

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ESTRADERM TTS 25

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

1 transdermal tedavi sistemi (TTS):
Estradiol 2.0 mg (hemihidrat olarak)

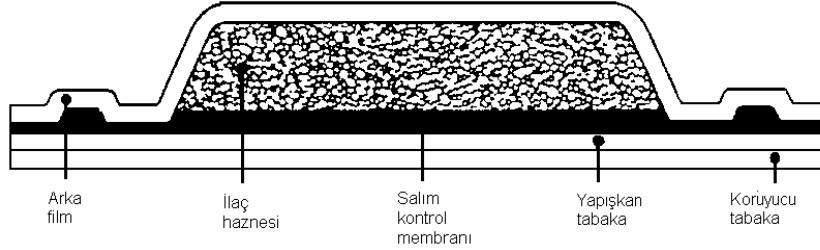
Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

ESTRADERM TTS; ince, yuvarlak, çok katlı, arka yüzünde "CG DWD" baskılı, saydam bir transdermal tedavi sistemidir. Sağlam deri üzerine yapıştırılan bir plasterdir. İlaç haznesi, yapışkan tabaka içinden deriye sürekli salınan ve estradiolün salım hızını belirleyen salım-kontrol membranı ile arka film arasında bulunur. Sistemin etkin maddesi deriye nüfuz eder ve doğrudan kan dolaşımına geçer.

Sistemin kesiti :



Özellikleri:

Estradiol salım hızı	25 µg/gün
İçerdiği estradiol miktarı	2 mg
İlaç salım yüzeyi	5 cm ²
Baskı (arka yüz)	CG DWD

Aktif maddenin salımı 4 gün devam eder.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Doğal ya da ameliyat sonucu meydana gelen menopoz nedeniyle gelişen sıcak basması, uyku bozuklukları ve ürogenital atrofi gibi estrogen eksikliği semptomlarının ve buna eşlik eden duygudurum değişikliklerinin tedavisi.
- Postmenopozal, hızlanmış kemik dokusu kaybının önlenmesi (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Uterusu sağlam olan kadınlarda estrogenler daima, bir progestajen uygulaması ile ardışık olarak takviye edilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Erişkinler ve yaşlılar

Bütün terapötik endikasyonlarda, etkili en düşük doz kullanılmalıdır.

Yalnızca estrogenin veya estrogen-progestajen kombinasyonlarının kullanıldığı hormon replasman tedavisine (HRT) yalnızca, bireye sağladığı faydalar, birey açısından doğurabileceği risklerden fazla olduğu sürece devam edilmelidir.

ESTRADERM TTS haftada iki defa uygulanmalı, yani transdermal sistem her 3-4 günde bir değiştirilmelidir. Tedavi en düşük dozla başlatılmalıdır. Eğer seçilen doz östrojen eksikliğini işaret ve semptomlarını ortadan kaldırmayı başaramazsa, daha yüksek bir doz verilmelidir. Göğüslerde rahatsızlık hissi, ara kanaması, vücutta sıvı tutulması veya şişkinlik hissi (6 haftadan daha uzun sürerse) genellikle, dozun çok yüksek olduğunu ve düşürülmesi gerektiğini gösteren belirtilerdir.

Epidemiyolojik veriler menopozun erken dönemlerinde başlanarak en az 5 yıl kullanılan estrogen replasmanının, kalça ve colles kırıklarının yaklaşık yarısını, omur kırıklarının ise %90'a varan bir bölümünü önlediği izlenimini vermektedir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

ESTRADERM TTS sürekli olarak (hiç ara vermeksizin, haftada 2 defa) kullanılmalıdır. Uterusu sağlam olan kadınlardaki estrogen replasmanı, bir progestajenin ardışık olarak, her 4 haftalık tedavi siklusunun en az 12 günü boyunca kullanılmasıyla takviye edilmelidir. Bu amaçla günde 10 mg medroksiprogesteron asetat, 5 mg noretisteron, 1-5 mg noretisteron asetat veya 20 mg didrogesteron kullanılabilir. 12 gün veya daha uzun süren progestajen tedavisini takiben genellikle çekilme kanaması gerçekleşir.

Uygulama şekli:

İlacınızı doktorunuzun veya eczacının anlattıklarına tamamen uyarak kullanınız. Doktorunuz ile görüşmeden dozu değiştirmeyiniz veya tedaviyi kesmeyiniz.

Koruyucu tabakanın çıkarılmasından hemen sonra (bkz aşağıdaki şekil) sistem; kuru, temiz ve sağlam bir deri bölgesine uygulanmalıdır.



Seçilen yer derinin, vücudun hareketleri sırasında pek az kırışacağı kaba et, karın gibi bölgelerinde bulunmalı ve güneş ışığına maruz kalmayan, örneğin normal olarak giysilerin altında kalan yerler olmalıdır.

Bugüne kadar olan tecrübeler kaba ete uygulanan transdermal sistemlerin, diğer yerlere uygulananlara kıyasla tahrişe daha az neden olduğu yönündedir. Bu nedenle, uygulama yeri olarak kaba ete tercih edilmelidir.

