

ESTRADERM TTS (estradiol)

25 mikrogramov/24 ur in 100 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Estraderm TTS 25 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž
Estraderm TTS 100 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Estraderm TTS 25 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž: en transdermalni obliž velikosti 5 cm² vsebuje 2 mg estradiola v obliki 2.07 mg estradiol hemihidrata in sprosti 25 mikrogramov estradiola v 24 urah.

Estraderm TTS 100 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž: en transdermalni obliž velikosti 20 cm² vsebuje 8 mg estradiola v obliki 8.26 mg estradiol hemihidrata in sprosti 100 mikrogramov estradiola v 24 urah.

1 mg estradiol hemihidrata je ekvivalenten 0,9680 mg estradiola.

	Estraderm TTS 25 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž	Estraderm TTS 100 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž
nominalna hitrost sproščanja estradiola	25 mikrogramov /24 ur	100 mikrogramov /24 ur
vsebnost estradiola	2 mg	8 mg
površina, s katere se sprošča zdravilo	5 cm ²	20 cm ²
oznaka (na zadnji strani)	CG DWD	CG FBF

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni obliž

Zdravilo Estraderm TTS je tanek, večplasten, prosojen transdermalni terapevtski sistem.

Estraderm TTS 25 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž: okrogel, ploščat, prosojen obliž z varovalno plastjo.

Polnilo: želatinsko, brezbarvno

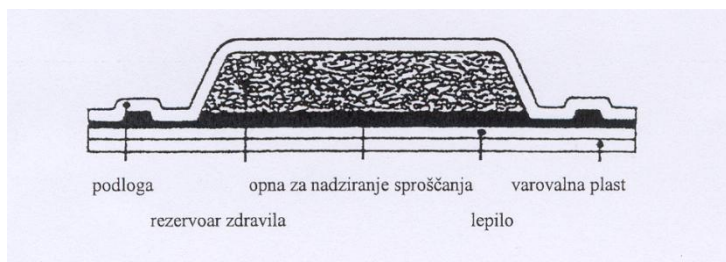
Oznaka na zadnji strani: CG DWD

Estraderm TTS 100 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž: ploščat, prosojen, pravokoten obliž z varovalno plastjo.

Polnilo: želatinsko, brezbarvno

Oznaka na zadnji strani: CG FBF

Obliž v prerezu



Rezervoar zdravila je zaprt med podlogo in opno za nadziranje sproščanja, ki omejuje hitrost, s katero se estradiol neprekinjeno sprošča skozi samolepilno plast v kožo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Način zdravljenja s transdermalnimi obliži zdravila Estraderm TTS je indiciran za:

- zdravljenje znakov in simptomov pomanjkanja estrogena zaradi naravne ali kirurško povzročene mene, na primer vročinskih valov, motenj spanja in atrofije sečil in spolovil, pa tudi spremljajočih razpoloženskih sprememb,
- preprečevanje pospešene izgube kostnega tkiva po meniju, pri ženskah, ki ne prenašajo drugih odobrenih zdravil za osteoporozo (glejte poglavji 4.2 Odmerjanje in način uporabe in 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Pri ženskah z intaktno maternico je treba estrogenom vedno v ustreznih presledkih dodajati gestagen.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli in starejši

Odmerjanje

Za vse terapevtske indikacije se mora uporabljati najmanjši še učinkoviti odmerek.

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) bodisi s samim estrogenom bodisi kombinirano zdravljenje z estrogenom in progesteronom, sme trajati le, dokler koristni učinki odtehtajo nevarnosti za posamezno bolnico.

Zdravilo Estraderm TTS uporabljamo dvakrat na teden, sistem (obliž) je torej treba zamenjati na 3-4 dni. Zdravljenje se navadno začne z dvema obližema zdravila Estraderm TTS 25 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž. Med nadaljevanjem zdravljenja je potrebno odmerjanje prilagoditi potrebam posamezne bolnice: bolečine v dojkah, vmesna krvavitev, retenca tekočine ali napihnjenost (če vztrajajo več kot 6 tednov) so na splošno znaki, da je odmerek prevelik in ga je potrebno zmanjšati. Če pa po drugi strani izbrani odmerek ne odpravi znakov in simptomov pomanjkanja estrogena, je treba odmerek povečati. Za zdravljenje simptomov mene je potrebno vedno uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek.

Za preprečevanje pospešene izgube kostnega tkiva se priporočata dva obliža zdravila Estraderm TTS 25 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž ali zdravilo Estraderm TTS 100 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž. Zdravilo Estraderm TTS 25 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž naj se predpisuje le ženskam, ki ne morejo prenašati večjega odmerka.

Epidemiološki podatki kažejo, da estrogensko nadomestno zdravljenje, če traja vsaj 5 let v začetnem obdobju pomenopavze, zmanjša pogostost poznejših zlomov kolka in Collesovih zlomov za okrog 50%, zlomov vretenc pa za okrog 90%.

