

SAŽETAK OPISA SVOJSTVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Estradot 25 mikrograma/24 sata, transdermalni flaster
Estradot 50 mikrograma/24 sata, transdermalni flaster
Estradot 100 mikrograma/24 sata, transdermalni flaster

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Flaster površine 2,5 cm² sadrži 0,39 mg estradiola (u obliku hemihidrata) s brzinom otpuštanja od 25 mikrograma estradiola u 24 sata.

Flaster površine 5 cm² sadrži 0,78 mg estradiola (u obliku hemihidrata) s brzinom otpuštanja od 50 mikrograma estradiola u 24 sata.

Flaster površine 10 cm² sadrži 1,56 mg estradiola (u obliku hemihidrata) s brzinom otpuštanja od 100 mikrograma estradiola u 24 sata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni flaster.

Pravokutni flaster sa zaobljenim uglovima koji se sastoji od ljepljivog sloja osjetljivog na pritisak koji sadrži estradiol, s prozirnom polimernom podlogom s jedne strane i zaštitnim slojem s druge.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) simptoma deficijencije estrogena u žena u postmenopauzi.

Prevenција osteoporoze u žena u postmenopauzi s visokim rizikom od budućih fraktura koje ne podnose druge lijekove odobrene za sprečavanje osteoporoze ili kod kojih su takvi lijekovi kontraindicirani (samo za Estradot 50 i 100).

Iskustvo u liječenju žena u dobi iznad 65 godina je ograničeno.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Transdermalni flaster primjenjuje se dvaput tjedno, tj. svaka tri do četiri dana.

Simptomi deficijencije estrogena:

Estradot je dostupan u tri jačine: 25, 50 i 100. Kod započinjanja i nastavka liječenja simptoma postmenopauze treba primjenjivati najmanju djelotvornu dozu kroz najkraće vrijeme (vidjeti također dio 4.4). Ovisno o kliničkom odgovoru, doza zatim može biti prilagođena individualnim potrebama bolesnice. Ukoliko je nakon tri mjeseca postignuto ublažavanje simptoma nedostatno, doza se može povećati. Ako se pojave simptomi predoziranja (npr. osjetljivost dojki), doza se mora smanjiti.

Prevenција postmenopausalne osteoporoze:

Estradot je dostupan u dvije jačine: 50 i 100. Liječenje treba započeti flasterom Estradot 50 mikrograma/24 sata. Prilagodbe se mogu napraviti primjenom flastera Estradot od 50, i 100 mikrograma.

Opće upute

Estradot se primjenjuje kao kontinuirana terapija (primjena bez prekida dvaput tjedno).

U žena s intaktnom maternicom, Estradot treba kombinirati s progestagenom odobrenim za dodatak estrogenskom liječenju uz kontinuirano sekvencijsko doziranje: doza estrogena primjenjuje se kontinuirano. Progestagen se primjenjuje sekvencijski u trajanju od najmanje 12 do 14 dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Osim ako ne postoji prethodna dijagnoza endometrioze, ne preporučuje se dodatak progestagena u žena koje su bile podvrgnute histerektomiji.

U žena koje dotad nisu liječene ili žena koje prelaze s kontinuiranog kombiniranog HNL, liječenje može započeti bilo kojeg prikladnog dana. U žena koje prelaze sa sekvencijskog HNL-a, liječenje treba započeti dan nakon završetka prijašnjeg režima.

Način primjene

Ljepljivu stranu Estradota treba postaviti na čisto, suho područje trbuha. ***Estradot se ne smije primjenivati na dojke.***

Estradot treba promijeniti dvaput tjedno. Mjesto primjene mora se mijenjati, s intervalom od najmanje 1 tjedan između primjena na određeno mjesto. Odabrano područje ne smije biti masno, oštećeno ili nadraženo. Treba izbjegavati liniju struka budući da uska odjeća može uzrokovati odljepljivanje flastera. Flaster treba postaviti odmah nakon otvaranja vrećice i uklanjanja zaštitnog sloja. Flaster treba držati 10 sekundi dlanom čvrsto pritisnutim na odabrano mjesto te provjeriti prijanja li dobro, osobito oko rubova.

U slučaju da flaster otpadne, isti se flaster može ponovo staviti. Ako je potrebno, može se staviti novi flaster. U svakom slučaju, treba nastaviti s izvornim rasporedom liječenja. Flaster se može nositi tijekom kupanja.

Ako je žena zaboravila staviti flaster, treba staviti novi flaster čim prije. Sljedeći flaster treba staviti prema izvornom rasporedu liječenja. Prekid liječenja može povećati vjerojatnost neredovitog krvarenja i točkastog krvarenja.

4.3 Kontraindikacije

- Trenutni, prijašnji ili suspektni rak dojke;
- Trenutni ili suspektni maligni tumori ovisni o estrogenu (npr. rak endometrija);
- Nedijagnosticirano genitalno krvarenje;
- Neliječena hiperplazija endometrija;
- Prijašnja ili trenutna venska tromboembolija (tromboza dubokih vena, plućna embolija);
- Poznati trombofilijski poremećaji (npr. deficijencija proteina C, proteina S ili antitrombina, vidjeti dio 4.4);
- Aktivna ili nedavna arterijska tromboembolijska bolest (npr. angina, infarkt miokarda);
- Akutna bolest jetre ili bolest jetre u anamnezi pod uvjetom da se vrijednosti testova jetrene funkcije nisu normalizirali;
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- Porfirija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U liječenju simptoma postmenopauze, HNL se smije započeti samo kod simptoma koji štetno utječu na kvalitetu života. U svakom slučaju potrebna je oprezna procjena rizika i koristi liječenja najmanje jednom godišnje, a HNL treba nastaviti samo ako koristi premašuje rizik.

Estradot 25 nije indiciran u liječenju osteoporoze.

Dokazi o rizicima povezanim s HNL u liječenju prerane menopauze su ograničeni. Međutim, zbog niske razine apsolutnog rizika u mlađih žena, omjer koristi i rizika u tih žena mogao bi biti povoljniji nego u starijih žena.

Liječnički pregled/redovite kontrole

Prije započinjanja ili ponovnog započinjanja HNL, treba uzeti cjelokupnu osobnu i obiteljsku anamnezu. Fizikalni pregled (koji uključuje pregled zdjelice i dojki) treba obaviti u skladu anamnezom i s kontraindikacijama i upozorenjima vezanim za HNL. Tijekom liječenja preporučuju se periodične kontrole čija se učestalost i vrsta prilagođavaju pojedinoj ženi. Žene treba uputiti koje promjene na dojkama trebaju prijaviti svom liječniku ili medicinskoj sestri (vidjeti 'Rak dojke' u nastavku). Pretrage, što uključuje i odgovarajuće radiološke pretrage, npr. mamografiju, treba provoditi u skladu s trenutačno prihvaćenom praksom, modificiranom prema kliničkim potrebama pojedine bolesnice.

Stanja koja zahtijevaju nadzor

Ako je prisutno bilo koje od navedenih stanja, ako se već javilo ranije i/ili ako se pogoršalo tijekom trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, bolesnicu treba pomno nadzirati. Treba uzeti u obzir da se ta stanja mogu ponovno javiti ili pogoršati tijekom liječenja Estradotom, osobito:

- Leiomiom (uterini fibroidi) ili endometrioza
- Rizični čimbenici za tromboembolijske poremećaje (vidjeti u nastavku)
- Rizični čimbenici za tumore ovisne o estrogenima, npr. rak dojke u krvnih srodnika prvog koljena
- Hipertenzija
- Poremećaji jetre (npr. adenom jetre)
- Šećerna bolest sa ili bez oštećenja krvnih žila
- Žučni kamenci
- Migrena ili (teška) glavobolja
- Sistemski eritemski lupus (SLE)
- Anamneza hiperplazije endometrija (vidjeti u nastavku)
- Epilepsija
- Astma
- Otoklerozna

Razlozi za hitni prekid liječenja:

Liječenje treba prekinuti u slučaju otkrivanja kontraindikacije te u sljedećim situacijama:

- Žutica ili pogoršanje funkcije jetre
- Značajno povišenje krvnog tlaka
- Ponovna pojava glavobolje migrenskog tipa
- Trudnoća

Hiperplazija i rak endometrija

U žena s intaktnom maternicom rizik od hiperplazije i raka endometrija povećava se kada se estrogeni primjenjuju sami tijekom dužeg razdoblja. Prijavljeno povećanje rizika od raka endometrija među ženama koje koriste samo estrogen veće je od 2 do 12 puta u usporedbi s onima koji ga ne koriste, ovisno o trajanju liječenja i dozi estogena (vidjeti dio 4.8). Nakon prekida terapije rizik bi mogao ostati povećan još najmanje 10 godina.

Ciklički dodatak progestagena tijekom najmanje 12 dana u mjesecu/28-dnevnom ciklusu ili kontinuirano estrogensko-progestagensko liječenje u žena koje nisu bile podvrgnute histerektomiji sprječava dodatni rizik povezan sa samo estrogenskim HNL.

Pri liječenju Estradotom 100 µg/dan nije ispitana neškodljivost dodanih progestagena za endometriju.

Probojno i točkasto krvarenje mogu se javiti tijekom prvih mjeseci liječenja. Ako se probojno ili točkasto krvarenje pojavi nakon nekog vremena liječenja ili se nastavi nakon prekida liječenja, treba istražiti razlog, a to bi moglo uključivati biopsiju endometrija kako bi se isključila malignost endometrija.

Neoponirana stimulacija estrogenima može dovesti do premalignih ili malignih promjena u rezidualnim žarištima endometrioze. Stoga treba razmotriti dodatak progestagena nadomjesnom liječenju estrogenom u žena koje su bile podvrgnute histerektomiji zbog endometrioze, ako je poznato da imaju rezidualnu endometriozu.

Rak dojke

Sveukupni dokazi pokazuju povećani rizik od raka dojke kod žena koje uzimaju kombinirani estrogensko-progestagenski ili samo estrogenski HNL, a taj rizik ovisi o trajanju HNL-a.

Kombinirano estrogensko-progestagensko liječenje

- Randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje Women's Health Initiative study (WHI), (ispitivanje Inicijative za žensko zdravlje (WHI)) i metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja dosljedno ukazuju na povećani rizik od raka dojke kod žena koje uzimaju kombinirani estrogensko-progestagenski HNL, a koji postaje vidljiv nakon otprilike 3 (1 – 4) godine (vidjeti dio 4.8).

Liječenje samo estrogenom

- WHI ispitivanjem nije utvrđen povećani rizik od raka dojke u žena koje su bile podvrgnute histerektomiji pri samo estrogenskom HNL. Opservacijska ispitivanja uglavnom su pokazala mali porast rizika od dijagnoze raka dojke, a koji je niži nego u žena koje koriste kombinacije estrogen-progestagen (vidjeti dio 4.8).

Rezultati velike metaanalize pokazali su da će se nakon prekida terapije dodatni rizik s vremenom smanjiti, a vrijeme potrebno za povratak na početnu vrijednost ovisi o trajanju prethodne primjene HNL-a. Kada se HNL primjenjivao više od 5 godina, rizik može trajati 10 ili više godina.

HNL, osobito kombinirano estrogensko-progestagensko liječenje, povećava gustoću mamografskih snimki što može nepovoljno utjecati na radiološko otkrivanje raka dojke.

Rak jajnika

Rak jajnika mnogo je rjeđi od raka dojke.

Epidemiološki dokazi na osnovi velike meta-analize ukazuju na blago povećani rizik u žena koje uzimaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) koje sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena i progestagena, što postaje vidljivo unutar 5 godina uporabe, dok se rizik s vremenom smanjuje nakon prestanka primanja terapije.

Neka druga ispitivanja, uključujući WHI ispitivanje, ukazuju na to da uporaba kombiniranih hormonskih nadomjesnih liječenja (HNL) može biti povezana sa sličnim ili neznatno manjim rizikom (vidjeti dio 4.8).

Venska tromboembolija

- HNL je povezano s 1,3 - 3 puta većim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. tromboze dubokih vena ili plućne embolije. Pojava tog događaja vjerojatnija je u prvoj godini HNL nego kasnije (vidjeti dio 4.8).
- Općenito prepoznati čimbenici rizika od VTE uključuju primjenu estrogena, stariju dob, veći operativni zahvat, produljenu imobilizaciju, pretilost (indeks tjelesne mase >30 kg/m²), trudnoću/postporođajno razdoblje, sistemski eritemski lupus (SLE) i rak.
- mogućoj ulozi varikoznih vena u VTE nema jedinstvenog stava.
- U bolesnica s trombofilijским poremećajima povećan je rizik od razvoja VTE, a HNL bi moglo dodatno povećati taj rizik. HNL je stoga kontraindicirano u tih bolesnica (vidjeti dio 4.3).
- U bolesnica koje već primaju terapiju antikoagulansima treba pažljivo razmotriti koristi i rizike HNL.

- Kao i u svih postoperativnih bolesnika, treba razmotriti profilaktičke mjere za sprečavanje VTE nakon kirurškog zahvata. Ako nakon elektivne operacije treba uslijediti produljena imobilizacija, preporučuje se privremeni prekid HNL 4 do 6 tjedana prije operacije. Liječenje se ne smije nastaviti sve dok bolesnica nije u potpunosti pokretna.
- U žena koje nemaju VTE u anamnezi, ali imaju srodnika u prvom koljenu koji je imao trombozu u mlađoj dobi, može se predložiti probirna pretraga nakon pažljivog savjetovanja o ograničenjima ove pretrage (samo dio trombofilijskih poremećaja utvrđuje se probirom). Ako se utvrdi trombofilijski poremećaj koji se očituje kao tromboza u članova obitelji ili ako je poremećaj ‘težak’ (npr. deficijencija antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija poremećaja) HNL je kontraindicirano.
- Ako se VTE razvije nakon početka liječenja, lijek treba prestati uzimati. Bolesnice treba uputiti da se odmah obrate liječniku ako primjete potencijalne simptome VTE (npr. bolno oticanje noge, nagla bol u prsima, dispneja).

Bolest koronarnih arterija

- Randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima nije dokazana zaštita od infarkta miokarda u žena sa ili bez postojeće bolesti koronarnih arterija pri kombiniranom estrogensko-progestagenskom ili samo estrogenskom HNL.

Kombinirano estrogensko-progestagensko liječenje

Relativni rizik od bolesti koronarnih arterija tijekom kombiniranog estrogensko-progestagenskog HNL blago je povećan. Budući da početni apsolutni rizik od bolesti koronarnih arterija uvelike ovisi o dobi, broj dodatnih slučajeva bolesti koronarnih arterija zbog primjene kombinacije estrogena i progestagena vrlo je nizak u zdravih žena koje su blizu menopauze, ali će se povećati u starijoj dobi.

Samo estrogensko liječenje

Randomizirani kontrolirani podaci ne upućuju na povećani rizik od bolesti koronarnih arterija u bolesnica podvrgnutih histerektomiji pri samo estrogenskom HNL.

Ishemijski moždani udar

- Kombinirano estrogensko-progestagensko i samo estrogensko HNL povezano je s povećanjem rizika od ishemijskog moždanog udara do 1,5 puta. Relativni rizik ne mijenja se s dobi ili vremenom proteklom od početka menopauze. Međutim, budući da je početni rizik od moždanog udara uvelike ovisan o dobi, sveukupni rizik od moždanog udara u žena koje koriste HNL povećava se s dobi (vidjeti dio 4.8).

Teške anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije

- Slučajevi anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija koje su se razvile u bilo kojem trenutku tijekom primjene estradiola i zahtjevale su hitnu medicinsku pomoć, prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet.

Angioedem

- Egzogeni estrogen može izazvati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.
- Bolesnice koje razviju angioedem nakon liječenja estradiolom ne smiju više primati Estradot.

Ostala stanja

- Estrogeni mogu uzrokovati zadržavanje tekućine, pa stoga bolesnice s disfunkcijom srca ili bubrega treba pomno nadzirati.
- Žene s prethodno utvrđenom hipertrigliceridemijom treba pažljivo motriti tijekom nadomjesnog liječenja estrogenom ili hormonskog nadomjesnog liječenja, jer su zabilježeni rijetki slučajevi

velikog porasta triglicerida u plazmi koji je doveo do pankreatitisa pri liječenju estrogenom kod ovog stanja.

- Estrogeni povisuju razinu globulina koji veže hormone štitnjače (eng. *thyroid binding globulin* - TBG), što dovodi do povišenja ukupne razine tiroidnih hormona u cirkulaciji, mjereno metodom određivanja proteinski vezanog joda (eng. *protein-bound iodine* - PBI), razine T4 (mjereno metodom kolone ili radioimunološkom metodom) ili razine T3 (radioimunološkom metodom). Vezanje T3 na smolu je smanjeno, što odražava povišenje razine TBG-a. Koncentracije slobodnog T4 i T3 su nepromijenjene. Ostali vezujući proteini mogu biti povišeni u serumu, tj. globulin koji veže kortikoide (eng. *corticoid binding globulin* - CBG), globulin koji veže spolne hormone (eng. *sex-hormone-binding globulin* - SHBG) što dovodi do povišenja cirkulirajućih kortikosteroida odnosno spolnih steroida. Koncentracije slobodnih ili biološki aktivnih hormona su nepromijenjene. Ostali proteini u plazmi također mogu biti povišeni (angiotenzinogen/renin supstrat, alfa-I-antitripsin, ceruloplazmin).
- HNL ne pospješuje kognitivnu funkciju. Postoje dokazi povećanog rizika od moguće demencije u žena koje započnu kontinuirano kombinirano ili samo estrogensko HNL u dobi nakon 65 godina.
- Pri svim topičkim primjenama može se javiti kontaktna senzitivizacija. Premda je izuzetno rijetka, žene u kojih se javi kontaktna senzibilizacija na bilo koji sastojak flastera treba upozoriti da se daljnjim izlaganjem uzročnom agensu može javiti teška reakcija preosjetljivosti.

Povišenja ALT-a

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja infekcije virusom hepatitisa C (HCV) ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom s dasabuvirom ili bez njega, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Nadalje, i među bolesnicama liječenima glekaprevirom/pibrentasvirom opažena su povišenja ALT-a u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene s kombiniranim režimom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom s dasabuvirom ili bez njega kao i kod istodobne primjene s režimom liječenja glekaprevirom/pibrentasvirom (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metabolizam estrogena (i progestagena) može se pojačati istovremenom primjenom tvari za koje je poznato da induciraju enzime odgovorne za metaboliziranje lijekova, posebice enzime citokroma P450, kao što su antikoagulativi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) te antiinfektivi (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Estradiol se pretežno metabolizira pomoću enzima CYP3A4 stoga konkomitantna primjena inhibitora enzima CYP3A4 kao što su ketokonazol, eritromicin, može dovesti do povećanja izloženosti estradiolu.

Ritonavir i nelfinavir, iako poznati kao snažni inhibitori, suprotno tome pokazuju inducirajuća svojstva kada se primjenjuju istodobno sa steroidnim hormonima. Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) mogu potaknuti metabolizam estrogena (i progestagena).

Pri transdermalnoj primjeni izbjegava se učinak prvog prolaza kroz jetru, pa bi stoga induktori enzima mogli manje utjecati na estrogene (i progestagene) primijenjene transdermalno u usporedbi s oralno primijenjenim hormonima.

S kliničkog stajališta, povišeni metabolizam estrogena i progestagena može dovesti do smanjenja učinka i promjena profila krvarenja iz maternice.

Estrogensko liječenje može utjecati na neke laboratorijske pretrage, kao što su testovi tolerancije glukoze ili pretrage funkcije štitnjače.

Farmakodinamičke interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja HCV-a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavrirom s dasabuvirom ili bez njega, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene s kombiniranim režimom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavrirom s dasabuvirom ili bez njega, kao i kod istodobne primjene s režimom liječenja glekaprevirom/pibrentasvirom (vidjeti dio 4.4).

Učinak HNL-a s estrogenima na druge lijekove

Pokazalo se da hormonski kontraceptivi koji sadrže estrogene značajno smanjuju koncentraciju lamotrigina u plazmi kada se primjenjuju istodobno zbog indukcije glukuronidacije lamotrigina. To može smanjiti kontrolu napadaja. Iako potencijalna interakcija između hormonske nadomjesne terapije i lamotrigina nije ispitana, očekuje se da slična interakcija postoji, što može dovesti do smanjenja kontrole napadaja kod žena koje uzimaju oba lijeka zajedno.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Estradot nije indiciran za primjenu tijekom trudnoće. Ukoliko dođe do trudnoće tijekom terapije Estradotom, liječenje treba odmah prekinuti.

Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških ispitivanja, koji se odnose na nehodično izlaganje fetusa estrogenima, pokazuju da nema teratogenog ili fetotoksičnog učinka.

Dojenje

Estradot nije indiciran za primjenu tijekom dojenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Estradot ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljivana nuspojava (16,6%) bio je blagi eritem na mjestu primjene flastera. Eritem je bio uočen na mjestu primjene nakon uklanjanja flastera s kože. Blagi svrbež i osip oko mjesta primjene također su bili prijavljeni.

Nuspojave su navedene prema učestalosti, pri čemu su najučestalije na prvom mjestu, prema sljedećem načelu: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) (Tablica 1).

Unutar svake skupine, nuspojave su navedene od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Sljedeće su nuspojave bile prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet bilo za Estradot ili za estrogensko HNL općenito:

Tablica 1

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznato*:	Rak dojke.
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko:	Preosjetljivost.
Vrlo rijetko:	Urtikarija, anafilaktička reakcija.

Nepoznato* Anafilaktoidna reakcija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: Smanjena podnošljivost ugljikohidrata.

Psihijatrijski poremećaji

Često: Depresija, živčanost, utjecaj na odgovorno ponašanje.

Rijetko: Poremećaj libida.

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: Glavobolja.

Često: Nesanica.

Manje često: Migrena, omaglica.

Rijetko: Parestezija.

Vrlo rijetko: Koreja.

Poremećaji oka

Vrlo rijetko: Nepodnošenje kontaktnih leća.

Krvožilni poremećaji

Manje često: Hipertenzija.

Rijetko: Venska embolija.

Nepoznato*: Embolija.

Poremećaji probavnog sustava

Često: Mučnina, dispepsija, proljev, bol u abdomenu, nadutost.

Manje često: Povraćanje.

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: Kolelitijaza.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo često: Reakcije na mjestu primjene**, eritem.

Često: Akne, osip, suha koža, svrbež.

Manje često: Promjena boje kože.

Rijetko: Alopecija.

Vrlo rijetko: Nekroza kože, hirsutizam.

Nepoznato* Angioedem, kontaktni dermatitis, kloazma

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: Bol u leđima.

Rijetko: Mijastenija.

Nepoznato*: Bol u ekstremitetu.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: Napetost i bolnost dojki, dismenoreja, menstrualni poremećaj.

Često: Povećanje dojki, menoragija, genitalni iscjedak, neredovito vaginalno krvarenje, grčevi maternice, vaginalna infekcija, hiperplazija endometrija.

Rijetko: Leiomiom maternice, ciste na jajovodima, cervikalni polipi.

Nepoznato Fibrocistična bolest dojke.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: Bol, astenija, periferni edem, fluktuacija tjelesne težine.

Pretrage

Manje često: Povišene vrijednosti transaminaza.

Nepoznato*: Abnormalni test jetrene funkcije.

(*) Prijavljeno nakon stavljanja lijeka u promet

(**) Reakcije na mjestu primjene uključuju lokalizirano krvarenje, stvaranje modrica, peckanje, nelagodu, suhoću, ekcem, edem, eritem, upalu, nadražaj, bol, papule, paresteziju, pruritus, osip, promjenu boje kože, pigmentaciju kože, oticanje, urtikariju, i vezikule.

Rizik od raka dojke

- Rizik od raka dojke povećan do 2 puta, prijavljen je u žena pri kombiniranom estrogensko-progestagenskom liječenju duljem od 5 godina.
- Povećani rizik kod žena pri primjeni samo estrogenskog liječenja niži je od onoga primijećenog kod žena pri primjeni kombiniranog estrogensko-progestagenskog liječenja.
- Razina rizika ovisi o trajanju liječenja (vidjeti dio 4.4).
- U nastavku su prikazane procjene apsolutnog rizika na temelju rezultata najvećeg randomiziranog placebom kontroliranog ispitivanja (WHI ispitivanje) i najveće metaanalize prospektivnih epidemioloških ispitivanja.

Najveća metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja – Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene kod žena s indeksom tjelesne mase (ITM) 27 (kg/m²)

Dob na početku HNL-a (u godinama)	Incidencija na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNL tijekom 5 godina (50 – 54 godine)*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL nakon 5 godina
Samo estrogenski HNL			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL			
50	13,3	1,6	8,0

* Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. kod žena s ITM-om od 27 (kg/m²).

Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u državama članicama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se proporcionalno mijenjati.

Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 10 godina primjene kod žena s ITM-om od 27 (kg/m²)

Dob na početku HNL-a (u godinama)	Incidencija na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNL tijekom 10 godina (50 – 59 godina)*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL nakon 10 godina
Samo estrogenski HNL			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL			
50	26,6	1,8	20,8

* Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. kod žena s ITM-om od 27 (kg/m²).

Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u zemljama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se proporcionalno mijenjati.

WHI ispitivanja u SAD-u – dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene

Dobni raspon (godine)	Pojavnost na 1000 žena u placebo skupini tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95%-tni IP	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL tijekom 5 godina (95%-tni IP)
Samo konjugirani konjski estrogen (CEE)			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA (medroksiprogesteronacetat) estrogen i progestagen‡			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡ Kada je analiza bila ograničena na žene koje nisu koristile HNL prije ispitivanja, nije bilo vidljivog povećanog rizika tijekom prvih 5 godina liječenja; nakon 5 godina rizik je bio viši nego kod žena koje nisu koristile HNL.

* WHI ispitivanje u žena bez maternice, nije pokazalo povećanje rizika od raka dojke.

Rizik od raka endometrija

Žene u postmenopauzi s intaktnom maternicom

Procjenjuje se da će se u oko 5 na svakih 1000 žena s intaktnom maternicom, a koje ne koriste HNL, pojaviti rak endometrija.

U žena s intaktnom maternicom ne preporučuje se primjena samo estrogenskog HNL zato što povećava rizik od raka endometrija (vidjeti dio 4.4).

Ovisno o trajanju primjene samo estrogena i o dozi estrogena, povećanje rizika od raka endometrija u epidemiološkim ispitivanjima kretalo se od 5 do 55 dodatnih slučajeva na svakih 1000 žena u dobi od 50 do 65 godina.

Dodatak progestagena liječenju samo estrogenom tijekom najmanje 12 dana po ciklusu može spriječiti taj povećani rizik. U MWS ispitivanju primjena kombiniranog (sekvencijskog ili kontinuiranog) HNL tijekom 5 godina nije povećala rizik od raka endometrija (omjer rizika od 1,0 (0,8-1,2)).

Rak jajnika

Uporaba hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL) koje sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena i progestagena povezuje se s blago povećanim rizikom od dijagnoze raka jajnika (vidjeti dio 4.4).

Meta-analiza 52 epidemiološke studije ukazala je na povećani rizik od nastanka raka jajnika u žena koje trenutno primaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) u usporedbi sa ženama koje nikada nisu primale hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) (RR 1,43, 95 %CI, 1,31-1,56). U žena u dobi od 50 do 54 godine koje primaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) 5 godina to rezultira otprilike jednim dodatnim slučajem na 2000 korisnica. U žena u dobi od 50 do 54 godine koje ne primaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL), otprilike dvjema ženama od 2000 bit će dijagnosticiran rak jajnika u razdoblju od 5 godina.

Rizik od razvoja VTE

HNL je povezan s povećanjem od 1,3 - 3 puta u relativnom riziku od razvoja VTE, tj. tromboze dubokih vena ili plućne embolije. Pojava tog događaja vjerojatnija je u prvoj godini primjene HNL-a (vidjeti dio 4.4). U nastavku su prikazani rezultati WHI ispitivanja.

WHI ispitivanja – Dodatni rizik od VTE tijekom 5 godina primjene

Dobni raspon (godine)	Pojavnost na 1000 žena u placebo skupini tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95%-tni IP	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL
Oralno primijenjen samo estrogen*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Oralni kombinirani estrogen i progestagen			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

* Ispitivanje u žena bez maternice.

Rizik od bolesti koronarnih arterija

- Rizik od bolesti koronarnih arterija blago je povećan u žena pri kombiniranom estrogensko-progestagenskom HNL u dobi nakon 60 godina (vidjeti dio 4.4).

Rizik od ishemijskog moždanog udara

- Samo estrogensko i estrogensko-progestagensko liječenje povezano je s povećanjem relativnog rizika od ishemijskog moždanog udara do 1,5 puta. Rizik od hemoragijskog moždanog udara nije povećan tijekom primjene HNL,
- Relativni rizik ne ovisi o dobi ili trajanju primjene, ali budući da je početni rizik uvelike ovisan o dobi, ukupni rizik od moždanog udara u žena koje koriste HNL povećat će se starenjem (vidjeti dio 4.4).

Kombinirana WHI ispitivanja – dodatni rizik od ishemijskog moždanog udara* tijekom 5 godina primjene

Dobni raspon (godine)	Pojavnost na 1000 žena u placebo skupini tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95%-tni IP	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL tijekom 5 godina
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)

* Nije bilo diferencijacije između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.

Druge su nuspojave bile prijavljene u vezi s estrogensko-progestagenskim liječenjem:

- Bolest žučnog mjehura.
- Poremećaji kože i potkožnog tkiva: kloazma, multiformni eritem, nodozni eritem, vaskularna purpura.
- Moguća demencija u dobi nakon 65 godina (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Akutno predoziranje malo je vjerojatno zbog načina primjene lijeka. Najčešći simptomi predoziranja u kliničkoj primjeni su osjetljivost dojki i/ili vaginalno krvarenje. Ako se pojave takvi simptomi, treba razmotriti smanjenje doze. Učinci predoziranja mogu se brzo ukloniti skidanjem flastera.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Estrogeni, ATK oznaka: G03CA03

Djelatna tvar u Estradotu, sintetički 17β-estradiol, kemijski je i biološki identičan endogenom humanom estradiolu. On nadomješta endogeni estrogen u žena u menopauzi te ublažava simptome menopauze.

• Ublažavanje simptoma deficijencije estrogena

- Ublažavanje simptoma menopauze bilo je postignuto tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja.

• Sprečavanje osteoporoze (samo za Estradot 50 i 100)

- Estrogeni sprečavaju gubitak koštane mase nakon menopauze ili ovarijektomije.
- Deficijencija estrogena u menopauzi povezana je s povećanom koštanom pregradnjom i smanjenjem koštane mase. Učinak estrogena na mineralnu gustoću kostiju ovisan je o dozi. Izgleda da je zaštita djelotvorna sve dok traje liječenje. Nakon prekida HNL, koštana masa gubi se brzinom sličnom kao i kod neliječenih žena.
- Dokazi iz WHI ispitivanja i meta-analize kliničkih ispitivanja pokazuju da trenutno samo estrogensko ili kombinirano estrogensko-progestagensko HNL u zdravih žena smanjuje rizik od fraktura zdjelice, kralježaka i drugih osteoporotskih fraktura. HNL bi mogao spriječiti i frakture u žena s niskom gustoćom kostiju i/ili utvrđenom osteoporozom, ali su dokazi za to ograničeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Transdermalnom primjenom estradiola postižu se terapijske koncentracije u plazmi korištenjem niže ukupne doze estradiola od one koja je potrebna za oralnu primjenu, dok su razine estrona i konjugata estrona u plazmi niže pri transdermalnoj primjeni.

U ispitivanjima u postmenopauzalnih žena pri primjeni flastera Estradot 25, 37,5, 50 i 100 µg/24 sata, prosječne vršne razine estradiola u serumu (C_{max}) bile su otprilike 25 pg/ml, 35 pg/ml, 50-55 pg/ml odnosno 95-105 pg/ml. Dokazana je linearna farmakokinetika estradiola pri transdermalnoj primjeni.

U ravnotežnom stanju, nakon višestruke primjene flastera Estradot 50 µg/24 sata, vrijednosti C_{max} i C_{min} bile su 57 odnosno 28 pg/ml za estradiol te 42 odnosno 31 pg/ml za estron.

Distribucija

Više od 50% estradiola veže se za proteine plazme kao što su globulin koji veže spolne hormone i albumin. Samo je 2% estradiola slobodno i biološki aktivno.

Biotransformacija/Metabolizam

Transdermalno primjenjen estradiol metabolizira se na isti način kao i endogeni hormon. Estradiol se prvenstveno metabolizira u jetri u estron, a zatim u estriol, epioestriol i kateholne estrogene, koji se zatim konjugiraju u sulfate i glukuronide. Izoformi citokroma 450, CYP1A2 i CYP3A4, kataliziraju hidroksilaciju estradiola u estriol. Estriol se u ljudi glukuronidira putem UGT1A1 i UGT2B7. Metaboliti estradiola podliježu enterohepatičkoj cirkulaciji.

Eliminacija

Sulfatni i glukuronidni esteri zajedno s malim udjelom estradiola i nekoliko drugih metabolita izlučuju se putem mokraće. Samo se mala količina izlučuje putem stolice. Budući da estradiol ima kratak poluživot eliminacije (otprilike jedan sat), koncentracije estradiola i estrona u serumu snižavaju se do razine početnih vrijednosti u roku 24 sata od uklanjanja flastera.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Profil toksičnosti estradiola dobro je utvrđen. Dugoročna kontinuirana primjena prirodnih i sintetičkih estrogena u određenih životinjskih vrsta povećava učestalost raka dojke, maternice, grlića maternice, vagine, testisa i jetre, kao i učestalost tumora limfnih čvorova i tumora hipofize.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Ljepljiva matrica:

- akrilatno ljepilo,
- silikatno ljepilo,
- oleilni alkohol,
- dipropilenglikol,
- povidon (E1201).

Potporni sloj:

- etilenvinilacetat
- viniliden klorid
- metilakrilat

Zaštitni sloj:

- poliesterski film obložen fluoropolimerom.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Čuvati u originalnoj vrećici i kartonskoj kutiji.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Svaki Estradot flaster pojedinačno je zapečaćen u slojevitoj aluminijskoj vrećici.

Kartonska kutija sadrži 2, 8, 24, i 26 vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Iskorištene transdermalne flastere treba presaviti na pola, pri čemu ljepljiva strana treba biti okrenuta prema unutra, i sigurno ukloniti izvan dohvata i pogleda djece. Sve iskorištene ili neiskorištene transdermalne flastere valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima ili vratiti u ljekarnu, po mogućnosti u originalnom pakiranju.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Estradot 25 mikrograma/24 sata: HR-H-259673389
Estradot 50 mikrograma/24 sata: HR-H-207838847
Estradot 100 mikrograma/24 sata: HR-H-660461417

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

11.09.2014./ 31.03.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02. rujna 2024.