Uygulama yerindeki deride yağ ve tahriş belirtileri mevcut olmamalıdır.

ESTRADERM TTS, asla memelere veya yakınına uygulanmamalıdır. Transdermal sistemin, aynı deri bölgesine ardı ardına 2 defa uygulanmaması gerekir.

Eğer transdermal sistemlerden birinin uygulanması unutulursa, farkına varır varmaz yeni bir sistem uygulanmalı ve bunu takip eden transdermal sistem, orijinal tedavi programına uygun şekilde kullanılmalıdır. Tedaviye ara verilmesi, semptomların geri dönme olasılığını artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir doz ayarlaması gerekli değildir. Ancak bu hastaların yakından takibi gereklidir. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Pediyatrik popülasyon: ESTRADERM TTS, çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı hastalar için özel bir doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ESTRADERM TTS aşağıdaki koşullarda kadınlar tarafından kullanılmamalıdır.

- Bilinen veya şüphe edilen veya geçirilmiş meme kanserinde,
- Endometrium kanseri dahil, bilinen veya şüphe edilen, estrojene bağımlı tümörlerde,
- Teşhis edilmemiş, anormal vajinal kanamada,
- Şiddetli karaciğer hastalığında,
- Venöz tromboembolizm anamnezi veya varlığında (örneğin derin ven trombozu, akciğer embolisi),
- Bilinen trombofilik hastalık veya tromboflebitte,
- Arteriyel tromboembolik hastalık anamnezi veya varlığında (örneğin koroner kalp hastalığı, inme),
- Porfiride,
- Estrojenlere, ya da ESTRADERM TTS'in yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılıkta,
- Bilinen veya şüphe edilen gebelikte,
- Emzirmede kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

Osteoporoz:

Hormon replasman tedavisine osteoporozdan korunmak amacıyla başlanırken, bu tedavinin sağlayacağı faydalarla yol açabileceği riskler, her hastada bireysel olarak ele alınıp değerlendirilmeli ve riskin daha fazla olduğu hastalarda, diğer potansiyel tedaviler tercih edilmelidir. Tedaviye devam edilirken hastanın periyodik olarak tekrar tekrar değerlendirilmesi önerilir.

Temas duyarlılığı:

Temas duyarlılığının, bütün topikal uygulamalara eşlik edebildiği bilinir. Son derece seyrek görülmesine rağmen transdermal terapötik sistemin herhangi bir komponentine karşı temas duyarlılığı gelişen kadınlar, buna yol açan etkenle temasın devam etmesi halinde, şiddetli bir aşırı duyarlılık reaksiyonuyla karşı karşıya kalabilecekleri konusunda uyarılmalıdır.

Kardiyovasküler hastalık:

Hormon replasman tedavisi, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi amacıyla kullanılmamalıdır.

WHI (Women's Health Initiative) ve HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) gibi büyük klinik çalışmalar kombine hormon replasman tedavisi ürünleri kullanan kadınlardaki kardiyovasküler olayların gelişme riskini değerlendirmiştir.

WHI (Women's Health Initiative), oral konjüge estrogenleri (CEE) ve medroksiprogesteron asetat (MPA) kombinasyonlarının sürekli olarak kullanıldığı ve hastaların ortalama 5.2 yıl boyunca izlendiği veya oral CEE kullanıldığı ve hastaların ortalama 6.8 yıl boyunca izlendiği, randomize klinik çalışmadır. Bu sürekli kombine oral HRT çalışmada hormon replasman tedavisi kullanan kadınlardaki her 10,000 kişi- yılda isabet eden mutlak koroner kalp hastalığı riskinin, 7 vaka daha fazla (30 vakaya karşılık 37 vaka) ve bu kadınlardaki nisbi riskin 1.29 olduğu görülmüştür. WHI'de sadece-östrojen HRT çalışmasında, sadece CEE kullanımı, postmenopozal kadınlarda koroner kalp hastalığı insidansını etkilememiştir.

WHI çalışmaları ayrıca hormon replasman tedavisine, inme riskinde artış eşlik ettiğini de ortaya koymuştur. Sürekli kombine oral CEE ve medroksiprogesteron asetat (MPA)'nın kullanıldığı çalışmada hormon replasman tedavisi kullanan kadınlardaki her 10,000 kişi-yılına isabet eden mutlak inme riskinin 8 vaka daha fazla (21 vakaya karşılık 29 vaka) ve bu kadınlardaki nisbi riskin 1.41 olduğu bulunmuştur. Sürekli oral CEE çalışmasında, hormon replasman tedavisi kullanan kadınlardaki her 10,000 kişi-yılına isabet eden mutlak serebrovasküler olay riskinin 12 vaka daha fazla (44 vakaya karşılık 32 vaka) ve bu kadınlardaki nisbi riskin 1.39 olduğu bulunmuştur.

Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), belgelenmiş kalp hastalığı olan postmenopozal kadınlarda CEE ve MPA kullanılarak yapılan, kontrol grubuna yer veren, sekonder bir korunma çalışmasıdır ve hormon replasmanı uygulanan kadınlardaki kardiyovasküler olay riskinin ilk yıl içerisinde arttığını, daha sonra da herhangi bir kardiyovasküler fayda sağlanmadığını göstermiştir.

