

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SYSTEM SEQUI:

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

System Conti; 3,2 mg +11,2 mg, system transdermalny, plaster

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Produkt leczniczy System Sequi składa się z 4 systemów transdermalnych, plastrów System 50 oraz 4 systemów transdermalnych, plastrów System Conti.

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.

System Conti zawiera jako substancje czynne 3,2 mg estradiolu (*Estradiolum*), w postaci estradiolu półwodnego oraz 11,2 mg noretysteronu octanu (*Norethisteroni acetat*) i uwalnia z powierzchni 16 cm² 50 mikrogramów estradiolu w ciągu 24 godzin oraz 170 mikrogramów noretysteronu octanu 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 u kobiet związanych z menopauzą.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

System transdermalny, plaster System Sequi jest ciągłą sekwencyjną hormonalną terapią zastępczą.

Systemy transdermalne, plastry System 50 i System Conti powinny być stosowane sekwencyjnie, oddzielnie w następującej kolejności: kolejno 4 systemy transdermalne, plastry System 50, następnie kolejno 4 systemy transdermalne, plastry System Conti. Cykl zmiany plastrów należy powtarzać bez przerw.

Systemy transdermalne, plastry należy przyklejać dwa razy w tygodniu na skórę tułowia poniżej talii, zmieniając je co 3 lub 4 dni.

Nieprzestrzeganie opisanej kolejności stosowania systemów transdermalnych, plastrów System 50 lub System Conti, pomyłkowe stosowanie jednego systemu transdermalnego, plastra przez okres dłuższy niż 4 dni lub pozostawienie przez jakikolwiek okres bez przyklejonego systemu transdermalnego, plastra (pominięcie dawki produktu), zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia nieregularnych krwawień, krwawień śródcyklowych lub plamień.

Systemy transdermalne, plastry należy stosować w odpowiedniej kolejności zapewniającej regularne krwawienie z odstawienia. Krwawienie wystąpi u większości pacjentek, po rozpoczęciu stosowania plastra z progestagenem.

Dzieci i młodzież

Systemu transdermalnego, plastra System Sequi nie należy stosować u dzieci.

Kobiety w podeszłym wieku

Brak wystarczających danych pozwalających na stosowanie systemu transdermalnego, plastra System Sequi 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 Sequi 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, plaster System Sequi 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, plaster 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 klejącą część 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 przez co najmniej 10 sekund, ogrzewając go ciepłem dłoni do temperatury ciała, w której przylepność systemu transdermalnego, plastra jest najlepsza.

Pacjentka podczas przyklejania systemu transdermalnego, plaster nie powinna bezpośrednio dotykać palcami warstwy przylepnej.

W przypadku odklejenia się systemu transdermalnego, plaster należy jak najszybciej założyć nowy system transdermalny, plaster odpowiednio System 50 lub System Conti. Należy jednak zachować dotychczasowy termin zmiany systemu transdermalnego, plaster na nowy.

Nie ma potrzeby zdejmowania systemu transdermalnego, plastra podczas kąpieli lub pod prysznicem. Zaleca się jednak zdejmować systemy transdermalne, plastry 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, plaster na nowy. Zapominanie zastosowania produktu może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień i plamień śródcyklowych.

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

Pozostałości kleju na skórze po odklejeniu systemu transdermalnego, plaster 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 naczyniowo-mózgowy, 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.

Podczas leczenia zalecane są okresowe badania kontrolne o częstotliwości 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, plasterem System Sequi 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 nie stosujących tych preparatów, 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.

W pierwszych miesiącach leczenia może dojść do krwawienia lub plamienia śródcyklowego. Gdy tego typu objawy wystąpią po pewnym czasie od rozpoczęcia terapii lub będą się utrzymywać po jej zakończeniu, należy przeprowadzić badania ukierunkowane na wykrycie ich przyczyny. Do badań tych może należeć biopsja endometrium w celu wykluczenia nowotworu złośliwego endometrium.

Rak piersi

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

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.

