u kobiet, które rozpoczęły terapię w ciągu kilku lat od menopauzy.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą z kontrolą placebo u zdrowych kobiet po menopauzie stosujących produkt leczniczy System 50 stwierdzono znamienne statystycznie zwiększenie gęstości kości kręgosłupa lędźwiowego, dystalnej części kości promieniowej i biodra. Średnia zmiana gęstości kości kręgosłupa lędźwiowego po dwóch latach terapii produktem leczniczym System 50 wyniosła plus 6,2 % w porównaniu do placebo i plus 4,1 % porównaniu do wartości wyjściowych. Analiza zmienności powtarzanych pomiarów wykazała znamienne statystycznie zmiany z placebo w miesiącu 6 leczenia i dalej.

W trakcie terapii produktem leczniczym System 50 obserwowano zależne od dawki zmniejszenie stężeń w osoczu: osteokalcyny, kwaśnej fosfatazy specyficznej dla kości, proporcji wapnia do kreatyniny w moczu i C-końcowego telopeptydu I typu kolagenu (Crosslaps™). Te zmiany markerów biochemicznych metabolizmu kości potwierdzają zmniejszenie przemodelowania kości i przywrócenie przedmenopauzalnej równowagi pomiędzy resorpcją i tworzeniem się kości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Estradiol jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, podlega intensywnym przemianom metabolicznym w nabłonku jelit i podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Podanie przezskórne estradiolu jest wystarczające do wywołania efektów ogólnoustrojowych.

Estradiol ulega dystrybucji do wielu tkanek. W surowicy jest wiązany przez albuminę (około 60-65%) i globulinę przenoszącą hormony płciowe (około 35-45%). Frakcje białek transportujących w surowicy nie ulegają zmianom po przezskórnym podaniu estradiolu.

Estradiol jest głównie metabolizowany do posiadającego słabsze działanie farmakologiczne estronu i jego pochodnych sprzężonych. Estradiol, estron i siarczan estronu mogą ulegać wzajemnym przemianom i są wydalane z moczem w postaci glukuronianów oraz siarczanów. Przemiany metaboliczne estradiolu w skórze zachodzą w niewielkim stopniu. Estradiol jest szybko eliminowany z krążenia. Okres półtrwania wynosi około 1 godziny po podaniu dożylnym.

W badaniu proporcjonalności stężenia do dawki po podaniu pojedynczym, w którym system transdermalny, plaster System 50 podawano kobietom w wieku pomenopauzalnym, stężenia estradiolu we krwi zwiększały się szybko od wartości ok. 3 pg/ml przed podaniem, do średnich stężeń ponad 20 pg/ml po 4 godz. od zastosowania produktu leczniczego w postaci systemu transdermalnego, plastra. Stężenia estradiolu w surowicy krwi po zastosowaniu systemu transdermalnego, plastra System 50 były wprost proporcjonalne do powierzchni plastra przezskórnego. Po zastosowaniu produktu leczniczego System 50 średnie stężenie estradiolu w surowicy, przekraczające stężenie wyjściowe o 44 pg/ml, utrzymywało się w okresie stosowania systemu transdermalnego, plastra. Średni okres półtrwania estradiolu w surowicy po zdjęciu systemu transdermalnego, plastra wynosił od 5 do 11 godzin, co wskazuje na magazynowanie w skórze. W okresie stosowania produktu leczniczego średni stosunek stężeń estradiolu do estronu w surowicy krwi zwiększał się od $\leq 0,1$ przed leczeniem do 0,93 po okresie stosowania systemu transdermalnego, plastra. Stężenia estradiolu i estronu szybko powracały do wartości sprzed leczenia w ciągu 24 godzin po usunięciu systemu transdermalnego, plastra.

W przeciwieństwie do doustnych produktów leczniczych, w czasie stosowania systemu transdermalnego, plastra System 50 stosunek stężeń estradiolu do estronu utrzymuje się w zakresie wartości fizjologicznych poniżej 2, podobnym do występującego u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Estradiol jest hormonem występującym naturalnie u ludzi i zwierząt. Etynyloestradiol (EE) jest szeroko stosowanym estrogenem syntetycznym, bardzo podobnym do estradiolu pod względem działania estrogenowego, ale o większej sile działania i dlatego potencjalnie bardziej toksycznym od estradiolu.

Badania toksyczności ostrej EE przeprowadzono na myszach, szczurach i psach. Wyznaczone wartości LD₅₀ u szczurów wyniosły 5,3 g/kg mc. u samców oraz 3,2 g/kg mc. u samic.

U psów, po podaniu dawek jednorazowych do 5,0 g/kg mc. nie stwierdzono przypadków śmiertelnych. Dawki te są odpowiednio od 50 000 do 78 000 razy większe od dawek stosowanych u ludzi.

W badaniach toksyczności przewlekłej oraz działania rakotwórczego przeprowadzonych na gryzoniach stwierdzono nasilenie działań farmakologicznych.

W badaniach toksyczności przewlekłej istotne znaczenie mają różnice pomiędzy poszczególnymi gatunkami związane z regulacją hormonalną. Dlatego przy ekstrapolacji wyników badań na zwierzętach na ludzi należy dokładnie rozważyć różnice gatunkowe.

Estradiol nie powodował aberracji chromosomowych w komórkach szpiku kostnego u myszy, którym *in vivo* podawano ten hormon.

W DNA pochodzącym z nerek chomików, którym podawano hormon, stwierdzono obecność nieprawidłowych nukleotydów.

W komórkach ludzkich *in vitro* estradiol indukował tworzenie mikrojąder, lecz nie wywoływał aneuploidii, nie indukował aberracji chromosomów, ani wymiany chromatyd siostrzanych. W komórkach gryzoni powodował aneuploidię oraz nieplanową syntezę DNA, ale nie wykazywał działania mutagennego i nie pobudzał pęknięcia łańcuchów DNA, ani wymiany chromatyd siostrzanych.

W wielu badaniach stwierdzono działanie embriotoksyczne estronu u szczurów i myszy oraz zależne od dawki zmniejszenie płodności u szczurów. Działania te są wyraźnie związane z działaniem hormonalnym. Badania toksykologiczne systemu transdermalnego, plastra System 50 obejmowały ocenę działania drażniącego na skórę królików po podaniu wielokrotnym oraz działania uczulającego na świnkach morskich.

Stwierdzono, że plastry posiadają działanie drażniące, na co wpływa także estradiol. Wiadomo jednakże, że badania na królikach wskazują znacznie częściej na podrażnienia skóry niż to w rzeczywistości występuje u ludzi.

Uczuleniowe testy skórne wykazały, że produkt leczniczy System 50 nie ma działania alergizującego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa adhezyjna
Absorbent-guma
Folia z poliestru

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na możliwość zmiany właściwości przyklepnych produktu leczniczego System 50, w miejscu przyklejenia plastra nie należy stosować kremów, toników lub pudrów.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

6 lub 8 sztuk

System transdermalny, plaster w saszetce (kopolimer akrylowy/Al/polietylen/papier) w tekturowym pudełku.

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

Systemy transdermalne, plastry należy złożyć klejem do środka i usunąć ze śmieciami. Nie wolno spłukiwać w toalecie. Zużyte systemy transdermalne, plastry przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci (patrz punkt 4.2).

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

R/1692

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 marzec 1994

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 lipiec 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.2022