

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oesclim 25, 5 mg, 25 mikrogramów/24 godziny, system transdermalny  
Oesclim 50, 10 mg, 50 mikrogramów/24 godziny, system transdermalny

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Oesclim 25

Każdy system transdermalny wielkości 11 cm<sup>2</sup> zawiera 5 mg *Estradiolum hemihydricum* (17β-estradiol), uwalniający 25 μg estradiolu w ciągu 24 godzin.

#### Oesclim 50

Każdy system transdermalny wielkości 22 cm<sup>2</sup> zawiera 10 mg *Estradiolum hemihydricum* (17β-estradiol), uwalniający 50 μg estradiolu w ciągu 24 godzin.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny (przezskórny system terapeutyczny).

System transdermalny składa się z samoprzylepnej, polimerowej matrycy zawierającej 17β-estradiol, umieszczonej na podłożu z prostokątnej, beżowej pianki, z zaokrąglonymi rogami. Warstwa przylepna jest zabezpieczona przezroczystą folią ochronną.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w przypadku wystąpienia objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie.

#### Pacjentki w podeszłym wieku

Doświadczenie dotyczące leczenia kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Oesclim należy stosować dwa razy w tygodniu, tzn. zmieniać system transdermalny co 3 do 4 dni. Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od dawki Oesclim 25, ale wybór dawki estradiolu inicjującej leczenie zależy od nasilenia objawów u pacjentki.

Zależnie od odpowiedzi klinicznej na leczenie, dawka powinna być dobrana do indywidualnych potrzeb pacjentki: jeśli u pacjentki występuje tkliwość uciskowa lub drażliwość piersi, dawka prawdopodobnie jest zbyt duża i powinna być zmniejszona. Jeśli wybrana dawka nie powoduje zniesienia objawów niedoboru estrogenów, powinna być zwiększona.

U kobiet z zachowaną macicą, należy dodatkowo włączyć progestagen przynajmniej na ostatnie 12 dni cyklu, aby zapobiec rozwojowi estrogenozależnej hiperplazji *endometrium*.

Oesclim można stosować według dwóch schematów leczenia:

Cyklicznie (z przerwami) - stosowanie przez 24-28 dni, po których następuje okres od dwóch do siedmiu dni przerwy w leczeniu. W okresie tym może wystąpić krwawienie z odstawienia leku.

W sposób ciągły - bez przerw w przebiegu leczenia.

Leczenie metodą ciągłą, niecykliczną, może być wskazane w razie pojawiania się w okresie bez stosowania leku nasilonych objawów niedoboru estrogenów.

Leczenie sekwencyjne z progestagenem należy stosować u kobiet z zachowaną macicą, według następujących schematów:

- jeśli Oesclim stosowany jest cyklicznie, progestagen należy podawać przynajmniej przez 12 ostatnich dni stosowania estradiolu, zachowując okres przerwy w podawaniu hormonów.
- jeśli Oesclim stosowany jest w sposób ciągły (terapia ciągła sekwencyjna), progestagen należy podawać przez co najmniej 12 dni każdego miesiąca

W obu przypadkach może wystąpić krwawienie z odstawienia progestagenu.

Nie jest zalecane dodawanie progestagenu pacjentkom po histerektomii, chyba że wcześniej zdiagnozowano endometriozę.

Przy rozpoczęciu i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych zaleca się stosowanie możliwie najniższej skutecznej dawki estradiolu przez jak najkrótszy czas (patrz punkt 4.4).

#### Sposób podawania

Oesclim jest samoprzylepnym, matrycowym systemem transdermalnym. Składa się z polimerowej matrycy zawierającej 17 $\beta$ -estradiol, umieszczonej na prostokątnym podłożu z beżowej pianki, z zaokrąglonymi rogami. Warstwa przylepna jest zabezpieczona przezroczystą folią ochronną.

Po usunięciu folii ochronnej należy natychmiast przykleić Oesclim na skórę pośladka, tułowia, górnej części ramienia lub uda, w miejscu gdzie nie ma większych fałdów i które nie jest narażone na tarcie przez odzież.

Skóra powinna być sucha, nie powinna być podrażniona lub natłuszczona.

Nie należy przylepiać systemu transdermalnego Oesclim na piersiach. Po usunięciu systemu transdermalnego, kolejny należy nakleić w innym miejscu.