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 nieznacznie 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 zwiększył 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 żylaków 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 antytrrombiny, 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, plaster System Sequi. 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. Bez względu na 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 leków 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;
- żółtaczkę cholestatyczną w wywiadzie;
- występująca wcześniej hipertrójglicydemia. Kobiety z wcześniej istniejącą hipertrójglicydemią 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 poziom jodu związanego z białkami (PBI), stężenia T4 (metoda kolumnowa lub radioimmunologiczna RIA) oraz stężenie T3 (badanie RIA). Zmniejszone jest wiązanie T3 przez żywicę, co odzwierciedla zwiększone stężenie TBG. Stężenia wolnych hormonów T4 i T3 pozostają niezmienione. 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 niezmienione. 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 ciągłe, złożone lub wyłącznie estrogenowe w wieku powyżej 65 lat.
- Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Produktu leczniczego System Sequi 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 równoczesnego stosowania substancji pobudzających działanie enzymów metabolizujących leki, w szczególności enzymów cytochromu P450, takich jak barbiturany, hydantoina, karbamazepina, ryfampicyna, ryfabutyna, 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 składnika estrogenowego produktu leczniczego System Sequi, 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. Możliwe jest, że indukcja tych samych izoenzymów może skutkować ograniczeniem protekcyjnego działania przeciw estrogenozależnej hiperplazji endometrium.

Wpływ HTZ z estrogenami na inne produkty lecznicze

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

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

Produkt leczniczy System Sequi jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży. Jeśli podczas stosowania produktu okaże się, że pacjentka jest w ciąży, produkt należy natychmiast odstawić. Dane kliniczne pochodzące od niewielkiej liczby narażonych kobiet w ciąży nie wykazują niepożądanego działania octanu noretysteronu na płód. W dawkach większych niż zwykle stosowane w antykoncepcji i HTZ stwierdzano maskulinizację płodów żeńskich. Aktualne wyniki większości badań epidemiologicznych odpowiednie dla niezamierzonej ekspozycji płodu na skojarzenia estrogenów i progestagenów wskazują na brak działań teratogennych i toksycznych na płód.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego System Sequi 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 Sequi oceniano u 165 osób, które uczestniczyły w 2 badaniach klinicznych i otrzymały co najmniej jeden raz produkt leczniczy System Sequi. Na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa z tych badań klinicznych, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) były: reakcja w miejscu podania (14,6%), ból głowy (7,9%), ból piersi (6,1%) i depresja (5,5%).

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłoszone podczas stosowania produktu leczniczego System Sequi w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu (w tym powyżej wymienione), oraz działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych produktu System 50 (sam estradiol). 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 (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych).

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			Drożdżyca		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Nowotwór piersi, włókniakogruczolak piersi		Rak endometrium
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość		
Zaburzenia psychiczne		Depresja, bezsenność, chwiejność emocjonalna, nerwowość	Zmniejszone libido, zwiększone libido		Wahania nastroju
Zaburzenia układu nerwowego		Migrena, ból głowy	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia koncentracji		Incydent mózgowo-naczyniowy, padaczka*
Zaburzenia serca			Kołatanie serca		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie			Zakrzepica żył głębokich, zakrzepica*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Zatorowość płucna

Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha, zaburzenia żołądka i jelit, biegunka*, wzdęcia*, nudności			Wzdęcie brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka rumieniowa			Wysypka*, zespół Stevens-Johnson'a
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów, ból pleców, ból mięśni*			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ból piersi, bolesne miesiączkowanie, obfite miesiączkowanie, zaburzenia miesiączkowania	Powiększenie piersi, hiperplazja endometrium, krwawienie z macicy		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rumień w miejscu podania, świąd w miejscu podania, wysypka w miejscu podania, reakcja w miejscu podania	Ból*, obrzęk, złe samopoczucie	Obrzęk uogólniony, zmęczenie		Obrzęk obwodowy*, obrzęk w miejscu podania*

Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała			
------------------------------	--	------------------------	--	--	--

* Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych produktu System 50 (estradiol).

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane stwierdzone u użytkowniczek innej złożonej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Żyłaki
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Dyspepsja
Niezbyt często	Wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Zaburzenia pęcherzyka żółciowego
Bardzo rzadko	Żółtaczkę cholestatyczną
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Trądzik, sucha skóra
Niezbyt często	Odbarwienie skóry
Nie znana	Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Ból kończyn
Rzadko	Miastenia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo często	Tkliwość piersi
Często	Skurcze macicy, zakażenie pochwy
Rzadko	Mięśniak macicy, torbiel jajowodu, polipy wewnętrznyjkowe
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz

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 końskimi (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 niedokrwiennego

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

Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego nie ulega zwiększeniu podczas stosowania HTZ.

