

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ESTALIS 50/250 διαδερμικό έμπλαστρο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά (ονομασία INN)

Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο 16 cm² Estalis 50/250 I περιέχει 0.51 mg estradiol (ως estradiol hemihydrate) και 4.80 mg norethisterone acetate και απελευθερώνει 50 μικρογραμμάρια estradiol ανά 24ωρο και 250 μικρογραμμάρια norethisterone acetate ανά 24ωρο.

Για τα έκδοχα δείτε την κεφάλαιο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διαδερμικό έμπλαστρο

Ημιδιαφανή κυκλικά έμπλαστρα με επένδυση από πολυμερές στη μία πλευρά και επιφάνεια απελευθέρωσης που φέρει γράμμωση στην άλλη, το κάθε ένα συσκευασμένο χωριστά σε θερμοκολλητικά σφραγισμένο φακελίσκο.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Estalis 50/250 ενδείκνυται για :

- Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) των συμπτωμάτων που σχετίζονται με ανεπάρκεια οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες .
- Πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο μελλοντικών καταγμάτων, στις οποίες άλλα ιδιοσκευάσματα εγκεκριμένα για την πρόληψη της οστεοπόρωσης δεν είναι καλώς ανεκτά, ή αντενδείκνυται
- Η θεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται από γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση για διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους.
- Η εμπειρία υποβολής σε θεραπεία γυναικών με ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών είναι περιορισμένη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Estalis sequi50/250 είναι μια συνεχής συνδυασμένη θεραπεία για διαδερμική χρήση. Για την έναρξη και συνέχιση της θεραπείας των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη μικρότερη διάρκεια (δείτε επίσης κεφάλαιο 4.4)

Έναρξη της θεραπείας

Ο θεραπευτικός κύκλος μπορεί να ξεκινήσει στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν λαμβάνουν οποιαδήποτε αγωγή με οιστρογόνα/προγεσταγόνα. Για τις περισσότερες εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει οποιαδήποτε χρονική στιγμή.

Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συνεχή συνδισσμένη θεραπεία με οιστρογόνα / προγεσταγόνα, μπορούν την διακόψουν και να αρχίσουν αμέσως την αγωγή με το Estalis 50/250.

Οι γυναίκες που ήδη χρησιμοποιούν κυκλική ή συνεχή συνδισσμένη θεραπευτική αγωγή με οιστρογόνα / προγεσταγόνα, θα πρέπει να ολοκληρώσουν τον τρέχοντα θεραπευτικό κύκλο, πριν αρχίσουν θεραπεία με Estalis 50/250. Ο κατάλληλος χρόνος έναρξης της θεραπείας με Estalis 50/250 είναι η πρώτη ημέρα της αιμορραγίας εκ διαφυγής ή επτά ημέρες μετά την ολοκλήρωση του προηγούμενου κύκλου.

Θεραπευτική αγωγή με Estalis 50/250

Το Estalis 50/250 χρησιμοποιείται ως συνεχής θεραπεία (μη διακοπτόμενη εφαρμογή δύο φορές εβδομαδιαίως).

Ενα διαδερμικό έμπλαστρο εφαρμόζεται κάθε 3 ως 4 ημέρες στο δέρμα του κοιλιακού τοιχώματος. Το Estalis 50/250 είναι λιγότερο κατάλληλο για γυναίκες κοντά στην εμμηνόπαυση καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ακανόνιστης αιμορραγίας.

Οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται για τη πιθανότητα εμφάνισης ακανόνιστης αιμορραγίας κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας, πριν την εδραίωση της αμηνόρροιας.