W czasie gdy system transdermalny jest naklejony na skórę można się kąpać w wannie lub pod natryskiem.

W razie przedwczesnego odklejenia się systemu transdermalnego (co sporadycznie może się zdarzyć w przypadku nadmiernej potliwości lub nadmiernego tarcia przez odzież) należy nakleić go ponownie na suchą skórę. Jeżeli jest to niemożliwe, należy użyć nowego systemu transdermalnego i usunąć go w dniu, który jest zgodny z początkowym harmonogramem zmian systemu transdermalnego.

Następnie, początkowy harmonogram zmian systemu transdermalnego powinien być kontynuowany.

Pominięcie dawki może zwiększyć prawdopodobieństwo krwawień i plamień w środku cyklu.

Oesclim może być stosowany niezależnie od posiłków.

#### *Dzieci i młodzież*

Brak wskazań do stosowania produktu leczniczego Oesclim u dzieci i młodzieży.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Znana nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Rozpoznane, przebyte lub uzasadnione podejrzenie raka piersi.
- Rozpoznanie lub uzasadnione podejrzenie złośliwych nowotworów zależnych od estrogenów (np. rak *endometrium*).

- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych.
- Nieleczony rozrost błony śluzowej macicy.
- Przebyta lub istniejąca obecnie żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Znane zaburzenia krzepnięcia krwi ze skłonnością do zakrzepicy (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4).
- Czynna lub niedawno przebyta choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego).
- Ostra lub przebyta choroba wątroby w wywiadzie, do czasu normalizacji testów czynnościowych wątroby.
- Porfiria.

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

HTZ w leczeniu objawów menopauzy powinna być rozpoczynana jedynie wtedy, gdy objawy te powodują pogorszenie jakości życia. W każdym przypadku należy dokonać starannej oceny ryzyka i korzyści związanych z leczeniem. Oceny takiej powinno się dokonywać przynajmniej raz w roku, a terapia powinna być kontynuowana, tak długo jak korzyści przewyższają ryzyko.

Dane dotyczące ryzyka związanego z HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Z powodu niewielkiego całkowitego ryzyka u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka u tych kobiet może być korzystniejszy niż u starszych kobiet.

##### Wywiad i badanie przedmiotowe i (lub) monitorowanie

Przed pierwszym lub ponownym zastosowaniem HTZ należy dokładnie przeprowadzić wywiad medyczny dotyczący pacjentki oraz jej rodziny. Badanie przedmiotowe (w tym narządów miednicy i piersi) powinno być przeprowadzone uwzględniając dane z przeprowadzonego wywiadu medycznego i rodzinnego oraz istniejące przeciwwskazania lub stany wymagające zachowania szczególnej ostrożności. W trakcie leczenia zaleca się przeprowadzanie badań okresowych, których częstość powinna być uzależniona od indywidualnych potrzeb. Pacjentki powinny być poinformowane, jakie zmiany w obrębie piersi wymagają zgłoszenia lekarzowi lub pielęgniarce (patrz „Rak piersi” poniżej). Badania, w tym odpowiednie badania obrazowe z użyciem właściwych narzędzi diagnostycznych np. mammografia, powinny być wykonywane zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami dotyczącymi badań przesiewowych, z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb pacjentek.

##### Stany wymagające szczególnego monitorowania

Pacjentka powinna być monitorowana szczególnie starannie, jeśli któryś z niżej wymienionych stanów występuje obecnie, miał miejsce w przeszłości i (lub) ulegał pogorszeniu w okresie ciąży albo prowadzonej wcześniej terapii hormonalnej. Należy pamiętać, że Oesclim może spowodować ponowne pojawienie się lub nasilenie tych stanów, do których w szczególności należą:

- mięśniak gładki (włókniakomięśniaki gładkie macicy) lub endometrioza
- czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz niżej)
- czynniki ryzyka rozwoju nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych w pierwszym stopniu pokrewieństwa
- nadciśnienie tętnicze
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- cukrzyca ze zmianami naczyniowymi lub bez
- kamica żółciowa
- migrena lub (ciężkie) bóle głowy
- toczeń rumieniowaty układowy
- rozrost błony śluzowej macicy w wywiadzie (patrz niżej)
- padaczka
- astma
- otosklerozę

### Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań, jak również w poniższych stanach:

- żółtaczka lub pogorszenie się czynności wątroby
- istotny wzrost ciśnienia tętniczego
- pojawienie się bólów głowy typu migrenowego
- ciąża

### Rozrost błony śluzowej i rak *endometrium*

- U kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu i rozwoju raka *endometrium* ulega zwiększeniu, gdy przez dłuższy okres czasu są stosowane wyłącznie estrogeny. Odnotowane zwiększenie ryzyka raka *endometrium* jest od 2 do 12-krotnie większe u kobiet stosujących wyłącznie estrogeny, niż u kobiet niestosujących leczenia i zależy od czasu trwania terapii oraz dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia ryzyko może pozostawać zwiększone przez okres co najmniej 10 lat.
- U kobiet z zachowaną macicą cykliczne dodanie progestagenu przez co najmniej 12 dni w cyklu 28-dniowym lub stosowanie ciągłej złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej może zapobiec zwiększeniu ryzyka związanego z HTZ wyłącznie estrogenami.
- Dla systemów transdermalnych w dawce >50 µg/dzień wpływ dodania progestagenu na bezpieczeństwo *endometrium* nie został udowodniony

Niezrównoważona stymulacja estrogenowa może prowadzić do stanów przedrakowych lub złośliwej transformacji w istniejących ogniskach endometriozy. Dlatego powinno rozważyć się dodanie progestagenu do estrogenowej terapii zastępczej u kobiet, które przeszły histerektomię z powodu endometriozy, jeśli wiadomo, że występują u nich ogniska endometriozy.

W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić plamienia oraz krwawienia śródcykliczne. Jeśli krwawienia lub plamienia pojawiają się w późniejszym okresie lub nie ustąpią mimo zaprzestania leczenia, należy przeprowadzić diagnostykę: biopsję *endometrium* w celu ustalenia przyczyny krwawień i wykluczenia raka *endometrium*.

### Rak piersi

Dane wskazują na zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet stosujących skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ i prawdopodobnie również HTZ w postaci monoterapii estrogenami, co jest zależne od czasu trwania HTZ.

#### Terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa

Wyniki randomizowanego, kontrolowanego placebo badania Women's Health Initiative (WHI) i obserwacje epidemiologiczne są zgodne co do zwiększonego ryzyka raka piersi u kobiet stosujących HTZ w postaci terapii skojarzonej estrogenowo-progestagenowej, które pojawia się po około 3 latach leczenia (patrz punkt 4.8).

#### Monoterapia estrogenami

Badanie WHI nie wykazało zwiększonego ryzyka raka piersi u kobiet z usuniętą macicą stosujących wyłącznie estrogenową HTZ. Większość badań epidemiologicznych wykazało niewielkie zwiększenie ryzyka raka piersi. Było ono jednak znacznie mniejsze w porównaniu z ryzykiem dotyczącym pacjentek stosujących terapię skojarzoną estrogenowo-progestagenową (patrz punkt 4.8).

Zwiększenie ryzyka było widoczne w ciągu pierwszych kilku lat leczenia, ale powracało do wartości wyjściowych po kilku (najczęściej pięciu) latach od zakończenia leczenia.

HTZ, szczególnie w postaci terapii skojarzonej estrogenowo-progestagenowej, prowadzi do zwiększenia gęstości obrazów mammograficznych, co może utrudnić wykrywanie raka piersi metodą radiologiczną.

#### Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi. Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów. Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

#### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

HTZ jest związana z 1,3-3-krotnym zwiększeniem ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), to jest pojawieniem się zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo epizodu ŻChZZ jest większe w czasie pierwszego roku leczenia (patrz punkt 4.8).

U pacjentek z rozpoznanymi zaburzeniami krzepnięcia krwi ze skłonnością do zakrzepicy, ryzyko ŻChZZ jest zwiększone. HTZ może dodatkowo zwiększyć to ryzyko. HTZ w tej grupie pacjentek jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Ogólnie uznawane czynniki ryzyka ŻChZZ to: stosowanie estrogenów, starszy wiek, zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>), ciąża, połów, toczeń rumieniowaty układowy i rak. Brak jednoznacznego stanowiska dotyczącego możliwej roli żyłaków w ŻChZZ.

Jak u wszystkich pacjentów po przebytych operacjach należy zachować środki profilaktyczne, mogące zapobiec rozwojowi ŻChZZ. Zaleca się czasowe wstrzymanie HTZ na 4 do 6 tygodni przed planowaną operacją i następującym po niej długotrwałym unieruchomieniem. Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia do czasu powrotu pacjentki do pełnej aktywności ruchowej.

Kobietom, u których nie wystąpiła ŻChZZ, ale ŻChZZ wystąpiła w młodości u ich krewnych w pierwszej linii pokrewieństwa, można zaproponować badanie przesiewowe po dokładnym rozważeniu jego ograniczeń (jedynie część zaburzeń krzepnięcia krwi związanych ze skłonnością do zakrzepicy jest wykrywana w trakcie badania przesiewowego). HTZ jest przeciwwskazana, jeśli takie zaburzenia, które skutkowały zakrzepicą zostaną stwierdzone u członków rodziny lub zaburzenia te określane są jako ciężkie (np. niedobór antytrombiny, białka S, białka C, lub połączenie tych zaburzeń).

U kobiet stosujących przewlekłe leki przeciwzakrzepowe należy starannie rozważyć stosunek ryzyka do spodziewanych korzyści związanych ze stosowaniem HTZ.

Wystąpienie ŻChZZ po rozpoczęciu stosowania HTZ wymaga przerwania leczenia. Pacjentka powinna być powiadomiona o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym natychmiast, gdy pojawią się objawy mogące wskazywać na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (np. bolesny obrzęk kończyny, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

#### Choroba wieńcowa (choroba niedokrwienności serca)

Wyniki randomizowanych kontrolowanych placebo badań nie potwierdziły korzystnego wpływu terapii skojarzonej estrogenowo-progestagenowej lub wyłącznie estrogenami na profilaktykę zawału mięśnia sercowego u kobiet z lub bez choroby wieńcowej.

#### Terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa

W trakcie HTZ w postaci terapii estrogenowo-progestagenowej względne ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone. W związku z tym, że początkowe, całkowite ryzyko choroby wieńcowej jest silnie uzależnione od wieku, u zdrowych kobiet w wieku okołomenopauzalnym ilość dodatkowych zachorowań na chorobę wieńcową z powodu stosowania HTZ w postaci terapii skojarzonej estrogenowo-progestagenowej jest bardzo mała, ale będzie zwiększać się wraz z wiekiem.

#### Monoterapia estrogenami

Wyniki randomizowanego, kontrolowanego placebo badania wykazały brak zwiększonego ryzyka choroby wieńcowej u kobiet z usuniętą macicą stosujących wyłącznie estrogeny.

#### Niedokrwienny udar mózgu

HTZ w postaci terapii skojarzonej estrogenowo-progestagenowej oraz wyłącznie estrogenowa wiąże się nawet z 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Względne ryzyko nie zmienia się wraz z wiekiem lub czasem od menopauzy. Jednak, ponieważ bezwzględne ryzyko udaru mózgu jest silnie związane z wiekiem, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ będzie się zwiększać wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

#### Inne stany kliniczne

Pacjentki z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego lub nerek wymagają szczególnego monitorowania, ponieważ estrogeny mogą powodować retencję płynów.

Kobiety z rozpoznaną wcześniej hipertrójglicerydemią, u których prowadzona jest hormonalna terapia zastępcza, wymagają szczególnego monitorowania. Istnieją pojedyncze doniesienia wystąpienia zapalenia trzustki u tych pacjentek, w następstwie znacznego zwiększenia stężenia trójglicerydów pod wpływem leczenia.

Estrogeny powodują zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormony tarczycy (TBG). Prowadzi to do zwiększenia całkowitej ilości hormonów tarczycy we krwi, co można stwierdzić, oceniając stężenie jodu związanego z białkiem (PBI), T4 (metodą kolumnową albo radioimmunologiczną) lub T3 (metodą radioimmunologiczną). Odzwierciedleniem zwiększonego stężenia TBG jest zmniejszenie wychwyty T3 przez żywice. Stężenia wolnej T4 i wolnej T3 nie ulegają zmianom. Może się zwiększać stężenie w surowicy innych wiążących białek, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), co będzie prowadziło do zwiększenia ilości krążących we krwi odpowiednio: kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenia hormonów wolnych lub biologicznie czynnych nie ulegają zmianie. Stężenia innych białek osocza mogą się zwiększyć (substratu dla angiotensyny/reniny, alfa-1 antytrypsyny, ceruloplazminy).

Stosowanie HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Istnieją nieliczne dowody dotyczące prawdopodobnego zwiększenia ryzyka otępienia u kobiet rozpoczynających HTZ w postaci terapii ciągłej złożonej lub wyłącznie estrogenowej w wieku powyżej 65 lat.

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

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi.

#### Skuteczność estrogenów może ulec zaburzeniu:

- Metabolizm estrogenów może ulec przyspieszeniu w warunkach jednoczesnego stosowania substancji indukujących aktywność enzymów biorących udział w metabolizmie leków, w szczególności enzymów cytochromu P450: 2B6, 3A4, 3A5, 3A7. Do środków tych należą leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, karbamazepina, fenytoina) i przeciwzakazne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

- Rytonawir i nelfinawir pomimo, że znane są jako silne inhibitory enzymów cytochromu P450 3A4, 3A5, 3A7, to stosowane równocześnie z hormonami steroidowymi wykazują właściwości indukujące.
- Produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą nasilać metabolizowanie estrogenów poprzez enzym cytochromu P450 3A4.

Skutkiem klinicznym zwiększonego metabolizmu estrogenów może być ich słabsze działanie i zmiana profilu krwawień z dróg rodnych.

Przy podaniu przezskórnym efekt pierwszego przejścia w wątrobie nie występuje i z tego powodu substancje indukujące aktywność enzymów mogą mieć mniejszy wpływ na estrogeny podawane przezskórnie w porównaniu do hormonów podawanych doustnie.

#### Estrogeny mogą wpływać na metabolizm innych produktów leczniczych

Estrogeny mogą hamować metabolizm leków poprzez hamowanie kompetycyjne enzymów cytochromu P450. Należy mieć to na uwadze zwłaszcza w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym, takich jak:

- takrolimus i cyklosporyna A (CYP450 3A4, 3A3)
- fentanyl (CYP450 3A4)
- teofilina (CYP450 1A2)

Klinicznie może to prowadzić do zwiększenia stężenia tych substancji w osoczu, aż do stężeń toksycznych. Z tego powodu, może być wskazane dokładne monitorowanie przez dłuższy okres czasu stężenia tych leków i może być konieczne zmniejszenie dawek leków, takich jak: takrolimus, fentanyl, cyklosporyna A i teofilina.

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

##### Ciąża

Estradiol nie jest wskazany w okresie ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w okresie stosowania estradiolu, stosowanie estradiolu należy natychmiast przerwać.

Wyniki większości dotychczas opublikowanych badań epidemiologicznych dotyczących nieumyślnego podawania estrogenów w okresie ciąży nie wykazały efektów teratogennych lub toksycznych na płód.

##### Karmienie piersią

Oesclim nie jest wskazany w okresie karmienia piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn**

Oesclim nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej zostały również zamieszczone w punkcie „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane odnotowane u pacjentek stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA            | Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )                                     | Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ ) | Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )                                      |
|---|---|---|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                |   | grzybica pochwy                               |  |
| Zaburzenia układu immunologicznego                |   | nadwrażliwość                                 |  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania               | zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała                         |   |  |
| Zaburzenia psychiczne                             |   | nastrój depresyjny                            | niepokój, zmniejszenie libido, zwiększenie libido                              |
| Zaburzenia układu nerwowego                       | ból głowy   | zawroty głowy                                 | migrena  |
| Zaburzenia oka                                    |   | zaburzenia widzenia                           | nietolerancja soczewek kontaktowych  |
| Zaburzenia serca                                  |   | kołatanie serca                               |  |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | bóle brzucha, nudności  | niestrawność                                  | wzdęcia, wymioty   |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych              |   | zaburzenia pęcherzyka żółciowego              |  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | świąd, wysypka  | rumień guzowaty, pokrzywka                    | hirsutyzm, trądzik   |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |   |   | kurcze mięśniowe   |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            | krwawienie śródcykliczne, krwawienia maciczne/z pochwy, w tym plamienia | bóle piersi, bolesność uciskowa piersi        | bolesne miesiączkowanie, upławy, zespół przedmiesiączkowy, powiększenie piersi |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       |   | obrzęki                                       | osłabienie   |

Inne zgłaszane działania niepożądane związane z leczeniem estrogenem (częstość nieznaną):

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Rak piersi<sup>a</sup>

Łagodne i złośliwe nowotwory estrogenozależne, np. rak *endometrium*<sup>b</sup>, rak jajnika<sup>c</sup>

Zwiększenie rozmiaru oponiaka

Zaburzenia układu nerwowego

Możliwa demencja powyżej 65 lat (patrz rozdział 4.4), płasawica, nasilenie epilepsji

Zaburzenia naczyniowe

Udar<sup>f</sup>



Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe naczyń tętniczych, tj. dławica piersiowa i zawał mięśnia sercowego<sup>c</sup>. Dalsze informacje patrz rozdział 4.3 i 4.4

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe naczyń żylnych<sup>d</sup>, tj. zakrzepica głębokich naczyń żylnych nóg lub miednicy i zatorowość płucna. Dalsze informacje patrz rozdział 4.3 i 4.4

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Zapalenie trzustki (u kobiet z wcześniej występującą hipertrójglicydemią)

Choroba refluksowa przełyku

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zaburzenia funkcji wątroby, czasami z żółtaczką

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Obrzęk naczynioruchowy

Rumień wielopostaciowy

Plamica naczyniowa

Ostuda

Reakcje nadwrażliwości w miejscu aplikacji (rumień z lub bez świądu)

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nietrzymanie moczu

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Zmiany włóknisto-torbielowate piersi

#### <sup>a</sup>Ryzyko raka piersi

- Odnotowano 2-krotne zwiększenie ryzyka zdiagnozowania raka piersi, u kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogenowo-progestagenową przez dłużej niż 5 lat.
- Jakiegokolwiek zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących wyłącznie estrogeny jest znacznie mniejsze niż obserwowane u kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogenowo-progestagenową.
- Ryzyko jest uzależnione od czasu trwania leczenia (patrz punkt 4.4).
- Wyniki największego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania Women Health Initiative (WHI) i największego badania epidemiologicznego Million Women Study (MWS) są następujące:

#### **Badanie MWS - szacunkowe dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia**

| Przedział wieku (lata)  | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet nigdy niestosujących HTZ przez okres 5-letni <sup>1</sup> | Ryzyko względne i 95% przedział ufności# | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ przez okres 5 lat (95% przedział ufności) |
|---|--|--|--|
| <b>Wyłącznie estrogenowa HTZ</b>  |  |  |  |
| 50-65   | 9-12   | 1,2                                      | 1-2 (0-3)  |
| <b>Terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa HTZ</b>  |  |  |  |
| 50-65   | 9-12   | 1,7                                      | 6 (5-7)  |
| <sup>1</sup> Na podstawie wskaźnika zapadalności w krajach rozwiniętych.  |  |  |  |
| #Całkowity współczynnik ryzyka. Współczynnik ryzyka nie jest stały, ale będzie się zwiększał wraz z wydłużeniem czasu trwania leczenia.<br>Uwaga: Ponieważ bazowa zapadalność na raka piersi różni się pomiędzy krajami Unii Europejskiej, ilość dodatkowych przypadków raka piersi zmieni się również proporcjonalnie. |  |  |  |

**Badanie WHI (USA) dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia**

| Przedział wieku (lata)   | Przypadki na 1000 kobiet w grupie placebo przez okres 5 lat | Ryzyko względne i 95% przedział ufności | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ przez okres 5 lat (95% przedział ufności) |
|--|---|---|--|
| Wylącznie estrogenowa skoniugowanymi estrogenami końskimi (CEE)  |   |   |  |
| 50-79  | 21  | 0,8 (0,7 – 1,0)                         | -4 (-6 – 0) <sup>2</sup>   |
| Terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa skoniugowanymi estrogenami końskimi + medroksyprogesteron (CEE+MPA)**  |   |   |  |
| 50-79  | 17  | 1,2 (1,0 – 1,5)                         | +4 (0 – 9)   |
| <sup>2</sup> Badanie WHI u kobiet bez macicy, które nie wykazało zwiększenia ryzyka raka piersi  |   |   |  |
| **Jeżeli analizy były ograniczone do kobiet, które nie stosowały HTZ przed rozpoczęciem badania, nie było widocznego zwiększenia ryzyka podczas pierwszych 5 lat leczenia: po 5 latach leczenia ryzyko było większe niż u kobiet nieleczonych. |   |   |  |

**<sup>b</sup>Ryzyko raka *endometrium***

Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą.

U kobiet z zachowaną macicą nie stosujących HTZ ryzyko raka *endometrium* wynosi 5 przypadków na każde 1000 kobiet.

U kobiet z zachowaną macicą stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane, ponieważ powoduje zwiększenie ryzyka raka *endometrium* (patrz punkt 4.4).

W zależności od czasu trwania leczenia wyłącznie estrogenami i dawki estrogenów, zwiększenie ryzyka raka *endometrium* różni się w badaniach epidemiologicznych, od 5 do 55 dodatkowych przypadków zdiagnozowanych na każde 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

Dodanie progestagenu do leczenia wyłącznie estrogenem przez przynajmniej 12 dni w cyklu może zapobiec zwiększonemu ryzyku raka *endometrium*. W badaniu MWS stosowanie przez 5 lat leczenia skojarzonego (metodą sekwencyjną lub ciągłą) nie zwiększyło ryzyka raka *endometrium* - RR 1,0 (0,8-1,2).

**<sup>c</sup>Ryzyko nowotworu 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 nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

**<sup>d</sup>Ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej**

HTZ jest związana z 1,3-3-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), to jest zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Stany te występują znacznie częściej w pierwszych latach stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Poniżej wyniki badania WHI:

**Badanie WHI - Dodatkowe ryzyko ŻChZZ po 5 latach leczenia**

| Przedział wieku (lata)   | Przypadki na 1000 kobiet w grupie placebo przez okres 5 lat | Ryzyko względne i 95% przedział ufności | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ |
|--|---|---|--|
| Wylącznie estrogenowa, podanie doustne <sup>3</sup>            |   |   |  |
| 50-59  | 7   | 1,2 (0,6-2,4)                           | 1 (-3 – 10)  |
| Terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa, podania doustne |   |   |  |
| 50-59  | 4   | 2,3 (1,2 – 4,3)                         | 5 (1 - 13)   |
| <sup>3</sup> Badanie u kobiet bez macicy                       |   |   |  |

#### °Ryzyko choroby wieńcowej

Ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie większe u pacjentek w wieku powyżej 60 lat stosujących HTZ w postaci terapii skojarzonej estrogenowo-progestagenowej (patrz punkt 4.4).

#### †Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu

Stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ lub terapii skojarzonej estrogenowo-progestagenowej jest związane z nawet 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Ryzyko udaru krwotocznego nie jest zwiększone w okresie stosowania HTZ.

Ryzyko względne nie zależy od wieku i czasu trwania leczenia, ale podstawowe ryzyko jest silnie uzależnione od wieku. Całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ zwiększy się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

#### **WHI - badania połączone - Dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu<sup>4</sup> po 5 latach stosowania**

| Przedział wieku (lata) | Przypadki na 1000 kobiet w grupie placebo przez okres 5 lat | Ryzyko względne i 95% przedział ufności | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ |
|------------------------|---|---|--|
| 50-59                  | 8   | 1,3 (1,1 - 1,6)                         | 3 (1-5)  |

<sup>4</sup>Udarów nie różnicowano na niedokrwiennie i krwotoczne.

#### 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie jest mało prawdopodobne w przypadku podania przezskórnego.

U niektórych kobiet mogą pojawić się takie objawy, jak: nudności, wymioty, senność, zawroty głowy, krwawienie po odstawieniu produktu leczniczego. Brak specyficznego antidotum. Należy zastosować leczenie objawowe. Zasady te odnoszą się również do przypadków przedawkowania u dzieci. Należy usunąć system transdermalny.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: estrogeny naturalne i półsyntetyczne; estradiol, kod ATC: G03CA03.

Substancja czynna, syntetyczny 17β-estradiol, jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym estradiolem ludzkim. Uzupełnia zmniejszone wytwarzanie estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzy.

Ustąpienie objawów niedoboru estrogenów i plamień

Ustąpienie objawów uzyskano w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia dla wszystkich stosowanych dawek.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Głównym źródłem estradiolu u dorosłych kobiet z normalnym cyklem miesięcznym jest pęcherzyk jajnikowy. W okresie menopauzy wydzielanie hormonów jajnika zmniejsza się prowadząc do znacznego deficytu krążącego estradiolu, kiedy krążący androstendion jest przekształcany przez komórki tłuszczowe w estron - estrogen mniej silny od estradiolu. Z tego powodu estron i skoniugowana forma – siarczan estronu stanowią największy odsetek krążących estrogenów u kobiet po menopauzie.

Substancją czynną w estradiolowym systemie transdermalnym jest 17 $\beta$ -estradiol (estradiol) w formie półwodnej, który jest identyczny z ludzkim estradiolem produkowanym przez jajniki. Dane farmakokinetyczne systemów transdermalnych zawierających różne moce estradiolu otrzymano z badań z udziałem zdrowych kobiet po menopauzie.

- Wchłanianie

Po zastosowaniu systemu transdermalnego z estradiolem, estradiol zostanie wchłonięty przez skórę do organizmu. Po 24 godzinach po nałożeniu systemu transdermalnego uwalniającego 25  $\mu$ g/24 godz. lub 50  $\mu$ g/24 godz., maksymalne stężenie w surowicy wynosi średnio 40 pg/ml i 72 pg/ml, odpowiednio do dawki. Stężenia w surowicy zmniejszają się powoli. Parametry farmakokinetyczne systemu transdermalnego dla dawki 50  $\mu$ g/24 godz. przeanalizowane z różnych badań przedstawiono w poniższej tabeli:

| System transdermalny z estradiolem | Cmax (pg/ml) | AUC <sub>0-72</sub> pg*godz./ml) | C <sub>av</sub> 0-72 (pg/ml) | C <sub>72</sub> (pg/ml) |
|------------------------------------|--------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| 50 $\mu$ g/24 godz.                | 72 [43]      | 3294 [1473]                      | 41 [22]                      | 34 [15]                 |

Przedstawiono (w kwadratowych nawiasach) średnie wartości średnich arytmetycznych i odchylenia standardowe z 4-5 badań.

Po trzech tygodniach ciągłego stosowania nie stwierdzono kumulacji substancji czynnej.

- Dystrybucja

Estrogeny występują zarówno w postaci niezwiązanej jak i związanej. Około 98-99% dawki estradiolu wiąże się z białkami osocza, z czego około 30-52% z albuminą i około 46-69% z białkiem wiążącym hormony płciowe (ang. SHBG).

- Metabolizm

Główne nieskoniugowane i skoniugowane metabolity estradiolu to odpowiednio estron i siarczan estronu. Metabolity te mogą mieć udział w aktywności estrogenów, zarówno bezpośrednio jak i po przemianie w estradiol. Siarczan estronu może przejść przez krążenie wątrobowe. Ponieważ estradiol wchłaniany przez skórę nie ulega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, stosunek stężenia estradiolu i jego głównych metabolitów, estronu i siarczanu estronu, jest zbliżony do stosunku u kobiet po menopauzie niż po podaniu doustnym.

Średnie wartości stosunku E2/E1 (estradiol/estron) w okresie stosowania systemu transdermalnego Oesclim odpowiadają wartościom u kobiet przed menopauzą (co wynosi około 1).

- Wydalanie

Główne składniki wydalane z moczem to glukoronian estronu i estradiolu. Po usunięciu systemu transdermalnego 72 godziny po zastosowaniu, stężenie estradiolu w surowicy powraca do wartości pierwotnej po około 8-24 godzinach.

- Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka liniowa estradiolu jest proporcjonalna do powierzchni aplikacji systemu transdermalnego estradiolu.

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

Brak przedklinicznych danych dotyczących bezpieczeństwa odpowiednich dla lekarza zlecającego leczenie, innych niż te zamieszczone w pozostałych rozdziałach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W trakcie badań tolerancji skórnej na króliku, gatunku wyjątkowo wrażliwym, system transdermalny został zakwalifikowany jako minimalnie drażniący, gdy system transdermalny pozostawał na skórze przez okres od 4 dni do 4 tygodni. Nie zaobserwowano żadnego wpływu drażniącego na skórę u świnki morskiej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Wysokiej lepkości kopolimer etylenu i octanu winylu

Niskiej lepkości kopolimer etylenu i octanu winylu

Etyloceluloza

Alkohol oktylododecyłowy

Glikol dipropylenowy

Warstwa ochronna

Kopolimer etylenu i octanu winylu

Silikonowany politereftalan etylenu

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **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**

Saszetki papier/Al/polietylen w tekturowym pudełku.

6 plastrów, 8 plastrów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
ul. Postępu 21B  
02-676 Warszawa

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Oesclim 25 - pozwolenie nr: 7615  
Oesclim 50 - pozwolenie nr: 7616

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 1998 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 maja 2012 r.

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