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

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

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 niedokrwiennym a udarem krwotocznym

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

- Choroba pęcherzyka żółciowego;
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa;
- Prawdopodobne otępienie 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 Sequi 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: hormony płciowe i modulatory układu płciowego. Progestageny i estrogeny stosowane metodą sekwencyjną. Kod ATC: G03 FB 05

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 μ g na dobę jest skuteczne w leczeniu objawów menopauzy i utraty masy kostnej po menopauzie.

U kobiet po menopauzie system transdermalny, plaster System Sequi 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.

Jednakże, istnieją ewidentne dowody, że estrogenowej terapii zastępczej towarzyszy zwiększone ryzyko raka endometrium. Są również nieodparte dowody, że dodanie progestagenu znacznie zmniejsza ryzyko estrogenozależnego raka endometrium. Dlatego kobiety z zachowaną macicą powinny otrzymywać skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ.

Noretysteronu octan zawarty w systemie transdermalnym, plastrze System Sequi jest bardzo szybko hydrolizowany do noretysteronu, syntetycznej pochodnej 19-nortestosteronu posiadającej grupę metylową w pozycji 13 pierścienia gonanu, o silnym działaniu progestagennym.

Przezskórne podawanie octanu noretysteronu zapobiega estrogenozależnej proliferacji endometrium. Jednoczesna terapia 17- β -estradiolem i skutecznie leczy niedobory hormonalne związane z menopauzą.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ustępowanie objawów niedoboru estrogeny: U zdrowych kobiet po menopauzie w wieku od 40 do 65 lat stwierdzono po 3 miesiącach terapii zmniejszenie nasilenia objawów naczynioruchowych większe niż 80% a po roku większe niż 90%.

Profile krwawień menstruacyjnych

W randomizowanym badaniu, w którym 153 kobiety po menopauzie otrzymywały produkt leczniczy System Sequi przez 1 rok (13 28 dniowych cykli terapii) 88% kobiet doświadczyło krwawień, 6,5% nie miało krwawień a 5% tylko plamienia. Kobiet mających krwawienia 55% regularnie miesiączkowało w każdym cyklu. Średnia liczba dni w roku z krwawieniami wyniosła 48.

Na końcu badania raportowana średnia liczba uderzeń gorąca na dobę zmniejszyła się znacząco (o >90%) w porównaniu do wartości przed leczeniem ($p < 0.001$). 80% kobiet nie zgłaszało uderzeń gorąca. Mniej niż 2% kobiet zrezygnowało z badania z powodu niewystarczającej kontroli objawów naczynioruchowych.

Przezskórnie podawany progestagen, w terapii skojarzonej ciągłej czy sekwencyjnej okazuje się być skuteczną i bezpieczną alternatywą dla dodatkowo podawanego doustnie sekwencyjnie progestagenu w leczeniu objawów menopauzy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Estradiol jest łatwo wchłaniany z przewodu pokarmowego i 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. Estradiol wiąże się we krwi z albuminami (około 60 do 65%) i z globuliną wiążącą hormony płciowe (około 35 do 45%). Po przezskórnym podaniu estradiolu, jego frakcje związane z białkami pozostają w stanie niezmienionym. Estradiol jest metabolizowany głównie z estronu i jego związków sprzężonych.

Estradiol, estron i siarczany estronu są wzajemnie przekształcane i wydalane z moczem jako glukuronidy i siarczany.

Przemiany metaboliczne estradiolu w skórze zachodzą w niewielkim stopniu. Estradiol jest szybko eliminowany z krążenia. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 1 godziny po podaniu dożylnym.