Kombine transdermal estrojen-progestajen HRT ürünleri ile, kardiyovasküler morbiditenin veya mortalitenin ya da inmelerin incelendiği, kontrol gruplarına yer vererek yapılmış, randomize herhangi bir çalışma mevcut olmadığından; ESTRADERM TTS tedavisine eşlik edecek kardiyovasküler olay ve inme sıklığının farklı olduğu yönündeki görüşü destekleyecek hiçbir veri yoktur.

Venöz tromboembolizm:

Yalnızca estrojen veya estrojen-progesteron kombinasyonu içeren hormon replasman tedavilerine, daha yüksek bir venöz tromboembolizm (derin ven trombozu veya akciğer embolisi) gelişme riski eşlik eder.

Kontrol gruplarına yer verilerek yapılmış olan, randomize birkaç çalışmada (ör: WHI sadece estrojen, WHI kombine HRT ve HERS) ve epidemiyolojik çalışmalarda; bu tedavilerin kullanıldığı kadınlardaki söz konusu riskin, hormon replasmanı uygulamayan kadınlardakinin 2-3 katı olduğu bulunmuştur.

WHI sürekli kombine çalışması (bkz. Kardiyovasküler hastalıklar alt-bölümü), akciğer embolisi insidansının arttığını göstermiştir. Hormon replasman tedavisi kullanan kadınlardaki her 10,000 kişi-yılına isabet eden mutlak inme riskinin 8 vaka daha fazla (7 vakaya karşılık 15 vaka) ve bu kadınlardaki nisbi riskin 2.13 olduğu bulunmuştur.

Risk artışı yalnızca, HRT kullanmakta olan kadınlarda görülmüş ve bu tedaviyi daha önce uygulayıp bırakmış olanlarda devam etmemiştir. Söz konusu risk ilk kullanım yılında, daha sonraki yıllara kıyasla daha yüksek gözükmiştir.

Replasman tedavisi kullanmayan kadınlarda 5 yıllık bir dönem içerisinde gelişmesi beklenen venöz tromboembolizm vakası sayısının her 1000 kadın için, 50-59 yaş grubunda yaklaşık 3, 60-69 yaş grubunda yaklaşık 8 olduğu hesaplanmıştır. 5 yıl boyunca HRT kullanan, sağlıklı kadınlarda ise bu rakamların, her 1000 kadın için sırasıyla 2-6 ve 5-15 arasında daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Bu nedenle, derin ven trombozu gelişmesi bakımından, bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar'da sözü edilmemiş bir risk faktörü olan bir kadında hormon replasman tedavisine karar verilirken, risk/fayda oranı dikkatle hesaplanmalıdır.

Hastanın özgeçmişinde veya soygeçmişinde tromboembolik hastalık hikayesinin varlığı (birinci dereceden bir akrabada nispeten genç yaşta venöz tromboembolizm gelişmiş olması, genetik bir elverişliliği gösteriyor olabilir), obezite (Beden-Kütle İndeksi $>30 \text{ kg/m}^2$) ve sistemik lupus eritematozus (SLE), venöz tromboembolizm gelişmesi bakımından genellikle bilinen risk faktörlerindedir. Venöz tromboembolizm riski, yaş ilerledikçe de yükselir. Bir kadında varis mevcut olmasının, venöz tromboembolizm gelişmesi konusundaki olası rolü üzerinde herhangi bir görüş birliğine varılmamıştır.

Anamnezde tekrarlayan spontan düşüklüklerin varlığı, kadının trombofiliye elverişli olma olasılığının uzaklaştırılabilmesi amacıyla, mutlaka incelenmelidir. Böyle bir olasılık doğrulanırsa, HRT uygulanması kontrendike kabul edilmelidir.

Uzun süre devam eden hareketsizlik, büyük elektif veya travma-sonrası ameliyatlar veya majör travma, venöz tromboembolizm riskini geçici olarak artırabilir. HRT kullanmakta olan kadınlarda ameliyat sonrası venöz tromboembolizm gelişmesini önlemek için, gerekli

profilaksi önlemleri titizlikle alınmalıdır. Olayın tabiatına ve hareketsiz kalınacak olan sürenin uzunluğuna bağlı olarak eğer mümkünse, hormon replasmanının ameliyattan haftalarca önce, geçici olarak durdurulması düşünülmeli ve bu yapıldığında tedaviye, hareketsizlik tamamen ortadan kalkıncaya kadar tekrar başlanmamalıdır.

Hastalara, potansiyel tromboembolizmi işaret eden bacaklardan birinde ağrılı şişme, birdenbire gelişen göğüs ağrısı, dispne gibi semptomların farkına varır varmaz doktorlarıyla temasa geçmeleri tembih edilmelidir.

Venöz tromboembolizm tedavisi başladıktan sonra gelişirse, tedavi hemen durdurulmalıdır.

Meme kanseri:

Hormon replasman tedavisi kullanan kadınlardaki meme kanseri riskinin arttığı, kontrol gruplarına yer verilerek yapılan, randomize çalışmalarla epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Estrojen-progestajen kombinasyonu şeklindeki hormon replasman tedavilerine eşlik eden meme kanseri riski, yalnızca estrojen kullanan kadınlardakinden olasılıkla daha yüksektir. Meme kanserindeki risk, yalnızca estrojen veya estrojen-progestajen kombinasyonu şeklindeki hormon replasman tedavisinin süresi uzadıkça artar.

WHI sürekli kombine çalışmasında elde edilen kanıtlar (bkz. Kardiyovasküler hastalıklar alt-bölümü), HRT kullanan kadınlarda invazif meme kanseri konusundaki mutlak risk fazlasının her 10,000 kişi-yılı için ilave 8 vaka (30'a karşılık 38 vaka) ve nispi riskin 1.26 olduğunu göstermiştir.

1970 ile 1990'lı yılların başları arasında yapılan 51 epidemiyolojik çalışmayı içeren bir meta-analizde, HRT kullanmayan 50-70 yaş grubundaki kadınlardaki kümülatif meme kanseri riski, her 1000 kadında yaklaşık 45'tir. 50-70 yaş arasındaki dönemde HRT kullanmaya başlayarak buna 5, 10 veya 15 yıl devam eden her 1000 kadında teşhis edilen meme kanserlerinin kümülatif fazlası, sırasıyla 2, 6 ve 12 vaka olarak hesaplanmıştır.

45-65 yaş grubunda gelişen ilave meme kanseri vakalarının sayıları, kadınların HRT başlangıcındaki yaşı ne olursa olsun birbirine yakındır.

Söz konusu risk fazlası, hormon replasman tedavisinin durdurulmasından yaklaşık 5 yıl sonra ortadan kalkmakta ve meme kanseri riski, tedavi başlangıcındaki düzeye dönmektedir.

Yalnızca estrojen ve estrojen-progestajen kombinasyonu şeklindeki transdermal HRT ürünlerini kullanan kadınlarda buna eşlik eden meme kanseri riskini değerlendiren, büyük, randomize herhangi bir çalışma yapılmadığından; ESTRADERM TTS tedavisine eşlik edecek meme kanseri sıklığının farklı olduğu yönündeki görüşü destekleyecek veri yoktur.

Kadınlara memelerindeki değişiklikleri doktor veya hemşirelerine bildirmeleri gerektiği söylenmelidir. Güncel olarak kabul edilen tarama uygulamaları ile uyumlu olarak ve bireysel olarak hastanın klinik ihtiyaçlarına göre uyarlanmış, mamografiyi de içeren tetkikler yürütülmelidir.

Endometrium kanseri:

Uterusu sağlam olan ve yalnızca estrojen replasmanı kullanan kadınlarda endometrium kanseri riski, HRT kullanmayan kadınlardakinden yüksektir ve tedavinin süresiyle, estrojen dozuna bağlı gözükmektedir. Bu tedaviyi uzun süre kullanan kadınlar, en yüksek riske sahip

gözükmektedir Birlikte progestajen kullanılmasının endometrium hiperplazisi insidansını ve dolayısıyla uzun süre yalnızca estrogen kullanılmasına eşlik eden, endometrium kanseri şeklindeki potansiyel riski azalttığı gösterilmiştir.

Tanı konmamış tüm persistan vajinal kanama veya lekelenme vakalarında, anomaliyi elemek üzere endike olduğunda endometriyal örnekleme de dahil olmak üzere uygun tanısal önlemler alınmalı ve tedavi tekrar değerlendirilmelidir.

Over kanseri:

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda, histerektomi geçiren ve geçirmeyen kadınlarda HRT olarak uzun süre, yalnızca veya birlikte estrogenlerin kullanılmasının, over kanserine yakalanma riskinde artış eşlik ettiği görülmüştür.

Demans:

Randomize, plasebo kontrollü, WHI çalışmasına yardımcı bir çalışma olan Hafıza Çalışması Öncelikli Kadın Sağlığı (WHIMS) Çalışması'nda, ortalama 4 yıllık bir süre boyunca oral konjuge at CEE'si ve MPA ile tedavi edilen 65 yaş ve üzerindeki (ortalama 71 yaş) kadınların, olası demans gelişimi riskinde iki katı artış olduğu bildirilmiştir. CEE / MPA tedavisi gören kadınların olası demans absölu artış riski 10,000 kişi-yıl (45 vakaya karşılık 22 vaka) başına 23 ilave vakadır ve relatif risk 2.05'tir.

Randomize, plasebo kontrollü, tek başına östrojen WHI yardımcı çalışmasında (WHIMS) ortalama 5.2 yıllık takipten sonraki olası demansa ilişkin mutlak risk aşımının CEE ile tedavi edilen kadınlarda 10,000 kişi yıl başına 12 ilave vaka (25'e karşı 37) ve nispi riskin plaseboya kıyasla istatistiksel bir anlama ($p=0.18$) ulaşmamış bir değer olan 1.49 olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmalara yalnızca 65-79 yaş aralığındaki kadınlar dahil edildiğinden, elde edilen bulguların genç postmenopozal kadınlar açısından geçerliliği bilinmemektedir.

Tek başına östrojenin uygulandığı WHIMS yan-çalışmaları henüz devam etmekte olup; herhangi bir veri mevcut değildir. Bu nedenle, bu çalışmadan elde edilecek bulguların östrojenin tek başına uygulandığı tedaviler açısından geçerliliği bilinmemektedir.

Transdermal tek başına östrojen veya östrojen-progestajen kombine ürünler için, hormon replasman tedavisine bağlı olası demans riskinin değerlendirildiği geniş randomize klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle, ESTRADERM TTS ile olası demans sıklığının farklı olduğu sonucunu destekleyen veri mevcut değildir.

Şiddetli anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar ve anjiyoödem

Pazarlama sonrası dönemde ESTRADERM ile tedavi sırasında herhangi bir zamanda gelişmiş ve acil tıbbi tedavi gerektirmiş anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon vakaları bildirilmiştir. Ciltte (kurdeşen, kaşıntı, dudaklarda-dilde-yüzde şişme), solunum sistemi (solunumda bozulma) ya da gastrointestinal sistemde (abdominal ağrı, kusma) tutulum gözlenmiştir. ESTRADERM kullanımı ile bağlantılı pazarlama sonrası deneyimde, tıbbi girişim gerektiren ve ürtikerle birlikte ya da tek başına, göz/göz kapakları, yüz, larinks, farinks, dil ve uzuvlarda (eller, ayaklar, ayak bilekleri ve parmaklar) tutulum gösteren anjiyoödem meydana gelmiştir. Eğer anjiyoödem dil, gırtlak ya da larinkste tutulum gösterirse solunum yolu obstrüksiyonu meydana gelebilir. ESTRADERM tedavisinden sonra anjiyoödem geliştiren hastalar bir daha ESTRADERM almamalıdır.

Estrojenler özellikle kalıtsal anjiyoödemli olan kadınlarda anjiyoödem semptomlarını indükleyebilir veya alevlendirebilir.

Önlemler

ESTRADERM TTS tedavisine başlanmadan önce:

Hormon replasman tedavisine başlanmadan önce veya bu tedavinin bir süre bırakıldıktan sonra yeniden başlatılacağı kadınlarda tam bir tıbbi özgeçmiş ve soygeçmiş anamnezi alınmalı ve fizik muayene (pelvis ve meme muayenesi dahil) yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Hormon replasman tedavisi, mümkün olan en düşük dozda ve en kısa süre kullanılmalıdır.

Histerektomi geçiren ve postmenopozal hormon replasman tedavisine ihtiyaç duyan kadınlarda, aksi gerekmediği sürece (örneğin endometriosis) yalnızca estrojen içeren HRT uygulanmalıdır.

Estrojene bağımlı tümörlerle ilişkili risk faktörlerinin (örneğin birinci derece akrabalarından birinde meme kanseri) bulunduğu kadınlarda ihtiyat önerilir.

ESTRADERM TTS'in ne doğum kontrol hapı olduğu ne de fertilitiyi yeniden kazandıracağı, hastalara anlatılmalıdır.

ESTRADERM TTS tedavisi esnasında:

Tedavi sırasında her kadının periyodik olarak incelenmesi önerilir. Hormon replasmanı uygulayan kadınlarda risk ve fayda değerlendirmesi, zaman içerisinde tekrarlanmalı ve bu tedaviye ihtiyaç olup olmadığı, periyodik olarak tekrar değerlendirilmelidir.

Gebelik veya daha önceki hormon tedavisi sırasında aşağıdaki durumlardan biri görülürse ya da görülmüşse kadın, yakından izlenmelidir: Leiomyoma (myoma uteri) veya endometriosis, tromboembolik hastalıklar, kalp yetersizliği, hipertansiyon, karaciğer veya böbrek hastalıkları (örneğin karaciğer adenomu), vaskülopatinin eşlik ettiği veya etmediği diabetes mellitus, safra taşı, migren veya şiddetli baş ağrısı, sistemik lupus eritematozus, endometrium hiperplazisi, epilepsi, astım, otoskleroz, safra kesesi hastalığı, estrojenle bağlantılı sarılık ve kaşıntı.

Yukarıda sayılan sağlık sorunlarının estrojen tedavisi sırasında tekrar ortaya çıkabileceği veya mevcutsa Őiddetlenebileceđi, göz önünde bulundurulmalıdır.

HRT sırasında yukarıdaki durumlardan herhangi biri geliŐtiđi ya da bundan Şüphe edildiği takdirde hormon replasman tedavisinin hastadaki faydaları ve riskleri, yeniden değerlendirilmelidir.

Estrojenler vücutta sıvı tutulmasına neden olduğundan, kalp ya da böbrek disfonksiyonu olan hastalar yakından izlenmelidir.

Hipertrigliseridemisi olan kadınlarda plazma trigliserid düzeylerinin oral estrojen tedavisi sırasında pankreatite yol açacak derecede yükselebildiği nadiren de olsa bildirildiğinden bu kadınlara, HRT sırasında yakından izlenmelidir.

Bugüne kadar yapılan gözlemler, düşük doz transdermal progestajenle birlikte kullanılan transdermal estradiol dahil estrojenlerin karbonhidrat metabolizmasını olumsuz yönde etkilemediği izlenimini vermiŐse de bu konuda daha fazla bilgi elde edilinceye kadar diyabetli kadınlara tedavi baŐlangıcında yakından izlenmelidir.

Tiroid hormonu replasman tedavisi gerektiren ve aynı zamanda östrojen kullanan hastalarda tiroid hormonu düzeylerinin kabul edilebilir bir aralıkta kalmasını sağlamak üzere tiroid fonksiyonu düzenli olarak takip edilmelidir.

ESTRADERM TTS tedavisine son verilmesi:

Őu durumlarda tedavi durdurulmalıdır: Sarılık gelişmesi veya karaciğer fonksiyonlarının bozulması, kan basıncının önemli ölçüde yükselmesi, yeni baŐlayan migren-tipi baş ağrıları, gebelik veya bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar'da belirtilen herhangi bir durumun gelişmesi.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileŐimler ve diğer etkileşim Őekilleri

Özellikle sitokrom P450 enzimleri olmak üzere ilaç metabolizmasında rol oynayan enzimlerin indüksiyonuna neden olduğu bilinen ilaçların; örneğin karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital gibi antikonvlsanların; meprobamatın, fenilbutazonun ve enfeksiyon tedavisinde kullanılan rifampisin, rifabutin, nevirapin, efavirenz gibi ilaçların birlikte kullanılması, estrojenlerin ve progestajenlerin metabolizmasını hızlandırabilir.

Sitokrom P450 enzimlerinin güçlü inhibitörleri oldukları bilinen proteaz inhibitörlerini (rneğin ritonavir ve nelfinavir) veya söz konusu enzimlerin indüksiyonuna neden olan ilaçları, steroid yapısındaki hormonlarla birlikte kullanan kadınlarda ihtiyat önerilir.

Sarı kantaron (binbirdelik otu, *Hypericum perforatum*, St. John's wort) içeren bitkisel preparatlar, estrojenlerin ve progestajenlerin metabolizmasını hızlandırabilir.

Estrojenlerin ve progestajenlerin metabolizmasındaki hızlanma klinik olarak, bu hormonların etkilerinin azalmasına ve uterus kanamaları profilinde deđiŐiklikler meydana gelmesine yol açabilir.

Transdermal hormon replasman tedavisinde, verilen hormonlar karaciğerde ilk-geçiŐ metabolizmasına uğramadıklarından enzim indükleyici ilaçlar tarafından, transdermal estrojenler ve progestajenler, oral hormonlara kıyasla daha az etkilenebilirler.

Glukoz toleransı veya tiroid fonksiyonu testleri gibi bazı laboratuvar testleri estrojen tedavisinden etkilenebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Estradiol gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır/yol açtığından şüphelenilmektedir.

Gebelik dönemi

ESTRADERM TTS gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

ESTRADERM TTS gebelikte kullanılmamalıdır. Östrojenler gebe kadınlara verildiği takdirde fetüsün zarar görmesine neden olabilirler.

Laktasyon dönemi

Estradiol anne sütünde ESTRADERM TTS'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde emen çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

ESTRADERM TTS emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Üreme yeteneği / Fertilite

Fizyolojik estradiol dozlarının uzun süre, tek başına kullanılması, uterus gibi, estrojene bağımlı üreme organlarında hiperplastik değişikliklere yol açma potansiyeli taşımaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilinen bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar (Tablo 1) ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers ilaç reaksiyonları MedDRA'daki sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları en sık olan ilk yazılacak şekilde sıklığa göre derecelendirilmiştir. Her bir sıklık grubu içinde advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyetlerine göre sunulmaktadır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($> 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($> 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($> 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Yaygın olmayan: Meme kanseri

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktoid reaksiyonlar (5).

Bilinmiyor*: Hipersensitivite (anafilaktik reaksiyon ve anjiyoödem dahil)

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor*: Depresyon, anksiyete, değişken duygulanım, libido bozuklukları

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı.

Seyrek: Sersemlik.

Bilinmiyor*: Migren

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Embolizm, varislerin büyümesi de dahil varisli damarlar, hipertansiyon.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, abdominal ağrı, abdominal şişkinlik.

Çok seyrek: Anormal karaciğer fonksiyon testleri, kolestaza bağlı sarılık.

Bilinmiyor*: Kolelitiazis, kusma, diyare, safra kesesi bozuklukları

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Kontakt dermatit, pigmentasyon bozuklukları, yaygın kaşıntı ve generalize egzantem.

Bilinmiyor*: alopesi, kloasma

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Ekstremitelerde ağrı (bacaklarda ağrı (4)).

Bilinmiyor*: Sırt ağrısı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Memede rahatsızlık hissi (1), ara kanamaları (2,3).

Bilinmiyor*: Endometriyal hiperplazi, uterin leiomyom, meme ağrısı, memelerde hassasiyet

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Uygulama yeri reaksiyonları

Seyrek: Ödem, kilo artışı veya azalması,

(*)Market sonrası raporlara göre

(1) Estrojen etkisinin belirtisi, doz aşımının belirtisi.

(2) Genellikle estrojen doz aşımı belirtisidir.

(3) Estrojen, bir progesteronla yeterince kombine edilmişse, normal adet siklusünde görüldüğü gibi, düzenli çekilme kanamaları meydana gelir. Bütün estrojen tedavileri gibi transdermal estrojen tedavisi de, yeterli dozda progesteronla birlikte kullanılmadığı sürece endometriyum hiperplazisine neden olabilir.

(4) Tromboembolik hastalıkla ilişkisi yoktur ve 3-6 hafta sonra genellikle düzelir. Semptomlar devam ederse, estrojen dozu azaltılmalıdır.

(5) Kadınlardan bazılarında alerji veya alerjik hastalık anamnezi vardı.

Bazı estrojen-progestajen tedavilerine eşlik ettiği bildirilen diğer advers ilaç reaksiyonları:

- Estrojenlere bağımlı, iyi ya da kötü huylu tümörler; örneğin endometrium kanseri,
- Venöz tromboembolizm; örneğin bacakların derin venlerinde veya pelvis venlerinde tromboz ve akciğer embolisi,
- Serebrovasküler olay
- Miyokard infarktüsü,
- Demans.
- Kuru göz
- Gözyaşı tabakası bileşimi değişimi

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Uygulama yöntemi nedeniyle aşırı dozda estradiol alınması pek mümkün değildir ama böyle bir durum karşısında plasterin yerinden çıkarılması, sorunu hızla ortadan kaldırır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Estrojenler

ATC kodu: G03CA03

Estradiol

Tüm steroid hormonlar gibi, estrojenler de metabolik etkilerini hücre içinde gösterirler. Estrojenler, hedef organların hücrelerindeki spesifik bir reseptörle etkileşime girerek, gen transkripsiyonunu ve daha sonra da protein sentezini ayarlayan bir kompleks oluştururlar. Bu reseptörlerin çeşitli organlarda, örneğin hipotalamus, hipofiz, vajina, üretra, uterus, meme ve karaciğerde, ayrıca da osteoblastlarda mevcut olduğu gösterilmiştir.

Menarştan menopoza kadar başlıca over folikülleri tarafından üretilen estradiol, en aktif estrojendir. Menopozdan sonra, overlerin fonksiyonu durduğu zaman, ancak az miktarda estradiol üretimi devam ederek, aromataz enzimi yardımıyla androstendionun ve daha az olmak üzere testosteronun aromatisasyonundan sırası ile estron ve estradiol oluşur. Estron daha sonra 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi ile estradiole dönüşür. Her iki enzim de karaciğerde, yağ ve kas dokusunda bulunur.

Overlerdeki estradiol yapımının durması, birçok kadında vazomotor semptomlara (sıcak basmaları), uyku bozukluklarına ve ürogenital sistemin ilerleyici atrofisine neden olur. Estrojen replasman tedavisi bu sorunları büyük ölçüde ortadan kaldıracaktır. Ayrıca, hormon replasman tedavisinin (HRT) veya estrojenlerin, menopozdan sonra görülen deri kalınlığında azalmayı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir.

Menopozun erken döneminde başlatılan estrojen replasman tedavisinin postmenopozal kemik kaybını önlediği tespit edilmiştir.

ESTRADERM TTS ile transdermal tedavi, fizyolojik estrojen olan estradiolü, değişmemiş şekliyle doğrudan doğruya kan dolaşımına verir. Estradiol konsantrasyonları erken foliküler dönemdekilere benzer değerlere yükselir ve 3-4 günlük uygulama süresince bu değerlerde kalır. Plazmadaki estradiol (E2): estron (E1) oranı, 1:5 ile 1:2'den yaklaşık 1:1'e, yani

overleri normal fonksiyon gören kadınlarda menopoz öncesinde kaydedilen değerlere doğru değişir. Böylece, ESTRADERM TTS fizyolojik estrojen replasmanı sağlar.

28 gün boyunca ESTRADERM TTS kullanılmasından sonra, fibrinopeptid A, yüksek molekül ağırlıklı fibrinojen ve antitrombin III şeklindeki kan pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonları veya aktiviteleri üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. 28 gün devam eden bu uygulama döneminden sonra transdermal olarak verilen estradiol, dolaşımdaki renin substratının veya cinsiyet hormonu bağlayan, tiroksin bağlayan ve kortizol bağlayan globulinlerin konsantrasyonlarında herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Ancak, yalnızca 3 hafta devam eden uygulamadan sonra, transdermal olarak verilen estradiolün, idrarla atılan kalsiyum ve hidrokisprolin miktarlarını kullanılan doza bağımlı bir şekilde azalttığı bulunmuştur.

24 hafta boyunca sürekli ESTRADERM TTS 100 kullanılmasından sonra HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) konsantrasyonlarının yükseldiği gözlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Dozun büyüklüğü ile lineer olarak orantılı olan fizyolojik serum estradiol konsantrasyonları, ESTRADERM TTS 25 ve 100'ün deriye yapıştırılmasından sonra 4 saat içinde elde edilir. ESTRADERM TTS 25 ve 100'ün deriye yapıştırılmasından sonra 8 saat içinde kararlı durum serum estradiol konsantrasyonlarına ulaşılır ve tedavi periyodu içerisinde bu düzey sırasıyla ortalama 23 ve 75 pg/ml seviyesinde idame ettirilir. Bu da, postmenopozal başlangıç değerinde (5-10 pg/ml) ortalama 16 ve 70 pg/ml lik bir artışa tekabül eder. E2:E1 oranı ortalama olarak sırasıyla 0.9:1, 1:1 ve 1.35:1'dir.

Plazma estradiol konsantrasyonları plasterin çıkarılmasıyla 24 saat içinde taban değerlere döner.

3 hafta süre ile haftada 2 defa (toplam 6 adet) ESTRADERM TTS 50 uygulaması esnasında, estradiol ve estron serum düzeyleri sırasıyla ortalama 30 pg/ml ve 12 pg/ml artar. Ortalama estradiol/estron oranı 1:5 den 0.9:1 e değişir.

Dağılım:

Plazmada estradiol seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) ve albümine büyük oranda bağlanır. Sadece bir fraksiyon serbest ve biyolojik olarak aktiftir.

Biyotransformasyon:

Transdermal olarak uygulanan estradiol endojen hormon ile aynı şekilde metabolize edilir. Estradiol önce östrona, daha sonra – primer olarak karaciğerde- estriol, epoestrol ve katekol estrojenlere metabolize edilir ve bunlar daha sonra sülfatlar ve glukronidlerle konjuge olur. Sitokrom 450 isoformları CYP1A2 ve CYP3A4 estriol oluşturan estradiolün hidroksilasyonunu katalize eder. Estriolün glukoronizasyonu insanlarda UGT1A1 ve UGT2B7 tarafından yapılır. Metabolik plazma klerensi 650-900 litre/(gün x m²) arasındadır. Estrojen metabolitleri enterohepatik dolaşıma girerler. Estradiol metabolitleri estradiolden çok daha az aktiftir.

Eliminasyon:

Estradiol ve metabolitleri ağırlıklı olarak idrarla atılır. Estradiolün plazma eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 1 saattir. İdrarla atılan estradiol konjugatları sistemin çıkarılmasını izleyen ikinci veya üçüncü gün, uygulama öncesindeki değerlere döner. İdrarla atılan estradiol konjugatlarının düzeyi uygulama süresince yüksek kalır (2.0-2.5 µg/g kreatinin). Sistemin deriden çıkarılmasından sonra 2-3 gün içinde tekrar başlangıç değerine (0.5 µg/g kreatinin) döner.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Fizyolojik serum estradiol konsantrasyonları, dozun büyüklüğü ile lineer olarak orantılıdır.

Klinik çalışmalar

ESTRADERM TTS ve progesteronla yürütülen çalışmalar serum total kolesterolü, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserit düzeylerinde bir azalma ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeylerinde bir artışı göstermiştir. Kısa süreli estrogenler endometriyal hiperplazi insidansı ve endometriyal karsinom riskini artırmaktadır. Çalışmalar progesteronun 10 gün veya daha uzun süre östrojen uygulaması döngüsüne ilavesinin, tek başına östrojen tedavisine kıyasla endometriyal hiperplazi ve böylece düzensiz kanama ve endometriyal karsinom insidansını önemli ölçüde düşürdüğünü bildirmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Estrodiolün toksisite profili iyi bilinmektedir. Belli hayvan türlerinde doğal ve sentetik estrogenlerin uzun süreli, sürekli uygulanması meme, rahim, serviks, vajina, testis ve karaciğer karsinomu sıklığını artırmaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etanol

Hidroksipropilselüloz

Polietilen tereftalat

Etilenvinilasetat kopolimeri

Sıvı parafin

Poliizobütülen

Sistemi kullanmadan önce çıkartılan koruyucu folyonun iç tarafı silikon kaplıdır.

6.2. Geçimsizlikler

Ultraviyole ışık (güneş ışığı)

ESTRADERM TTS transdermal sisteminin ultraviyole ışığa maruz kalması, estradiolün ve noretisteron asetatın parçalanmasıyla sonuçlanır. Transdermal sistemler, güneş ışığına maruz bırakılmamalı, ambalajından çıkarılır çıkarılmaz, giysilerin örttüğü bir deri bölgesine hemen uygulanmalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
ESTRADERM TTS, muhafaza sırasında orijinal ambalajı içerisinde olmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ESTRADERM TTS transdermal sistemleri ayrı ayrı; alüminyum/Surlyn folyodan yapılı, ısıyla kapatılmış ambalajlar içerisinde dir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanımdan sonra ESTRADERM TTS flasteri katlanarak (yapışkan yüzeyler birbirine bastırılarak) atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy - İstanbul
Tel no: 0216 560 10 00
Faks no:0216 482 64 08

8. RUHSAT NUMARASI

96/70

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.03.1995

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

11.08.2011