Τρόπος χορήγησης

Το διαδερμικό έμπλαστρο πρέπει να τοποθετείται στο κοιλιακό τοίχωμα, και δεν πρέπει ποτέ να τοποθετείται πάνω ή κοντά στους μαστούς. Για περισσότερες πληροφορίες δείτε το κεφάλαιο 6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού και απόρριψης

Εάν μια γυναίκα ξεχάσει να εφαρμόσει το έμπλαστρο, αυτό θα πρέπει να εφαρμοσθεί το συντομότερο δυνατόν. Το επόμενο έμπλαστρο θα πρέπει να εφαρμοσθεί σύμφωνα με το αρχικό πρόγραμμα θεραπευτικής αγωγής. Η διακοπή της θεραπείας πιθανόν να αυξήσει την πιθανότητα επανεμφάνισης των συμπτωμάτων και ακανόνιστης αιμορραγίας και εμφάνισης κηλίδων αίματος

4.3 Αντενδείξεις

Το Estalis 50/250 δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται από γυναίκες με οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις :

- Γνωστός καρκίνος του μαστού, ιστορικό καρκίνου του μαστού ή υποψία ύπαρξης καρκίνου του μαστού.
- Γνωστοί οιστρογονοεξαρτώμενοι κακοήθεις όγκοι ή υποψία ύπαρξης οιστρογονοεξαρτώμενων κακοήθων όγκων (π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου)
- Αδιάγνωστη αιμορραγία από το γεννητικό σύστημα
- Μη υποκείμενη σε θεραπεία υπερπλασία του ενδομητρίου
- Προηγούμενη ιδιοπαθής ή παρούσα φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή)
- Ενεργή ή πρόσφατη αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος (στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου)

- Γνωστή υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα δραστικά συστατικά ή τα έκδοχα του Estalis 50/250.
- Οξεία ηπατική νόσος ή ιστορικό ηπατικής νόσου εφόσον οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στις φυσιολογικές τιμές
- Πορφυρία

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για τη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, η ΘΟΥ θα πρέπει να ξεκινά μόνο για συμπτώματα που επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα ζωής. Σε κάθε περίπτωση, για τους κινδύνους και τα οφέλη πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση τουλάχιστον κάθε χρόνο και η ΘΟΥ θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον τα οφέλη αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους.

Ιατρική εξέταση/παρακολούθηση

Πριν την έναρξη ή την επανέναρξη της ΘΟΥ, θα πρέπει να λαμβάνεται ένα πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό. Η φυσική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της πυέλου και των μαστών) θα πρέπει να γίνεται με βάση το ιστορικό αυτό και με βάση τις παραγράφους 4.3 αντενδείξεις και 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστώνται περιοδικοί προληπτικοί έλεγχοι, η φύση και η συχνότητα των οποίων θα εξατομικεύονται για κάθε γυναίκα. Θα πρέπει να δίνονται συμβουλές στις γυναίκες σχετικά με ποιες μεταβολές στους μαστούς θα πρέπει να αναφέρουν στο γιατρό τους ή τη νοσοκόμα τους (βλέπε “Καρκίνος του μαστού” παρακάτω). Παρακλινικές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένης της μαστογραφίας θα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τις ισχύουσες αποδεκτές πρακτικές, τροποποιημένες ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες κάθε ασθενούς.

Καταστάσεις που απαιτούν παρακολούθηση

Αν υπάρχει οποιαδήποτε από τις παρακάτω καταστάσεις ή έχει εμφανισθεί στο παρελθόν ή/και έχει επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά τη διάρκεια προηγούμενης ορμονικής θεραπείας η ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι οι καταστάσεις αυτές μπορεί να επανεμφανισθούν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Estalis sequi 50/250 και ειδικότερα :

- Λειομύωμα (ινομύωμα μήτρας), ή ενδομητρίωση
- Ιστορικό ή παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές διαταραχές (βλέπε παρακάτω).
- Παράγοντες κινδύνου για οιστρογονοεξαρτώμενους όγκους π.χ. καρκίνος μαστού σε 1^{ου} βαθμού συγγενείς
- Υπέρταση
- Ηπατικές διαταραχές (π.χ. αδένωμα ήπατος)
- Σακχαρώδης διαβήτης με ή χωρίς αγγειακές επιπλοκές

- Χολολιθίαση
- Ημικρανία ή (σοβαρή) κεφαλαλγία
- Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
- Ιστορικό υπερπλασίας του ενδομητρίου (βλ. παρακάτω)
- Επιληψία
- Άσθμα
- Ωτοσκλήρυνση