W badaniu oceniającym stężenie estradiolu we krwi po jednorazowym i wielokrotnym podaniu kobietom po menopauzie systemu transdermalnego, plaster System Conti stężenie estradiolu we krwi bardzo szybko zwiększyło się powyżej stężenia wyjściowego, wynoszącego około 5 pg/ml. Po 4 godzinach od przyklejenia systemu transdermalnego, plastra stężenie estradiolu we krwi wynosiło około 19 pg/ml. Średnie maksymalne stężenie estradiolu wynoszące około 41 pg/ml powyżej stężenia wyjściowego obserwowano w 23 godzinie po podaniu. Zwiększone stężenie estradiolu we krwi utrzymywało się przez 3,5 doby. Po odklejeniu systemu transdermalnego, plastra średnie stężenie estradiolu we krwi bardzo szybko (w ciągu 24 godzin) wróciło do wartości wyjściowych.

Średni okres półtrwania estradiolu we krwi po odklejeniu systemu transdermalnego, plastra wynosił 6,6 godziny, wskazując na magazynowanie w skórze. Wielokrotne przyklejanie systemu transdermalnego, plaster System Conti powodowało niewielką kumulację estradiolu lub jej brak w krążeniu ustrojowym. Podwyższenie stężenia krążącego estradiolu wystąpiło po przyklejeniu systemu transdermalnego, plaster System 50. W wyniku podania obu systemów transdermalnych, plastrów zanotowano podwyższenie stężenia estradiolu do poziomu charakterystycznego dla kobiet w okresie przed menopauzą. Przed rozpoczęciem leczenia, średni stosunek stężenia estradiolu do estronu we krwi (E_2/E_1) u kobiet po menopauzie był mniejszy niż 0,3. Podczas leczenia systemem transdermalnym, plaster System Conti średni stosunek stężenia estradiolu do estronu we krwi (E_2/E_1) bardzo szybko wzrósł i utrzymywał się na stałym fizjologicznym poziomie wynoszącym około 1. Średni stosunek E_2/E_1 powrócił do wartości wyjściowych w ciągu 24 godzin po odklejeniu systemu

transdermalnego. Średni stosunek E_2/E_1 wynoszący około 1 utrzymywał się przez cały 3,5 dniowy okres po przyklejeniu systemu transdermalnego, plaster System 50.

Noretysteronu octan jest bardzo szybko hydrolizowany do czynnego progestagenu, noretysteronu. Po przyjęciu doustnym noretysteron podlega wyraźnemu metabolizmowi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę, co zmniejsza jego dostępność biologiczną. Przeskórne wchłonięcie noretysteronu octanu utrzymuje go na stałym, zapewniającym skuteczność działania, stężeniu w krążeniu ustrojowym. Noretysteron jest rozlegle dystrybuowany do tkanek organizmu i wiąże się z albuminami (około 61%) i globuliną wiążącą hormony płciowe (około 36%). Po doustnym podaniu okres półtrwania wynosi od 6 do 12 godzin i nie ulega zmianie podczas długotrwałego leczenia. Noretysteron metabolizowany jest głównie w wątrobie przez redukcję α,β -nienasyconego ugrupowania ketonowego w pierścieniu A cząsteczki. Głównym metabolitem spośród 4 możliwych stereoisomerycznych tetrahydrosteroidów jest 5β -, 3α hydroksypochodna. Wymienione związki chemiczne są wydalane głównie z moczem i kałem po sprzęgnięciu, jako siarczany i glukuronidy.

W badaniu oceniającym stężenie noretysteronu we krwi po jednorazowym i wielokrotnym podaniu stężenie noretysteronu we krwi wzrosło w ciągu godziny po przyklejeniu systemu transdermalnego, plastra System Conti do średniego stężenia w stanie równowagi wynoszącego około 199 pg/ml. Po wielokrotnym podaniu średnie stężenia noretysteronu we krwi w stanie równowagi utrzymywały się w zakresie od około 141 do 224 pg/ml przez cały 3,5 dobowy okres, w którym system transdermalny, plaster był przyklejony. Średnie stężenia bardzo szybko (w ciągu 24 godzin od odklejenia plastra) zmniejszyły się do wartości równych granicy oznaczalności. Okres półtrwania w osoczu wynoszący około 15 godzin po odklejeniu systemu transdermalnego, plastra wskazuje na magazynowanie w skórze. Tak jak to występuje po przezskórnym podaniu większości leków, po wielokrotnym przyklejaniu systemu transdermalnego, plastra zaobserwowano jedynie przemijające i ograniczone zwiększenie stężenia noretysteronu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Estradiol i noretysteronu octan, przez wiele lat stosowane są w praktyce klinicznej na całym świecie, są przedmiotem monografii w wielu znaczących farmakopeach, mają ugruntowane zastosowanie w medycynie, odznaczają się uznaną skutecznością i akceptowanym poziomem bezpieczeństwa. 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 LD_{50} u szczurów wyniosły 5,3 g/kg m.c. u samców oraz na 3,2 g/kg m.c. u samic. U psów, po podaniu dawek jednorazowych do 5,0 g/kg m.c. nie stwierdzono przypadków śmiertelnych. Dawki te są odpowiednio od 50 000 do 78 000 razy większe od dawek stosowanych u kobiet.