Način zdravljenja

Zdravilo Estraderm TTS se uporablja za *neprekinjeno* zdravljenje (neprekinjeno dajanje dvakrat na teden).

Pri bolnicah z intaktno maternico je treba estrogensko zdravljenje dopolnjevati s sekvenčnim dajanjem gestagena (na primer 10 mg medroksiprogesteronoacetata, 5 mg noretisterona, 1-5 mg noretisteronacetata ali 20 mg didrogesterona na dan) vsaj 12 dni vsakega štiritedenskega cikla.

Prekinitvena krvavitev se normalno pojavi po 12 ali več dneh uporabe gestagena.

Način uporabe

Pred namestitvijo obliža je potrebno odstraniti silikonsko oblogo, ki se nahaja na notranji strani zaščitne podloge, in obliž takoj nalepiti na predel čiste, suhe, zdrave kože.



To naj bo mesto, na katerem se koža med gibanjem čim manj guba (na primer zadnjica, kolk ali trebuh) in ki ni izpostavljeno sončni svetlobi (predeli, ki so normalno prekriti z obleko).

Dosedanje izkušnje so pokazale, da po uporabi obliža na zadnjici pride do manj draženja kože kot na drugih mestih. Zato je priporočljivo uporabljati zdravilo Estraderm TTS na zadnjici.

Izbrano mesto ne sme biti niti mastno niti vneto.

Zdravila Estraderm TTS ne smemo nikoli uporabljati na dojkah ali blizu njih.

Obliža ne smemo nalepiti dvakrat zaporedoma na isto mesto.

Če bolnica pozabi nalepiti obliž, naj si čimprej nalepi novega. Naslednjič je treba obliž zamenjati po originalnem razporedu zdravljenja. Prekinitev zdravljenja utegne zvečati verjetnost ponovnega pojava simptomov.

Otroci

Zdravilo Estraderm TTS ni namenjeno otrokom.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Estraderm TTS je kontraindicirano v naslednjih primerih:

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino estradiol ali katerokoli pomožno snov,
- nosečnost ali sum na nosečnost (glejte poglavje 4.6),
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

Zdravila Estraderm TTS ne smejo uporabljati ženske s katero izmed naslednjih bolezni:

- dokazan rak dojke, ki ga ima bolnica zdaj ali ga je že prebolela, ali sum na raka dojke,
- dokazani maligni tumorji, odvisni od estrogenov, vključno z rakom endometrija, ali sum nanje,
- diagnostično neopredeljena krvavitev iz nožnice,
- težke bolezni jeter,
- venska tromboembolija (VTE) (na primer globoka venska tromboza, pljučna embolija) bodisi sedaj bodisi kdaj prej,
- znane trombofilne bolezni ali tromboflebitis,
- arterijska tromboembolična bolezen (na primer koronarno bolezen srca, možgansko kap) bodisi sedaj bodisi kdaj prej,
- porfirija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Osteoporoza

Ob uvedbi hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ) za preprečevanje osteoporoze je treba skrbno pretehtati koristi in nevarnosti za posamezno bolnico. Če so nevarnosti večje od koristi, je treba pretehtati možne alternativne oblike zdravljenja. Priporočamo periodične preglede za nadaljevanje zdravljenja.

Kontaktne senzibilizacije

Znano je, da pri lokalni uporabi kateregakoli zdravila lahko pride do kontaktne senzibilizacije. Če pride do kontaktne senzibilizacije na eno od sestavin obliža (kar se sicer zgodi izredno redko), je treba bolnice posvariti, da utegne nadaljnje izpostavljanje snovi, ki je povzročila preobčutljivost, povzročiti težko preobčutljivostno reakcijo.

Kardiovaskularna obolenja

HNZ se ne sme uporabljati za preprečevanje bolezni srca in žilja.

V velikih kliničnih preskušanjih (Women's Health Initiative in v raziskavi Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) so ocenjevali nevarnost kardiovaskularnih incidentov ob uporabi kombiniranih HNZ preparatov, ki so jih uporabljali v teh raziskavah. Nevarnost ob uporabi zdravil za HNZ, ki vsebujejo samo estrogen, še vrednotijo.

Študiji Women's Health Initiative - WHI - sta bili randomizirani klinični preskušanja, ki so ju izvajali bodisi s kontinuiranim dajanjem kombinacije peroralnih konjugiranih konjskih estrogenov (KKE) in medroksiprogesteron acetata (MPA) s povprečnim trajanjem spremljanja bolnic 5,2 leti ali z dajanjem peroralnih konjugiranih konjskih estrogenov (KKE) s povprečnim trajanjem spremljanja bolnic 6,8 let. V preskušanju WHI z dajanjem kontinuiranega kombiniranega peroralnega HNZ je bilo absolutno dodatno tveganje koronarne srčne bolezni 7 dodatnih primerov na 10000 oseb-let (37 proti 30) pri ženskah, zdravljenih s HNZ, relativno tveganje pa je bilo 1,29. V preskušanju WHI z dajanjem samo estrogenskega HNZ uporaba samo KKE ni vplivala na pogostnost koronarne bolezni pri ženskah v postmenopavzi.

Poleg tega sta obe raziskavi WHI pokazali zvečano incidenco možganske kapi. V preskušanju s kontinuiranim dajanjem kombinacije peroralnih KKE in medroksiprogesteron acetata (MPA) je bilo absolutno dodatno tveganje 8 dodatnih primerov na 10000 oseb-let (29 proti 21) pri ženskah, zdravljenih s HNZ, relativno tveganje pa je bilo 1,41. V preskušanju s kombiniranim dajanjem peroralnih KKE je bilo absolutno dodatno tveganje 12 dodatnih primerov na 10.000 oseb-let (44 proti 32) pri ženskah, zdravljenih s HNZ, relativno tveganje pa je bilo 1,39.

Raziskava Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), kontrolirano klinično preskušanje, v katerem so uporabljali KKE in MPA za sekundarno preventivo pri ženskah v postmenopavzi z dokazanimi boleznimi srca je pokazala zvečano nevarnost kardiovaskularnih incidentov v prvem letu uporabe, od prvega leta naprej pa nikakršnih kardiovaskularnih koristi.

Doslej niso izvajali randomiziranih kontroliranih preskušanj za oceno tveganja za kardiovaskularno obolevnost, smrtnost ali možgansko kap, v katerih bi uporabljali transdermalna kombinirana estrogensko-progestagenska sredstva. Zato ni na voljo podatkov, ki bi podprli sklep, da je pogostost kardiovaskularnih incidentov in možganske kapi pri zdravlilu Estraderm TTS drugačna.

Venska tromboembolija

HNZ samo z estrogeni in kombinirano estrogensko-progestagensko HNZ je povezano z zvečano nevarnostjo nastanka venskih tromboembolij (VTE), na primer globoke venske tromboze ali pljučne embolije.

V nekaj randomiziranih kliničnih preskušanjih (na primer v WHI samo z estrogenom, WHI s kombiniranim HNZ in HERS) ter v epidemioloških raziskavah so ugotovili, da je pri uporabnicah nevarnost dvakrat do trikrat večja kot pri neuporabnicah.

Raziskava WHI s kontinuiranim kombiniranim HNZ (glejte podpoglavje Bolezni srca in žilja) je pokazala zvečano incidenco pljučne embolije. Absolutno dodatno tveganje je bilo 8 dodatnih primerov na 10000 oseb-let (15 proti 7) pri ženskah, zdravljenih s HNZ, relativno tveganje pa je bilo 2,13.

Zvečanje tveganja so ugotovili samo pri trenutnih uporabnicah, pri nekdanjih uporabnicah pa ni bilo prisotno. Pokazalo se je, da je tveganje večje v prvih letih uporabe kot v poznejših letih.

Ocenjujejo, da je pri ženskah, ki ne uporabljajo HNZ, število primerov VTE, ki se bo pojavilo v petletnem obdobju, okrog 3 na 1.000 žensk, starih od 50 do 59 let, in 8 na 1.000 žensk starih od 60 do 69 let. Ocenjujejo, da bo pri zdravih ženskah, ki uporabljajo HNZ pet let, število dodatnih primerov VTE v petletnem obdobju med 2 in 6 na 1.000 žensk, starih od 50 do 59 let, in med 5 in 15 na 1.000 žensk, starih od 60 do 69 let.

Pri predpisovanju HNZ je potrebno ženskam z dejavnikom tveganja za nastop VTE, ki še ni bil omenjen v poglavju 4.3 Kontraindikacije, skrbno pretehtati - v posvetovanju s posamezno bolnico, razmerje med tveganjem in koristmi.

Splošno priznani dejavniki tveganja za VTE obsegajo osebno anamnezo ali rodbinsko anamnezo tromboembolične bolezni (pojav VTE pri bližnjem sorodniku v relativno zgodnjem življenjskem obdobju utegne kazati na dedno predispozicijo), debelost ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) in sistemski lupus eritematozus (SLE). Nevarnost VTE se povečuje tudi s starostjo. Glede možne vloge varikoznih ven pri VTE ni enotnega mnenja.

Anamnezo ponavljajočih se spontanah splavov je potrebno raziskati, da lahko izključimo trombofilno predispozicijo. Pri ženskah, pri katerih pa to diagnozo potrdimo, je uporaba HNZ kontraindicirana.

Nevarnost VTE se lahko začasno zveča zaradi dolgotrajne imobilizacije, večjih elektivnih ali posttravmatskih operacij ali večjih poškodb. Pri ženskah, ki dobivajo HNZ, je potrebno zelo natančno poskrbeti za profilaktične ukrepe za preprečevanje VTE po operaciji. Odvisno od vrste posega in trajanja imobilizacije je treba pretehtati možnost začasne prekinitve HNZ več tednov prej, če je to mogoče. Z zdravljenjem ne smemo ponovno začeti, dokler ni bolnica povsem mobilizirana.

Bolnicam je potrebno naročiti, naj nemudoma povedo svojemu zdravniku, če opazijo katerega od možnih simptomov tromboembolije (na primer boleče otekanje spodnjega uda, nenadna bolečina v prsih, dispneja).

Če se VTE razvije po uvedbi zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti.

Rak dojke

Randomizirani kontrolirani preskusi in epidemiološke raziskave poročajo o zvečani nevarnosti raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo HNZ. Pri ženskah, ki so uporabljale kombinirano estrogeno-progestagensko HNZ, je bilo tveganje mogoče celo večje kot pri ženskah, ki so uporabljale samo estrogene. Dodatno tveganje za raka dojke narašča s trajanjem uporabe kombinacije samo estrogenskega in kombiniranega estrogeno-progestagenskega HNZ.

Dokazi, pridobljeni v raziskavi WHI s kontinuiranim kombiniranim HNZ (glejte podpoglavje Bolezni srca in žilja), kažejo absolutno dodatno tveganje 8. dodatnih primerov invazivnega raka dojke na 10000 oseb-let (38 proti 30) pri ženskah, zdravljenih s HNZ, in relativno tveganje 1,26.

V metaanalizi 51 epidemioloških raziskav, opravljenih od sedemdesetih do sredine devetdesetih let prejšnjega stoletja, je bila kumulativna incidenca raka dojke pri neuporabnicah HNZ, starih med 50 in 70 let, približno 45 na 1.000 žensk. Kumulativno dodatno število primerov raka dojke, diagnosticiranih pri 1.000 ženskah, ki so začele uporabljati HNZ med 50. in 70. letom starosti in jo uporabljale 5, 10 oziroma 15 let dolgo, je ocenjeno na 2, 6 oziroma 12.

Število dodatnih primerov raka dojke je zelo podobno pri ženskah, ki začnejo s HNZ med 45. in 65. letom starosti, ne glede na njihovo starost ob začetku zdravljenja.

Zdi se, da se dodatno tveganje vrne na izhodiščno raven v približno petih letih po opustitvi zdravljenja.

Za transdermalne samo estrogenske in kombinirane estrogensko-progestagenske pripravke za HNZ doslej ni na voljo velikih randomiziranih kliničnih preskusov, v katerih bi ocenjevali s HNZ povezano nevarnost raka dojke. Zato ni podatkov, ki bi podpirali sklep, da je pogostost raka dojke pri zdravlilu Estraderm TTS drugačna.

Ženskam je treba svetovati, da o spremembah v dojkah obvestijo svojega zdravnika ali medicinsko sestro. Izvesti je treba preiskave, vključno z mamografijo, in sicer v skladu s trenutno sprejeto prakso presejanja in jih prilagoditi kliničnim potrebam posamezne ženske.

Rak maternične sluznice

Tveganje endometrijskega karcinoma pri uporabnicah samih estrogenov, ki imajo intaktno maternico, je večje kot pri neuporabnicah in se zdi, da je odvisno od trajanja zdravljenja in od odmerka estrogena. Kaže, da je največje tveganje povezano z dolgotrajno uporabo. Pokazali so, da ustrezno sočasno progestagensko zdravljenje zmanjša pogostost hiperplazije endometrija in s tem tudi potencialno nevarnost endometrijskega karcinoma, povezano z dolgotrajno uporabo estrogenskega zdravljenja.

V vseh primerih nediagnosticirane vztrajne krvavitve iz nožnice ali mazanja je treba za izključitev patoloških sprememb izvesti ustrezne diagnostične postopke, vključno z odvzemom vzorca maternične sluznice, in ponovno oceniti, ali je zdravljenje primerno.

Rak jajčnika

V nekaterih epidemioloških raziskavah je bila dolgoročna uporaba estrogenov z dodatkom progestagenov ali brez njega pri histerektomiranih ženskah in pri tistih z ohranjeno maternico povezana z zvečanim tveganjem za postavitev diagnoze raka jajčnika.

Demenca

Poročali so, da se je v randomizirani, s placebom kontrolirani pomožni raziskavi WHI, Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), ženskam starim 65 ali več let (povprečna starost 71 let), ki so jih peroralno zdravili s CEE in MPA in spremljali povprečno 4 leta dolgo, za dvakrat zvečala nevarnost razvoja verjetne demence. Absolutno dodatno tveganje verjetne demence je bilo 23 dodatnih primerov na 10000 oseb-let (45 proti 22) pri ženskah, zdravljenih s CEE/MPA, relativno tveganje pa 2,05.

V randomizirani, s placebom kontrolirani pomožni študiji v okviru WHI (v študiji WHIMS), v kateri so uporabljali samo estrogen, je bilo pri ženskah, zdravljenih s KKE, absolutno dodatno tveganje verjetne demence po povprečno 5,2-letnem spremljanju 12 dodatnih primerov na 10.000 oseb-let (37 proti 25), relativno tveganje, ki ni doseglo statistične značilnosti v primerjavi s placebom ($p = 0,18$), pa je bilo 1,49.

Ker so obe pomožni študiji izvajali samo z ženskami, starimi od 65 do 79 let, ni znano, ali te ugotovitve veljajo za mlajše ženske v postmenopavzi.

Za transdermalne kombinirane estrogensko-progestagenske pripravke doslej še niso ocenili s HNZ povezane nevarnosti verjetne demence z velikimi randomiziranimi kliničnimi preskusi. Zato ni podatkov, ki bi podpirali sklep, da je pogostost verjetne demence pri zdravlilu Estraderm TTS drugačna.

Angioedem

Estrogeni lahko sprožijo prvi ali ponovni izbruh simptomov angioedema, zlasti pri ženskah s hereditarnim angioedemom.

Previdnostni ukrepi pred začetkom zdravljenja s transdermalnimi obliži zdravila Estraderm TTS

Pred prvo ali ponovno uvedbo HNZ je treba vzeti popolno osebno in rodbinsko medicinsko anamnezo in opraviti ustrezne telesne preglede (med drugim ginekološki pregled in pregled dojk) (glejte poglavji 4.3. Kontraindikacije in 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Spremljanje v času zdravljenja s transdermalnimi obliži zdravila Estraderm TTS

Med zdravljenjem priporočajo občasne kontrolne preglede, katerih pogostost in vsebina naj bosta prilagojeni posamezni bolnici. Pri ženskah, zdravljenih s HNZ, je potrebno v času trajanja zdravljenja občasno skrbno pretehtati nevarnosti in koristi ter ponovno oceniti potrebo po HNZ.

Upoštevati je treba najmanjši odmerek in najkrajše trajanje uporabe.

Histerektomirane ženske, pri katerih je potrebno postmenopavzno hormonsko nadomestno zdravljenje, naj dobivajo HNZ samo z estrogeni, če ni indicirano drugače (na primer endometrioza).

Bolnico je treba skrbno nadzorovati, če je prisotna ali se je že prej pojavila (tudi med nosečnostjo ali prejšnjim hormonskim zdravljenjem) katera od spodaj navedenih bolezni:

- leiomiomi (maternični fibroidi) ali endometrioza,
- trombembolične bolezni,
- popuščanje srca,
- hipertenzija,
- bolezni ledvic,
- bolezni jeter (na primer adenom jeter),
- sladkorna bolezen s prizadetostjo žilja ali brez te prizadetosti,
- holelitiaza,
- migrena ali hudi glavoboli,
- sistemski lupus eritematosus,
- hiperplazija endometrija,
- epilepsija,
- astma,
- otoskleroza,
- bolezni žolčnika,
- z estrogeni povezana zlatenica,
- pruritus (srbenje).

Upoštevati je treba, da se lahko te bolezni med zdravljenjem z estrogeni ponovijo ali poslabšajo.

Kadar so prisotni dejavniki tveganja za tumorje, odvisne od estrogenov (na primer bližnje krvne sorodnice, ki so kdaj imele raka dojke), priporočajo previdnost.

Če med HNZ ugotovimo poslabšanje katerekoli od zgoraj navedenih bolezni ali nanj posumimo, je treba ponovno oceniti koristi in nevarnosti HNZ na individualni podlagi.

Prekinitev zdravljenja s transdermalnimi obliži zdravila Estraderm TTS

Zdravljenje je treba prekiniti v naslednjih primerih: zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter, pomembno zvišanje krvnega tlaka, ponoven nastop glavobolov migrenske vrste in nosečnost, ali če se razvije katera od bolezni, opisana v poglavju 4.3 Kontraindikacije.

Estrogeni lahko povzročijo retenco tekočine, zato je treba bolnice z motnjami delovanja srca ali ledvic skrbno opazovati.

Ženske s hipertrigliceridemijo je potrebno med HNZ natančno kontrolirati, ker poročajo o redkih primerih močnega zvišanja plazemskih trigliceridov, ki povzročijo pankreatitis pri peroralnem estrogenskem zdravljenju teh žensk.

Čeprav dosedanja opazovanja kažejo, da estrogeni, skupaj s transdermalno apliciranim estradiolom, ne vplivajo negativno na presnovo ogljikovih hidratov, je potrebno bolnice s sladkorno boleznijo med uvajanjem zdravljenja spremljati, dokler ne bodo na voljo natančnejši podatki.

Pri bolnicah, ki potrebujejo nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni in poleg tega jemljejo tudi estrogen, ki zagotavlja, da raven ščitničnih hormonov ostaja v sprejemljivem okviru vrednosti, je treba redno spremljati delovanje ščitnice.

Stimulacija z estrogeni brez dodajanja progestagenov utegne povzročiti premaligo ali maligno transformacijo v rezidualnih žariščih endometrioze. Zato priporočajo, da se ženskam, ki so imele histerektomijo in za katere vemo, da imajo rezidualno endometriozo, pri estrogenskem nadomestnem zdravljenju dodaja progestagen.

Zdravilo Estraderm TTS ni namenjeno otrokom.

Ženske je treba opozoriti, da zdravilo Estraderm TTS ni kontracepcijsko sredstvo in tudi, da ne bo povrnil plodnosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnova estrogenov in progestagenov se lahko pospeši s sočasno uporabo snovi, za katere je znano, da inducirajo encime, ki presnavljajo zdravila, natančneje encime s citokromom P450, kot so antikonvulzivi (na primer karbamazepin, fenitoin, fenobarbital), meprobamat, fenilbutazon in zdravila proti okužbam (na primer rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

V primeru, da bolnica dobiva proteazne inhibitorje (na primer ritonavir in nelfinavir), je potrebna previdnost. Znano je, da so močni inhibitorji encimov s citokromom P450, nasprotno pa kažejo indukcijske lastnosti, če jih uporabljamo sočasno s steroidnimi hormoni.

Zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum Perforatum*), lahko inducirajo presnovo estrogenov in gestagenov.

Klinično lahko pospešena presnova estrogenov in gestagenov povzroči zmanjšane učinke in spremembe profila materničnih krvavitev.

Pri transdermalni uporabi HNZ se izognemo učinku prvega prehoda skozi jetra, zato utegnejo na transdermalno uporabljene estrogene encimski induktorji manj vplivati kot na peroralno dane hormone.

Estrogensko zdravljenje lahko vpliva na nekatere laboratorijske preiskave, kot sta test tolerance za glukozo in preiskava funkcije ščitnice.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Estraderm TTS se ne sme uporabljati med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Estrogeni lahko povzročijo resne okvare ploda, če jih jemljejo nosečnice.

Dojenje

Zdravilo Estraderm TTS se med dojenjem ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Estraderm TTS nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj (preglednica 1) in na podlagi postmarketinških izkušenj so navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji. V vsaki skupini posameznega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, najpogostejši so navedeni najprej. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Poleg tega je pri vsakem neželenem učinku navedena njegova pogostnost po naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi poročili in z neznano pogostnostjo.

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
občasni	rak dojke
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki	anafilaktoidne reakcije (5)
pogostnost neznana*	preobčutljivost
Psihiatrične motnje	
pogostnost neznana*	depresija, nervoznost, čustvena labilnost, motnje libida
Bolezni živčevja	
pogosti	glavobol
redki	vrtočlavost
pogostnost neznana*	migrena
Srčne bolezni	
zelo redki	embolizem, hipertenzija, krčne žile (vključno z eksacerbacijami)
Bolezni prebavil	
pogosti	navzea, bolečine v trebuhu, napihnjenost
zelo redki	nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije, holestatična zlatenica
pogostnost neznana*	holelitiaza, bruhanje, diareja, bolezni žolčnika
Bolezni kože in podkožja	
zelo redki	kontaktni dermatitis, motnje pigmentiranosti, generalizirano srbenje (pruritus), generaliziran eksantem
pogostnost neznana*	alopecija, kloazma
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
redki	bolečine v okončinah (bolečine v nogah (4))
pogostnost neznana*	bolečine v hrbtu
Motnje reprodukcije in dojk	
zelo pogosti	blage bolečine v dojkah (1), prekinitvena krvavitev (2,3)
pogostnost neznana*	hiperplazija endometrija, leiomiom v maternici, bolečine v dojkah, občutljivost dojk
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	reakcije na mestu aplikacije
redki	edemi, povečanje ali zmanjšanje telesne mase

(*) neželeni učinki, o katerih so poročali na podlagi postmarketinških izkušenj

- (1) Znak estrogenskega učinka, znak prevelikega odmerka.
- (2) Navadno znak prevelikega estrogenskega odmerka.

(3) Če je estrogen ustrezno kombiniran s progestagenom, se pojavlja redna prekinitvena krvavitev, kakršno opazamo v normalnem menstruacijskem ciklusu. Tako kot vsako estrogensko zdravljenje lahko tudi transdermalno estrogensko zdravljenje povzroči hiperplazijo endometrija, če danemu estrogenu ne dodajamo zadostnih odmerkov progestagena.

(4) Niso povezane s tromboembolično boleznijo in so navadno prehodne, trajajo 3-6 tednov. Če simptomi trdovratno vztrajajo, je treba odmerek estrogena zmanjšati.

(5) Nekatere ženske so imele anamnezo alergije ali alergijskih bolezni.

Poročajo tudi o drugih neželenih učinkih v zvezi z nekaterimi vrstami zdravljenja z estrogeni in progestageni:

- od estrogenov odvisne neoplazme, benigne in maligne; na primer rak maternične sluznice,
- venska tromboembolija, na primer venska tromboza globokih ven spodnjih udov ali medeničnih ven in pljučna embolija,
- cerebrovaskularni insult,
- miokardni infarkt,
- demenca,
- suhe oči,
- sprememba sestave solznega filma.

4.9 Preveliko odmerjanje

Glede na način uporabe je preveliko odmerjanje estradiola malo verjetno, ga pa lahko po potrebi hitro odpravimo z odstranitvijo obliža.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Estrogeni, Oznaka ATC: G03CA03

Estradiol

Tako kot vsi steroidni hormoni tudi estrogeni presnovno učinkujejo znotrajcelično. V celicah tarčnih organov estrogeni medsebojno delujejo s specifičnim receptorjem, tako da nastane kompleks, ki modulira transkripcijo genov in poznejšo sintezo beljakovin. Receptorje te vrste so identificirali v raznih organih, na primer hipotalamusu, hipofizi, nožnici, sečnici, maternici, dojki in jetrih, pa tudi v osteoblastih.

Estradiol, ki ga od menarhe do mene izdelujejo pretežno folikli v jajčnikih, je najaktivnejši estrogen. V veliki meri je odgovoren za razvoj in ohranjanje ženskega urogenitalnega sistema in sekundarnih spolnih značilnosti. Po meniju, ko jajčnika prenehata delovati, nastajajo le še majhne količine estradiola iz aromatizacije androstendiona in v manjši meri iz testosterona z encimom aromatazo, pri čemer nastajata estron oziroma estradiol. Estron se še naprej preoblikuje v estradiol z encimom 17 β -hidroksisteroidno dehidrogenazo. Oba encima se pojavljata v maščobah, jetrih in mišičnem tkivu.

Pri mnogih ženskah ima prenehanje delovanja jajčnikov za posledico vazomotorične simptome (vročinski valovi), motnje spanja in napredujočo atrofijo sečil in spolovil. Te motnje lahko v veliki meri odpravimo z estrogenskim nadomestnim zdravljenjem. Pokazali so tudi, da HNZ ali estrogeni učinkovito preprečujejo tanjšanje kože, ki ga opazimo po meniju.

Prepričljivo je dokazano, da estrogensko nadomestno zdravljenje prepreči izgubo kostnega tkiva po meniju, posebno še, če z njim začnemo že zgodaj v menopavzi.

Transdermalno zdravljenje z zdravilom Estraderm TTS oddaja fiziološki estrogen estradiol v nespremenjeni obliki neposredno v krvni obtok. Koncentracije estradiola se zvišajo na raven, podobni tisti v zgodnji folikularni fazi, in se vzdržujejo nespremenjene vse obdobje, ko je obliž nameščen na kožo, t.j. 3 do 4 dni. Razmerje koncentracij estradiola (E_2) proti estronu (E_1) v plazmi se ustrezno

premakne od 1:5-1:2 na približno 1:1, t.j. na vrednosti, ki so podobne tistim pred meno pri ženskah z normalno delujočimi jajčniki. Zdravilo Estraderm TTS na ta način fiziološko nadomešča estrogen.

Po 28-dnevni uporabi zdravila Estraderm TTS niso opazili nikakršnih učinkov na koncentracijo ali aktivnost dejavnikov strjevanja krvi fibrinopeptida A, fibrinogena z veliko molekularno težo in antitrombina III. Po tem 28-dnevnem obdobju ni transdermalno aplicirani estradiol povzročil nikakršnih sprememb v koncentracijah bodisi v krvi krožečega substrata renina bodisi globulinov, ki vežejo spolne hormone, tiroksin in kortizol. Vendar pa so dokazali, da že po 3-tedenski transdermalni uporabi estradiol povzroči od odmerka odvisno zmanjšanje izločanja kalcija in hidroksiprolina v urin.

Po 24-tedenski neprekinjeni uporabi zdravila Estraderm TTS 100 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž so opazili zvišanje koncentracij lipoproteinov z veliko gostoto (HDL).

Raziskave zdravila Estraderm TTS v kombinaciji s progestagenom so pokazale znižanje koncentracij celotnega serumskega holesterola, lipoproteinov z majhno gostoto (LDL) in trigliceridov ter zvišanje koncentracij lipoproteinov z veliko gostoto (HDL). Estrogeni brez dodajanja progestagenov zvečajo incidenco endometrijske hiperplazije in nevarnost karcinoma endometrija. Raziskave so pokazale, da dodajanje progestagena 10 ali več dni cikla uporabe estrogena močno zmanjša incidenco hiperplazije endometrija ter s tem nerednih krvavitev in karcinoma endometrija v primerjavi z zdravljenjem samo z estrogenom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Fiziološke koncentracije estradiola v serumu, ki so linearno proporcionalne velikosti odmerka, se dosežejo v štirih urah po aplikaciji zdravila Estraderm TTS 25 ali 100 mikrogramov /24 ur transdermalni obliž na kožo. Serumske koncentracije estradiola v stacionarnem stanju se dosežejo v 8 urah po namestitvi zdravila Estraderm 25 oziroma 100 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž in se vzdržujejo pri povprečnih koncentracijah 23 oziroma 75 pg/ml preostali čas uporabe obliža. To ustreza povprečnemu zvečanju za 16 oziroma 70 pg/ml nad izhodiščne vrednosti po meni (5 do 10 pg/ml). Povprečno razmerje $E_2:E_1$ je 0,9:1, 1:1 oziroma 1,35:1.

Koncentracije estradiola v plazmi se v 24 urah po odstranitvi obliža vrnejo skoraj na izhodiščno vrednost.

Pri ponavljajoči se uporabi zdravila Estraderm TTS 25 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž dvakrat na teden tri tedne dolgo (skupaj 12 obližev) se povprečna serumska koncentracija estradiola zviša za 30 pg/ml, povprečna serumska koncentracija estrona pa za 12 pg/ml. Povprečno razmerje $E_2:E_1$ se spremeni z 1:5 na 0,9:1.

Porazdelitev

V plazmi se estradiol večinoma veže na vezalni globulin za spolne hormone (sex hormone binding globulin - SHBG) in na albumine. Le manjši delež estradiola je prost in biološko aktiven.

Presnova

Po transdermalnem vnosu se estradiol presnavlja enako kot endogeni hormon. Estradiol se presnovi v estron, nato – predvsem v jetrih – v estriol, epiestriol in kateholne estrogene, ki se nato konjugirajo v sulfate in glukuronide. Hidroksilacijo estradiola v estriol katalizirata izoobliki CYP1A2 in CYP3A4 citokroma 450. Pri ljudeh se estriol glukuronidira s pomočjo UGT1A1 in UGT2B7. Presnovni očistek iz plazme sega od 650 do 900 l/(dan x m²). Tudi estradiolni presnovki so podvrženi enterohepatični cirkulaciji. Presnovki estradiola so precej manj aktivni kot estradiol.

Izločanje

Estradiol in njegovi presnovki se izločajo predvsem z urinom. Razpolovni čas odstranjevanja estradiola iz plazme je okrog 1 ura. Konjugati estradiola, izločeni v urinu, se vrnejo na vrednosti, kakršne so bile pred uporabo zdravila, drugega ali tretjega dne po odstranitvi sistema. Količina konjugatov estradiola, izločenih v urinu, ostane zvišana na vrednosti 2,0 do 2,5 mikrogramov/g

kreatinina ves čas uporabe obliža. Po odstranitvi obliža se v 2 do 3 dneh vrne na izhodiščno vrednost, ki je 0,5 mikrogramov/g kreatinina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vrste in obseg toksičnega delovanja estradiola so dobro proučene. Dolgotrajna neprekinjena uporaba naravnih in sintetičnih estrogenov pri določenih živalskih vrstah poveča pogostnost karcinomov dojk, maternice, materničnega vratu, nožnice, mod in jeter.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- etanol,
- hidroksipropilceluloza,
- polietilen tereftalat,
- etilenvinilacetatni kopolimer,
- tekoči parafin,
- poliizobutilen.

6.2 Inkompatibilnosti

Ultravijolična svetloba (t.j. sončna svetloba).

Izpostavljanje obliža zdravila Estraderm TTS ultravijolični svetlobi povzroči razpadanje estradiola. Zato obliža ne smete izpostavljati sončni svetlobi. Nalepiti ga morate, takoj ko ga vzamete iz vrečke, na mesto na koži, ki ga prekriva obleka.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne shranjujte v hladilniku.

Obliže zdravila Estraderm TTS shranjujte nedosegljivo otrokom.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Estraderm TTS 25 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž

Škatla s 6 obliži. Vsak obliž je pakiran posamično v toplotno zataljeni vrečki, izdelani iz aluminija in folije Surlyn.

Estraderm TTS 100 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž

Škatla s 6 obliži. Vsak obliž je pakiran posamično v toplotno zataljeni vrečki, izdelani iz aluminija in folije Surlyn.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Po uporabi je treba obliže zdravila Estraderm TTS prepogniti (stisniti skupaj lepljivo stran obliža) in zavreči tako, da ostanejo otrokom nedosegljivi. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Dodatne informacije

Za vse morebitne dodatne informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet:

Novartis Pharma Services Inc.
Podružnica v Sloveniji
Tivolska cesta 30
SI-1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Estraderm TTS 25 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž: 5363-I-1924/10
Estraderm TTS 100 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž: 5363-I-1925/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

23.09.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.06.2010