Λόγοι για άμεση διακοπή της θεραπείας :

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που διαπιστωθεί κάποια αντένδειξη και στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Ίκτερος ή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας
- Σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Νέα έναρξη κεφαλαλγίας ημικρανικού τύπου
- Εγκυμοσύνη

Υπερπλασία του ενδομητρίου

Ο κίνδυνος υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνεται όταν χορηγούνται οιστρογόνα μόνα τους, για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα (βλ. κεφάλαιο 4.8). Η προσθήκη προγεσταγόνου για τουλάχιστον 12 ημέρες ανά κύκλο σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή, ελαττώνει σημαντικά αυτόν τον κίνδυνο.

Αιμορραγία εκ διαφυγής και σταγονοειδής αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας. Αν η αιμορραγία εκ διαφυγής ή η σταγονοειδής αιμορραγία εμφανίζεται μετά από κάποιο χρόνο θεραπείας, ή συνεχίζεται αφού διακοπεί η θεραπεία, θα πρέπει να γίνεται έρευνα για να βρεθεί η αιτία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει βιοψία του ενδομητρίου για τον αποκλεισμό κακοήθειας.

Καρκίνος μαστού

Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, τη μελέτη Women's health initiative (WHI), και σε επιδημιολογικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της Μελέτης Million Women Study (MWS), αναφέρθηκε ότι στις γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα, συνδυασμούς οιστρογόνων-προγεσταγόνων ή τιμπολόνη ως ΘΟΥ επί αρκετά χρόνια (βλ. κεφάλαιο 4.8) παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού. Για όλες τις ΘΟΥ, ο αυξημένος κίνδυνος γίνεται εμφανής μετά από λίγα χρόνια χρήσης και αυξάνει όσο παρατείνεται η λήψη αλλά επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα εντός ολίγων (το πολύ πέντε) ετών μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Στην μελέτη MWS, ο σχετικός κίνδυνος για καρκίνου του μαστού με τα συζευγμένα οιστρογόνα ιππείου προέλευσης (conjugated equine estrogens CEE) ή την οιστραδιόλη (E2) ήταν μεγαλύτερος όταν προστέθηκε ένα προγεσταγόνο, είτε διαδοχικά είτε συνεχόμενα, και ανεξάρτητα από τον τύπο του προγεσταγόνου. Δεν υπήρχαν ενδείξεις διαφοράς στον κίνδυνο μεταξύ διαφόρων οδών χορήγησης.

Στην μελέτη WHI, η συνεχόμενη χρήση προϊόντος συνδυασμένου συζευγμένου οιστρογόνου ιππείου προέλευσης και οξεϊκής μεδροξυπρογεστερόνης (CEE + MPA) συσχετίστηκε με καρκίνους του μαστού που ήταν ελαφρώς μεγαλύτερου μεγέθους και παρουσίαζαν συχνότερα τοπικές μεταστάσεις στους λεμφαδένες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Η ΘΟΥ, ιδιαίτερα η θεραπεία συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων, αυξάνει την πυκνότητα στις εικόνες της μαστογραφίας γεγονός που μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τον ακτινολογικό εντοπισμό του καρκίνου του μαστού.

Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος

- Η ΘΟΥ, σχετίζεται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕΝ) δηλ. εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή. Μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη και επιδημιολογικές μελέτες βρήκαν κατά δύο έως τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο στις χρήστριες ΘΟΥ, σε σύγκριση με τις μη-χρήστριες ΘΟΥ. Για τις μη χρήστριες ΘΟΥ, υπολογίζεται ότι ο αριθμός των περιπτώσεων ΦΘΕΝ που θα εμφανισθούν κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 5 ετών είναι περίπου 3 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και 8 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Υπολογίζεται ότι σε υγιείς γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ για 5 χρόνια, ο αριθμός των επιπλέον περιπτώσεων ΦΘΕΝ κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 5 ετών θα είναι μεταξύ 2 και 6 (βέλτιστη εκτίμηση=4) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και μεταξύ 5 και 15 (βέλτιστη εκτίμηση=9) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Η εμφάνιση ενός τέτοιου συμβάντος είναι περισσότερο πιθανή κατά το πρώτο χρόνο της ΘΟΥ παρά αργότερα.
- Στους γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕΝ περιλαμβάνονται το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, η σοβαρή παχυσαρκία ($\Delta\text{M}\Sigma > 30 \text{ kg/m}^2$) και ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (ΣΕΛ). Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τον πιθανό ρόλο των κισρών στη θρομβοεμβολική νόσο.
- Οι ασθενείς με ιστορικό ΦΘΕΝ ή γνωστές θρομβοφιλικές καταστάσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ. Η ΘΟΥ μπορεί να επιτείνει τον κίνδυνο αυτό. Το ατομικό ή το επιβαρημένο οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολής ή υποτροπιάζουσας αυτόματης αποβολής θα πρέπει να ερευνάται ώστε να αποκλειστεί η θρομβοεμβολική προδιάθεση. Μέχρι να γίνει σε βάθος αξιολόγηση των θρομβοφιλικών παραγόντων ή να αρχίσει αντιπηκτική θεραπεία η ΘΟΥ σε τέτοιες ασθενείς θα πρέπει να θεωρείται ως αντενδεικνυόμενη. Στις γυναίκες εκείνες που βρίσκονται ήδη υπό αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να γίνει προσεκτική εκτίμηση της σχέσης οφέλους κινδύνου από τη ΘΟΥ.
- Ο κίνδυνος της θρομβοεμβολικής νόσου μπορεί να αυξηθεί προσωρινά με παρατεταμένη ακινητοποίηση, εκτεταμένα τραύματα ή μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις. Όπως σε όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στη λήψη προφυλακτικών μέτρων για την πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου μετά το χειρουργείο. Όπου παρατεταμένη ακινητοποίηση πρόκειται να ακολουθήσει μια προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, ιδίως στην κοιλιά ή ορθοπεδική στα κάτω άκρα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της ΘΟΥ 4 έως 6 εβδομάδες νωρίτερα αν είναι δυνατόν. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξαναρχίζει μέχρις ότου η γυναίκα κινητοποιηθεί πλήρως.
- Εάν η εμφανιστεί θρομβοεμβολική νόσος μετά την έναρξη της θεραπείας, το φάρμακο

θα πρέπει να διακόπτεται. Θα πρέπει να ενημερώνονται οι ασθενείς να επικοινωνήσουν αμέσως με το γιατρό τους αν αντιληφθούν κάποιο πιθανό σύμπτωμα θρομβοεμβολής (π.χ. επώδυνη διόγκωση σκέλους, αιφνίδιο άλγος στο θώρακα, δύσπνοια).

Στεφανιαία νόσος (CAD)

Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με συνεχή συνδυασμένη χορήγηση συζευγμένων οιστρογόνων και οξικής μεδρόξυπρογεστερόνης (CEE+MPA) δεν επέδειξαν την ύπαρξη οφέλους για το καρδιαγγειακό σύστημα. Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες (η WHI και η HERS δηλ. Μελέτη Καρδιάς και Θεραπείας Υποκατάστασης με οιστρογόνα/προγεστερόνη (Heart and Estrogens/progestin Replacement therapy)) έχουν δείξει πιθανή αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης και όχι συνολικό όφελος. Για άλλα προϊόντα ΘΟΥ υπάρχουν περιορισμένα μόνο δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που να εξετάζουν την επίδρασή τους ως προς την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Ως εκ τούτου δεν είναι γνωστό αν αυτά τα ευρήματα ισχύουν επίσης και για άλλα προϊόντα ΘΟΥ.

Εγκεφαλικό επεισόδιο

Μια μεγάλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (μελέτη WHI) έδειξε, ως δευτερεύον αποτέλεσμα, αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε υγιείς γυναίκες κατά τη διάρκεια θεραπείας με συνεχή συνδυασμένη χορήγηση CEE και MPA. Για γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν ΘΟΥ, υπολογίζεται ότι ο αριθμός των περιπτώσεων εγκεφαλικού επεισοδίου που θα εμφανισθούν κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 5 ετών είναι περίπου 3 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50 έως 59 ετών και 11 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Υπολογίζεται ότι για γυναίκες που χρησιμοποιούν συζευγμένα οιστρογόνα και MPA για 5 χρόνια, ο αριθμός των επιπλέον περιπτώσεων θα είναι μεταξύ 0 και 3 (βέλτιστη εκτίμηση = 1) ανά 1000 χρήστριες ηλικίας 50-59 ετών και μεταξύ 1 και 9 (βέλτιστη εκτίμηση = 4) ανά 1000 χρήστριες ηλικίας 60-69 ετών. Είναι άγνωστο αν ο αυξημένος αυτός κίνδυνος ισχύει και για άλλα προϊόντα ΘΟΥ.

Καρκίνος των ωοθηκών

Η μακροχρόνια (τουλάχιστον 5 έως 10 χρόνια) χρήση ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνα, σε γυναίκες μετά από υστερεκτομή, έχει συσχετισθεί σε κάποιες επιδημιολογικές μελέτες, με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών. Δεν είναι βέβαιο αν η μακροχρόνια συνδυασμένη ΘΟΥ αντιπροσωπεύει διαφορετική πιθανότητα κινδύνου από τα προϊόντα μόνο με οιστρογόνα

Άλλες καταστάσεις

- Τα οιστρογόνα μπορούν να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών. Έτσι οι ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά καθώς αναμένεται αύξηση των επιπέδων κυκλοφορούντων δραστικών συστατικών του Estalis sequi 50/250.
- Οι γυναίκες με προϋπάρχουσα υπερτριγλυκεριδαιμία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της οιστρογονικής ή ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης, καθώς έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις μεγάλων αυξήσεων των τριγλυκερίδιων του πλάσματος που προκάλεσαν παγκρεατίτιδα με τη χορήγηση οιστρογονοθεραπείας σε τέτοιες περιπτώσεις.
- Τα οιστρογόνα αυξάνουν τη δεσμευτική σφαιρίνη της θυροξίνης (TBG), προκαλώντας αύξηση της κυκλοφορούσας ολικής θυροξειδικής ορμόνης στην κυκλοφορία, όπως αυτή μετράται δια του συνδεδεμένου με πρωτεΐνες ιωδίου (PBI), τα επίπεδα της T4 (με ραδιοανοσομετρική μέθοδο ή χρωματογραφικά) ή τα επίπεδα της T3 (με ραδιοανοσομετρική μέθοδο). Το κλάσμα πρόσληψης T3 μειώνεται, αντικατοπτρίζοντας την αυξημένη TBG. Οι συγκεντρώσεις ελεύθερης T4 και

ελεύθερης T3 παραμένουν αμετάβλητες. Άλλες δεσμευτικές πρωτεΐνες μπορεί να αυξηθούν στο πλάσμα π.χ. η σφαιρίνη που συνδέεται με τα κορτικοστεροειδή (CBG) και σφαιρίνη που συνδέεται με τις ορμόνες του φύλλου (SHBG), προκαλώντας αύξηση των κυκλοφορούντων κορτικοστεροειδών και των ορμονών του φύλλου αντίστοιχα . Οι συγκεντρώσεις των ελεύθερων ή των βιολογικών ενεργών ορμονών παραμένουν αμετάβλητες. Άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση (υπόστρωμα αγγειοτασίνης/ ρενίνης, α-I-αντιθρυψίνη, σεουλοπλασμίνη).

- Δεν υπάρχουν συμπερασματικά στοιχεία για τη βελτίωση της γνωσιακής λειτουργίας. Υπάρχουν κάποια στοιχεία από τη μελέτη WHI σχετικά με την αύξηση κινδύνου πιθανής άνοιας σε γυναίκες που ξεκινούν να χρησιμοποιούν συνεχώς συνδυασμένα CEE και MPA από την ηλικία των 65 ετών. Δεν είναι γνωστό αν τα ευρήματα ισχύουν για νεότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή άλλα προϊόντα ΘΟΥ.
- Αλλεργία εξ επαφής είναι γνωστό ότι εμφανίζεται με όλα τα σκευάσματα τοπικής εφαρμογής. Παρόλο που είναι εξαιρετικά σπάνιο , οι γυναίκες που εμφανίζουν εξ επαφής αλλεργία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του εμπλάστρου θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι με τη συνέχιση της έκθεσης στον παράγοντα που την προκαλεί μπορεί να εμφανισθεί μια σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο μεταβολισμός των οιστρογόνων και προγεσταγόνων μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών όπως τα αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και τα αντιλοιμώδη (ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, νεβιραπίνη, εφαιβιρένζη), που ως γνωστόν επάγουν τα υπεύθυνα για το μεταβολισμό των φαρμάκων ένζυμα και πιο συγκεκριμένα τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Η ριτοναβίρη και η νελφίναβιρη παρόλο που είναι γνωστά ως ισχυροί αναστολείς εμφανίζουν αντιθέτως επαγωγικές ιδιότητες όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με στεροειδείς ορμόνες. Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St John's wort (*Hypericum Perforatum*) μπορεί να επάγουν τον μεταβολισμό των οιστρογόνων (και των προγεσταγόνων).

Κατά τη διαδερμική χορήγηση αποφεύγεται το φαινόμενο της πρώτης διόδου στο ήπαρ και έτσι τα οιστρογόνα και τα προγεσταγόνα που εφαρμόζονται διαδερμικά μπορεί να επηρεάζονται λιγότερο από τα επαγωγικά ένζυμα σε σχέση με τα από του στόματος ορμονικά παρασκευάσματα.

Από κλινική άποψη ο αυξημένος μεταβολισμός οιστρογόνων και προγεσταγόνων μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη δραστηριότητα και αλλαγές στο αιμορραγικό προφίλ της μήτρας

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το Estalis i 50/250 δεν ενδείκνυται για χρήση κατά την κύηση. Εάν προκύψει κύηση κατά τη φαρμακευτική αγωγή με το Estalis 50/250η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως. Τα δεδομένα από περιορισμένο αριθμό κυήσεων όπου υπήρξε έκθεση στο προϊόν δεν δείχνουν ανεπιθύμητες επιδράσεις της norethisterone acetate στο έμβρυο. Σε δόσεις υψηλότερες των συνήθως χρησιμοποιούμενων στα από του στόματος αντισυλληπτικά και στα σκευάσματα ΘΟΥ παρατηρήθηκε αρρενοποίηση των θηλυκών εμβρύων. Τα αποτελέσματα από την πλειονότητα των μέχρι σήμερα επιδημιολογικών μελετών, που σχετίζονται με ακούσια έκθεση του εμβρύου σε συνδυασμούς οιστρογόνων και προγεσταγόνων δεν δείχνουν τερατογόνες ή εμβρυοτοξικές επιδράσεις.

Γαλουχία

Το Estalis 50/250 δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Estalis 50/250 δεν έχει γνωστή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης αυτοκινήτων ή χρήσης μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών που τους χορηγήθηκε Estalis 50/250 αναμένεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ενέργειες είναι τάση στους μαστούς και άλγος (31%), αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής (20% κυρίως ήπιο ερύθημα), δυσμηνόρροια (19%), διαταραχές του κύκλου (16%) και κεφαλαλγία (10%)