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 podawano ten hormon *in vivo*. W DNA pochodzącym z nerek chomików, którym podawano hormon, stwierdzono obecność nieprawidłowych nukleotydów. W komórkach ludzkich estradiol indukował *in vitro* 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. Octan noretysteronu jest bardzo szybko hydrolizowany do czynnego progestagenu, noretysteronu (NET). Badania toksyczności ostrej NET nie wykazały objawów toksyczności po wielokrotnym krótkookresowym oraz przewlekłym podawaniu NET myszom (1,5 roku), psom (7 lat), małpom (10 lat), wyniki wykazały typowe efekty działania hormonalnego.

W badaniach toksyczności przed- i pourodzeniowej u szczurów obserwowano zahamowanie wzrostu u pokolenia F₁. U królików i szczurów otrzymujących dawki od 1,4 do 3,5 mg/kg, wykazano działanie embriotoksyczne, lecz nie obserwowano istotnych efektów teratogennych.

Przeprowadzono badania toksyczności po podaniu pojedynczym oraz wielokrotnym krótkookresowym skojarzenia w różnych proporcjach NET i EE na myszach, szczurach i psach. Wyznaczona dawka LD₅₀ była bardzo duża (rzędu g/kg m.c.), co wskazuje na bardzo małą toksyczność.

W badaniach toksyczności wielokrotnej krótkookresowej przeprowadzonych na szczurach (14 dni) w dawkach 250-krotnie większych od dawek stosowanych u ludzi nie zaobserwowano uszkodzeń mogących być następstwem działania badanego związku, z wyjątkiem niewielkiego rozrostu błony śluzowej macicy przy stosowaniu największych badanych dawek. Inne badania toksyczności po podaniu wielokrotnym krótkookresowym u szczurów (przez okres 30 dni) i psów (8 dni) wykazały brak objawów świadczących o toksyczności wynikającej z podania leku. Badania toksyczności przewlekłej z zastosowaniem różnych gatunków zwierząt (szczur-2 lata, mysz-1,5 roku, samica psa-7 lat, samica małpy-10 lat) wykazały typowe, spotęgowane efekty farmakologicznego działania hormonów steroidowych.

Badania dodatkowe, obejmujące tolerancję miejscową u królików oraz badania właściwości uczulających u świnek morskich wykazały łagodne, miejscowe podrażnienie skóry, choć uważa się, że wyniki uzyskane na królikach wyrażają znacznie większe ryzyko podrażnienia skóry, niż wykazują dane uzyskane u człowieka.

W modelu badawczym z zastosowaniem świnki morskiej system transdermalny, plaster System Conti wykazywał słabe właściwości uczulające.

Badania kliniczne obejmujące stosowanie przezskórnych systemów terapeutycznych przez okres dłuższy niż jeden rok nie wykazały klinicznie istotnych właściwości uczulających u człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa adhezyjna: kopolimer akrylowy, guma guar.

Warstwa ochronna (warstwa zabezpieczająca zewnętrzna): poliester.

Warstwa zabezpieczająca (do usunięcia): polietylenotereftalan.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na możliwość zmiany właściwości przyklepnych systemu transdermalnego, plastra System Sequi, w miejscu przyklejenia plastra 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

8 sztuk

- 4 systemy transdermalne, plastry System 50;
- 4 systemy transdermalne, plastry System Conti.

System transdermalny, plaster w zamkniętej saszetce (kopolimer akrylowy/Aluminium/polietylen/papier) w tekturowym dwukomorowym 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 splukiwać 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

4448

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 październik 1999
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 luty 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO