CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Estreva; 0,1%, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g żelu zawiera 1,0325 mg estradiolu *(Estradiolum)* półwodnego, co odpowiada 1,0000 mg bezwodnego estradiolu.
Każda dawka dostarcza 0,5 g żelu, czyli 0,5 mg estradiolu (jako 0,516 mg estradiolu półwodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: glikol propylenowy (30 mg na 0,5 g żelu), etanol (225 mg na 0,5 g żelu)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel
Przezroczysty i bezzapachowy żel

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie.
Doświadczenia w leczeniu kobiet po 65 roku życia są ograniczone.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Estreva jest dostępny w tubkach z pompką dozującą.
Przy napoczynaniu tubki może być konieczne ustawienie pompki. Pierwsza dawka może nie być dokładna i dlatego należy ją wyrzucić.

Dawkowanie
Każde naciśnięcie pompki dostarcza 0,5 g żelu, czyli 0,5 mg estradiolu.
Przeciętna dawka wynosi 1,5 g żelu czyli 3 porcje leku raz na dobę przez 24 do 28 dni.

Dawkę można dostosować do indywidualnych potrzeb.
Dawka dobowa może się wahać od 0,5g do 3 g żelu.

Przy rozpoczynaniu i kontynuowaniu leczenia objawów menopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas (patrz punkt 4.4).

U kobiet z zachowaną macicą istotne jest, by w trakcie leczenia dodawać do żelu estradiolowego progestagen przez co najmniej 12 do 14 dni cyklu celem zapobiegania rozrostowi endometrium wywoływanemu przez estrogeny. W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z punktem „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania" – Rozrost i rak endometrium).

U kobiet z usuniętą macicą progestagen podaje się tylko w przypadku, kiedy u pacjentki zdiagnozowano uprzednio endometriozę.

Przerwa w leczeniu może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia międzymiesiączkowego lub plamienia.

Można stosować 2 schematy terapeutyczne:

1) Cykliczny: podawanie produktu Estreva przez 24 - 28 dni, po których następuje 2 - 7 dni przerwy. U kobiet z zachowaną macicą przez co najmniej 12 ostatnich dni każdego cyklu leczenia estradiolem należy dodawać progestagen. W okresie bez leków może wystąpić krwawienie z odstawienia.
2) Ciągły: bez przerw w podawaniu produktu Estreva. U kobiet z zachowaną macicą przez co najmniej 12 dni każdego miesiąca należy dodawać progestagen. W okresie odstawienia progestagenu może dochodzić do krwawienia z odstawienia.

Leczenie ciągłe można polecać w przypadkach, gdy w przerwach między cyklami leczenia nawracają nasilone objawy niedoboru estrogenów.

Sposób podawania
Powierzchnia nakładania żelu powinna być równa mniej więcej powierzchni dwóch dłoni. Pacjentka nakłada żel na czystą, suchą i nieuszkodzoną skórę brzucha, ud, ramion lub barków, najlepiej po porannym lub wieczornym myciu ciała. Nie należy nakładać żelu na skórę piersi ani na błony śluzowe. Unikać kontaktu z oczami. Nie trzeba wcierać żelu w skórę, przed założeniem ubrania należy jednak odczekać co najmniej 2 minuty po nałożeniu leku.

Żel nie brudzi ubrań. Po nałożeniu trzeba umyć ręce.

Należy poinformować pacjentki, że dzieci nie powinny mieć kontaktu z powierzchnią ciała, na którą rozpylono (naniesiono) estradiol w postaci aerozolu lub żelu (patrz punkt 4.4).

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na estradiol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie raka piersi;
- rozpoznanie lub podejrzenie zależnych od estrogenów nowotworów złośliwych, w tym rak endometrium;
- niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych;
- nieleczona hiperplazja endometrium;
- przebyta lub czynna żylna choroba zakrzepowo–zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- znane zaburzenia świadczące o zwiększonej skłonności do powstawania zakrzepów (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania")
- aktywne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego);

- ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, o ile wyniki prób wątrobowych nie powróciły do normy;
- stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- porfiria.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Leczenie objawów pomenopauzalnych HTZ należy rozpocząć wyłącznie w przypadku występowania objawów, które w sposób negatywny wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy przynajmniej raz do roku przeprowadzić szczegółową ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowanego leczenia, a HTZ kontynuować należy wyłącznie w przypadku, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

- Dowody dotyczące ryzyka związanego z HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednak ze względu na niski poziom całkowitego ryzyka u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka może być u nich bardziej korzystny niż u starszych kobiet.

Badanie lekarskie i (lub) monitorowanie

- Przed rozpoczęciem lub ponownym włączeniem HTZ należy przeprowadzić pełny wywiad lekarski, w tym wywiad rodzinny. Badanie fizykalne pacjentki (w tym ocena miednicy mniejszej oraz piersi) należy przeprowadzić pod kątem wywiadu oraz przeciwwskazań i ostrzeżeń dotyczących stosowania. W okresie leczenia zalecane jest przeprowadzanie badań kontrolnych, których częstość i rodzaj należy dostosować indywidualnie do każdej pacjentki. Pacjentki należy poinformować o konieczności powiadamiania lekarza lub pielęgniarki o wystąpieniu jakichkolwiek zmian w piersiach (patrz poniżej, "Rak piersi"). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednią diagnostykę obrazową, np. mammografię, należy wykonywać zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami prowadzenia badań przesiewowych, dostosowując je do klinicznych potrzeb danej pacjentki.

Stany wymagające monitorowania

Jeżeli którekolwiek z poniższych zaburzeń występuje, występowało wcześniej i (lub) nasiliło się w czasie ciąży lub poprzedniej terapii hormonalnej, stan zdrowia pacjentki musi być ściśle monitorowany. Należy wziąć pod uwagę, że wymienione zaburzenia mogą wystąpić ponownie lub nasilić się w czasie leczenia ogólnoustrojowego estrogenami. Dotyczy to zwłaszcza takich chorób, jak::

- mięśniaki gładkokomórkowe (włókniaki macicy) lub endometrioza;
- obecność czynników ryzyka choroby zakrzepowo- zatorowej (patrz poniżej);
- czynniki ryzyka wystąpienia nowotworów estrogenozależnych, np. pokrewieństwo pierwszego stopnia z chorującą na raka piersi;
- nadciśnienie tętnicze;
- zaburzenia czynności wątroby (np. gruczolak wątroby);
- cukrzyca bez lub z powikłaniami naczyniowymi;
- kamica pęcherzyka żółciowego;
- migrena lub silne bóle głowy;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- rozrost endometrium w wywiadzie (patrz niżej);
- padaczka;
- astma;
- otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego przerwania terapii
Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia któregokolwiek przeciwwskazania lub w przypadku wystąpienia:

- żółtaczki lub zaburzenia czynności wątroby
- znaczącego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi
- wystąpienia bólu głowy o typie migrenowym
- ciąży

Rozrost i rak endometrium
U kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu błony śluzowej trzonu macicy oraz raka trzonu macicy zwiększa się wraz z wydłużeniem okresu stosowania samych estrogenów. Zaobserwowane ryzyko raka endometrium u kobiet stosujących estrogeny w monoterapii zwiększa się od 2 do 12-krotnie w porównaniu z pacjentkami niestosującymi estrogenów, w zależności od czasu trwania leczenia i dawki estrogenów (patrz punkt 4.8).
Po zaprzestaniu leczenia ryzyko może pozostać zwiększone przez co najmniej 10 lat.

Zastosowanie progestagenów dodatkowo, cyklicznie przez co najmniej 12 dni na miesiąc/28-dniowy cykl lub ciągłe leczenie złożonymi produktami zawierającymi estrogen i progestagen u kobiet, które nie przeszły zabiegu usunięcia macicy, zapobiega nadmiernemu ryzyku związanemu ze stosowaniem produktów HTZ zawierających wyłącznie estrogen.

W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić krwawienia międzymiesiączkowe i plamienia z dróg rodnych. Jeżeli krwawienia międzymiesiączkowe i plamienia pojawiają się po pewnym czasie stosowania leczenia lub utrzymują się po odstawieniu leczenia, należy zbadać ich przyczynę, co może wiązać się z koniecznością wykonania biopsji endometrium w celu wykluczenia zmian o charakterze nowotworowym.

Stymulacja estrogenowa nie równoważona podawaniem progestagenów może prowadzić do przedrakowej lub rakowej transformacji w szczątkowych ogniskach endometriozy. Dlatego należy rozważyć włączenie progestagenów do estrogenowej terapii zastępczej u kobiet, które przeszły zabieg usunięcia macicy ze względu na endometriozę, jeśli wiadomo, że mają szczątkowe jej ogniska.

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.

Leczenie skojarzone estrogen-progestagen:
Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative study (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).

Leczenie wyłącznie estrogenami:
Badanie WHI nie wykazało zwiększonego ryzyka raka piersi u kobiet po usunięciu macicy, stosujących wyłącznie estrogenową HTZ. Badania obserwacyjne wykazały w większości niewielkie zwiększenie ryzyka zdiagnozowanego raka piersi, które było znacznie mniejsze niż obserwowane u kobiet stosujących złożone produkty zawierające estrogen i progestagen (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. HTZ, a zwłaszcza złożona terapia estrogenowo-progestagenowa, wiąże się ze zwiększeniem gęstości obrazów mammograficznych piersi, co może negatywnie wpływać na skuteczność radiologicznego wykrywania raka piersi.

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).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)
Stosowanie HTZ wiąże się z 1,3 do 3-krotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego zdarzenia jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).

- Pacjentki z ŻChZZ lub z rozpoznanymi stanami zakrzepowymi w wywiadzie wykazują zwiększone ryzyko ŻChZZ, a HTZ może zwiększać to ryzyko. W związku z tym HTZ jest przeciwwskazana u tych pacjentek (patrz punkt 4.3).

- Powszechnie uznane czynniki ryzyka ŻChZZ obejmują: stosowanie estrogenów, zaawansowany wiek, rozległe zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała BMI >30 kg/m^2), ciąża i (lub) okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (ang. Systemic Lupus Erythematosus, SLE) oraz nowotwór. Nie ma zgodności, co do wpływu żylaków na przebieg ŻChZZ.

- Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów po zabiegach chirurgicznych, należy wziąć pod uwagę profilaktykę w zakresie pooperacyjnego wystąpienia ŻChZZ. W przypadku długotrwałego unieruchomienia po planowanych operacjach, zaleca się tymczasowe odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed zabiegiem. Leczenia nie należy ponownie rozpoczynać, aż do czasu powrotu pacjentki do sprawności ruchowej sprzed unieruchomienia.

- U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, ale z zakrzepicą w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia w młodym wieku, może zostać zaproponowane badanie przesiewowe po starannym rozważeniu jego ograniczeń (w badaniu przesiewowym rozpoznaje się tylko pewien odsetek zaburzeń zakrzepowych). Jeśli zidentyfikowano zaburzenie zakrzepowe, które współwystępuje z zakrzepicą u członków rodziny lub jeśli jest to ciężkie zaburzenie (np. niedobór antytrombiny, białka S lub białka C bądź zaburzenia złożone) estradiol może być stosowany wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

- U pacjentek stosujących już przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe konieczne jest staranne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka stosowania HTZ.

- Jeżeli dojdzie do rozwinięcia ŻChZZ po rozpoczęciu leczenia, należy produkt odstawić. Pacjentki należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza prowadzącego w przypadku pojawienia się objawów mogących świadczyć o zakrzepicy (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, zaburzenia oddychania).

Choroba wieńcowa
Nie ma dowodów z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych potwierdzających zapobieganie zawałowi mięśnia sercowego u kobiet, u których występuje lub nie występuje choroba wieńcowa, stosujących złożoną HTZ, zawierającą estrogen i progestagen lub wyłącznie estrogen.

Leczenie złożonymi produktami zawierającymi estrogen i progestagen
Względne ryzyko choroby wieńcowej podczas stosowania złożonej HTZ zawierającej estrogen i progestagen jest nieznacznie zwiększone. Wyjściowe ryzyko bezwzględne choroby wieńcowej w znacznym stopniu zależy od wieku, dlatego liczba dodatkowych przypadków choroby wieńcowej ze względu na zastosowanie estrogenu i progestagenu jest bardzo niewielka u zdrowych kobiet blisko okresu menopauzy, ale zwiększa się wraz z wiekiem.

Leczenie wyłącznie estrogenami
Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania nie wykazały zwiększonego ryzyka choroby wieńcowej u kobiet po usunięciu macicy stosujących wyłącznie estrogeny.

Udar niedokrwienny mózgu
Leczenie złożonymi produktami zawierającymi estrogen i progestagen oraz wyłącznie estrogen jest związane z maksymalnie 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Ryzyko względne nie zmienia się z wiekiem, ani wraz z upływem czasu od wystąpienia menopauzy. Jednak w związku z tym, że wyjściowe ryzyko udaru mózgu jest silnie zależne od wieku, ogólne ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ zwiększa się z wiekiem (patrz punkt 4.8).

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 oraz dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, 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 lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem, 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, a także ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny 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 z następującymi schematami leczenia skojarzonego: za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru i dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru. Patrz punkt 4.5.

Inne stany
- Estrogeny mogą powodować zatrzymywanie płynów, należy więc uważnie monitorować pacjentki z zaburzeniami czynności serca bądź nerek.
- Podczas substytucji estrogenów bądź hormonalnej terapii zastępczej należy uważnie monitorować kobiety z wcześniej istniejącą hipertriglicerydemią, ponieważ w takich przypadkach, podczas leczenia estrogenami, rzadko obserwowano istotne zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, prowadzące do zapalenia trzustki.
- Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), zwiększając tym samym całkowite stężenie krążących hormonów tarczycy, mierzone za pomocą stężenia jodu związanego z białkami (PBI), stężenia T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) lub stężenia T3 (metodą radioimmunologiczną). Zmniejsza się wychwyt T3 na żywicy, odzwierciedlając zwiększone stężenie TBG. Niezmienione pozostają stężenia wolnej frakcji T4 i T3. Może również dochodzić do zwiększenia stężenia innych białek wiążących, np. globuliny wiążącej

kortykosteroidy (ang. Corticoid Binding Globulin, CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. Sex Hormone Binding Globuline, SHBG), prowadząc odpowiednio do zwiększenia stężenia krążących kortykosteroidów oraz steroidów płciowych. Niezmienione pozostają stężenia wolnych lub biologicznie czynnych frakcji hormonów. Dochodzić może również do zwiększenia stężenia innych białek osocza (substrat angiotensynogen/renina, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina).

- Stosowanie HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Istnieją dowody dotyczące zwiększonego ryzyka otępienia u kobiet w wieku powyżej 65 lat, które rozpoczną stosowanie ciągłego leczenia HTZ w postaci produktów złożonych lub zawierających wyłącznie estrogeny.
- Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Możliwe przeniesienie estradiolu na dzieci

Estradiol w postaci aerozolu lub żelu może być przypadkowo przeniesiony na dzieci z powierzchni skóry, na którą został rozpylony (naniesiony).
Po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki pączkowania piersi i guzków piersi u dziewczynek przed okresem dojrzewania płciowego, przypadki przedwczesnego dojrzewania płciowego, ginekomastii i guzków piersi u chłopców przed okresem dojrzewania płciowego, następujące w wyniku niezamierzonego wtórnego narażenia na estradiol w postaci aerozolu lub żelu. W większości przypadków stan ten ustępował po ustaniu narażenia na działanie estradiolu.

Należy poinformować pacjentki, aby:
- nie dopuszczać do kontaktu innych osób, zwłaszcza dzieci, z odsłoniętym obszarem skóry i w razie potrzeby przykrywać miejsce aplikacji leku odzieżą. W razie kontaktu należy jak najszybciej umyć skórę dziecka wodą z mydłem.
- skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy (rozwój piersi lub inne zmiany płciowe) u dziecka, które mogło zostać przypadkowo narażone na działanie estradiolu w postaci aerozolu lub żelu.

Produkt zawiera glikol propylenowy, który może wywoływać podrażnienie skóry.
Etanol może powodować uczucie pieczenia na uszkodzonej skórze.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów może ulec przyspieszeniu w przypadku równoczesnego podawania substancji określanych jako induktory enzymów wątrobowych, zwłaszcza enzymów cytochromu P-450, do których zalicza się leki przeciwdrgawkowe (fenobarbital, fenytoinę, karbamazepinę) i przeciwzakaźne (ryfampicynę, ryfabutynę, newirapinę, efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir, jakkolwiek są silnymi inhibitorami, w skojarzeniu z hormonami steroidowymi działają jak induktory.

Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) mogą pobudzać metabolizm estrogenów.

Przy podawaniu przezskórnym unika się efektu pierwszego przejścia przez wątrobę i z tego względu induktory enzymatyczne mogą mieć mniejszy wpływ na estrogeny podawane tą drogą niż na te podawane doustnie.

Nasilony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do osłabienia ich działania i zmian w profilu krwawień macicznych.

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, spodziewane jest, że istnieje podobna interakcja, która może prowadzić do osłabienia kontroli napadów u kobiet przyjmujących oba produkty lecznicze jednocześnie.

Pozostałe interakcje
Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego zakażenia HCV za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru oraz dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, 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 lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem, 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, a także ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny 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 z następującymi schematami leczenia skojarzonego: za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru i dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru. (Patrz punkt 4.4).

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Produktu leczniczego Estreva nie należy stosować w ciąży. Jeżeli w czasie przyjmowania produktu leczniczego Estreva zostanie stwierdzona ciąża, leczenie należy natychmiast przerwać.

Wyniki większości badań epidemiologicznych wynikających z nieumyślnego narażenia płodu na estrogeny wskazują na brak teratogennego lub fetotoksycznego działania tych hormonów.

Karmienie piersią
Produktu leczniczego Estreva nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu Estrevy na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8. Działania niepożądane

W III fazie badań klinicznych opisano następujące działania niepożądane, występujące z częstością mniejszą niż 10% dla każdego z nich. Te działania niepożądane są jednoznaczne z opisywanymi podczas stosowania estrogenowej terapii zastępczej.

Poważne działania niepożądane powiązane ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej są wymienione również w punkcie „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

Tabela działań niepożądanych

Tabela poniżej zawiera działania niepożądane występujące u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępcza (HTZ) uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częste (≥1/100; <1/10)**	**Niezbyt częste (≥1/1000; <1/100)**	**Rzadkie (≥1/10 000; <1/1000)**
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne		depresyjny nastrój	nerwowość, zmniejszenie libido lub zwiększenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy	migrena
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia	nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia serca		palpitacje	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, nudności	niestrawność	wzdęcia i wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd	rumień guzowaty, pokrzywka	hirsutyzm, trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			kurcze mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	krwawienia lub plamienia z macicy lub pochwy	ból piersi, tkliwość piersi	bolesne miesiączkowanie, upławy, zespół napięcia przedmiesiączkowego, powiększenie piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęk	zmęczenie

Do opisu niektórych działań niepożądanych, ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy MedDRA.

<u>Ryzyko raka piersi</u>

- U kobiet przyjmujących produkty złożone zawierające estrogen i progestagen przez ponad 5 lat, obserwuje się nawet dwukrotnie większe ryzyko zdiagnozowania raka piersi.
- Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących leczenie wyłącznie estrogenowe jest mniejsze niż u stosujących złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe.

- Ryzyko zależy od czasu stosowania (patrz punkt 4.4).
- Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego badania randomizowanego z grupą kontrolną przyjmującą placebo (WHI) i największej mataanalizy 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/m^2)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1 000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ w okresie 5 lat (50-54 lata)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1 000 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 2015r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m^2) 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/m^2)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1 000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ w okresie 10 lat (50-59 lat)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1 000 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 2015r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m^2) Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.			

Badania WHI w USA – dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania

Przedział wiekowy (lata)	Zachorowalność na 1 000 kobiet w grupie stosującej placebo w okresie 5 lat	Wskaźnik ryzyka i 95% przedział ufności	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% przedział ufności)
Wyłącznie estrogenowa HTZ (skoniugowane estrogeny końskie) (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	−4 (−6–0)*
Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ (skoniugowane estrogeny końskie + octan medroksyprogesteronu)**			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

* Badanie WHI u kobiet z usuniętą macicą, u których nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka raka piersi
** Kiedy analizę ograniczono do kobiet niestosujących HTZ przed badaniem, nie zaobserwowano zwiększenia ryzyka w ciągu pierwszych 5 lat leczenia: po 5 latach ryzyko było większe niż u kobiet niestosujących HTZ.

Ryzyko raka endometrium

U kobiet w okresie pomenopauzalnym z zachowaną macicą.

Ryzyko raka endometrium wynosi około 5 przypadków na każde 1 000 kobiet z zachowaną macicą niestosujących HTZ.

U kobiet z zachowaną macicą stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane, gdyż zwiększa ryzyko raka endometrium (patrz punkt 4.4).

W zależności od czasu stosowania wyłącznie estrogenów i dawki estrogenu, zwiększenie ryzyka raka endometrium w badaniach epidemiologicznych wynosiło od 5 do 55 dodatkowych zdiagnozowanych przypadków na każde 1 000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

Dodanie progestagenu do leczenia wyłącznie estrogenowego przez co najmniej 12 dni w cyklu może zapobiec zwiększonemu ryzyku. W badaniu MWS (Million Women Study) stosowanie złożonej HTZ (sekwencyjnej lub ciągłej) nie zwiększało ryzyka raka endometrium (wskaźnik ryzyka 1,0 [0,8–1,2]).

Nowotwór 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 stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

HTZ jest związana z 1,3-3-krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia żylnej 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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania"). Poniżej przedstawiono wyniki badań WHI:

Badania WHI – Dodatkowe ryzyko ŻChZZ w okresie 5 lat stosowania leczenia

Zakres wiekowy (lata)	Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo przez 5 lat stosowania	Współczynnik ryzyka i 95%CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ
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 wieńcowej

- Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone u pacjentek stosujących HTZ opartą na leczeniu skojarzonym estrogenami z progestagenem w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

Ryzyko udaru niedokrwiennego

- Stosowanie leczenia samymi estrogenami oraz leczenia skojarzonego estrogenami z progestagenem wiąże sie 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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

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

Zakres wiekowy (lata)	Częstość występowania na 1000 kobiet w grupie placebo przez 5 lat stosowania	Współczynnik ryzyka i 95%CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ przez 5 lat
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 naczyniowa.
- Prawdopodobne otępienie po 65 roku życia (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

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

Wyniki badań toksyczności ostrej nie wykazały ostrych działań niepożądanych w przypadku niezamierzonego zażycia wielokrotności dziennej dawki terapeutycznej.
Ze względu na drogę podania, przedawkowanie estradiolu jest mało prawdopodobne.
U niektórych kobiet mogą wystąpić nudności, wymioty i krwawienie po odstawieniu leku. Nie istnieje swoista odtrutka, a leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: układ moczowo-płciowy i hormony płciowe; hormony płciowe i modulatory układu płciowego; estrogeny naturalne i półsyntetyczne; produkty proste.
kod ATC: G 03 CA 03

Substancja czynna, syntetyczny 17β-estradiol, jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym hormonem ludzkim. Uzupełnia niedobór estrogenu u kobiet w okresie menopauzy i łagodzi objawy przekwitania.

Informacje o badaniach klinicznych:
Podanie preparatu Estreva wywołuje szybkie zmniejszenie nasilenia uderzeń gorąca, wyraźne już w pierwszych tygodniach leczenia.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu farmakokinetyki, podanie pojedynczej dawki 1,5 g Estreva (czyli 1,5 mg estradiolu) na powierzchnię 400 cm^2 skóry brzucha wywołuje zwiększenie stężenia estradiolu we krwi, które po jednorazowym podaniu średnio osiąga maksimum 40 pg/ml. Przy powtarzaniu tych samych dawek na tej samej powierzchni stan stacjonarny osiąga się po 4 dobach. Średnie stężenie po 24 godzinach od ostatniej aplikacji waha się w okolicach 40 pg/ml, a średnie stężenie w 22 dobie wynosi 70 pg/ml.
Powtarzane podawanie 3 g Estreva prowadzi do dwukrotnego zwiększenia pola pod krzywą stężeń obserwowanego dla dawki 1,5 g żelu.
Biodostępność przezskórnej postaci estradiolu zależy od powierzchni nakładania i różni się w zależności od pacjentki, co sprawia, że dawkę należy dostosowywać indywidualnie w zależności od odpowiedzi klinicznej.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach estradiol wykazywał oczekiwane działanie hormonalne. Brak dodatkowych danych przedklinicznych istotnych dla wypisującego lek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Etanol, woda oczyszczona, glikol propylenowy, glikolu dietylenowego eter monoetylowy, polimer karboksypoliwinylowy, trolamina, disodu edetynian.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Worek LDPE/Aluminium w nieprzezroczystej białej butelce polipropylenowej zawierający 50 g żelu. Butelka zaopatrzona jest w pompkę dozującą i umieszczona w tekturowym pudełku.

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

Przed użyciem nowego opakowania należy sprawdzić działanie pompki dozującej. Zwykle objętość pierwszej dawki leku jest mniejsza od prawidłowej i nie należy jej stosować.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9606

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.10.2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.10.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.2025