Οι παρακάτω (Πίνακας 1) ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί:

| Κατηγορία Οργάνου | Συνήθεις ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Ασυνήθεις ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) | Σπάνιες ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) |
|---|---|--|---|
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Κατάθλιψη | - | - |
| Διαταραχές Νευρικού συστήματος | Νευρική κούραση, αλλαγές στη διάθεση, αϋπνία | Ημικρανία, ζάλη | |
| Αγγειακές διαταραχές | - | Αύξηση της αρτηριακής πίεσης | Αγγειακή θρομβοεμβολική νόσος |
| Γαστρεντερικές διαταραχές | Ναυτία, δυσπεψία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός | Έμετος | Νόσος της χοληδόχου κύστεως, χολόλιθοι |
| Δέρμα και διαταραχές του υποδόριου ιστού | Ακμή, εξάνθημα, κνησμός, ξηροδερμία | Αποχρωματισμός δέρματος | - |
| Μυοσκελετικές διαταραχές | - | - | Μυασθένια |

| | | | |
|--|--|---------------------|--|
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών | Μεγένθυση των μαστών, μηνόρραγια, λευκόρροια, ακανόνιστη κοιλιακή αιμορραγία, σπασμοί μήτρας, κολπίτιδα υπερπλασία του ενδομητρίου | Καρκίνος μαστού (*) | Λυομυώματα μήτρας, παρασαλπιγγοειδείς κύστες, ενδοτραχηλικοί πολύποδες |
| Γενικές διαταραχές | Άλγος, άλγος ράχης, αδυναμία, | - | Αλλεργική αντίδραση Αλλαγές στη Libido, παραίσθησία |

| | | | |
|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|---|
| | περιφερικό οίδημα, αλλαγές βάρους | | |
| Εργαστηριακές ανωμαλίες | - | Αύξηση τρανσαμινασών | - |

Καρκίνος του μαστού

Σύμφωνα με δεδομένα από ένα μεγάλο αριθμό επιδημιολογικών μελετών και από μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, τη μελέτη WHI, ο συνολικός κίνδυνος του καρκίνου του μαστού αυξάνει όσο παρατείνεται η διάρκεια της χρήσης της ΘΟΥ σε άτομα που λαμβάνουν ΘΟΥ στον παρόντα χρόνο ή που έλαβαν πρόσφατα.

Για τη ΘΟΥ με χορήγηση μόνο οιστρογόνων, οι εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου (RR) από μια εκ νέου ανάλυση των αρχικών δεδομένων από 51 επιδημιολογικές μελέτες (στις οποίες >80% από τα άτομα που χρησιμοποίησαν ΘΟΥ έλαβαν ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνα) και από την επιδημιολογική μελέτη MWS είναι παρόμοιες με RR 1,35 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,21 – 1,49) και 1,30 (95% Διάστημα εμπιστοσύνης 1,21 – 1,40), αντιστοίχως.

Για τη ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνου με προγεσταγόνο σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες αναφέρθηκε αυξημένος συνολικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με χορήγηση μόνο οιστρογόνων.

Στην MWS αναφέρθηκε ότι, σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ ΘΟΥ, η χρήση ΘΟΥ με συνδυασμό διαφόρων τύπων οιστρογόνου- προγεσταγόνου συσχετιζόταν με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (RR = 2,00, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,88 – 2,12) από την χρήση μόνο οιστρογόνων (RR = 1,30, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,21 – 1,40) ή την χρήση τιμπολόνης (RR = 1,45, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,25 – 1,68).

Στη μελέτη WHI αναφέρθηκε εκτίμηση κινδύνου 1,24 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,01 – 1,54) μετά από 5,6 χρόνια χρήσης ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνου-προγεσταγόνου (CEE + MPA) σε όλες τις γυναίκες που την έλαβαν έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Οι απόλυτοι κίνδυνοι που υπολογίστηκαν από τις μελέτες MWS και WHI παρουσιάζονται παρακάτω:

Στην μελέτη MWS εκτιμήθηκε με βάση τη γνωστή μέση επίπτωση καρκίνου του μαστού στις αναπτυγμένες χώρες, ότι:

- Περίπου σε 32 στις 1000 γυναίκες που δε χρησιμοποιούσαν ΘΟΥ αναμένεται να διαγνωσθεί καρκίνος του μαστού μεταξύ της ηλικίας των 50 και 64 ετών.
- Για κάθε 1000 γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ στον παρόντα χρόνο ή που χρησιμοποίησαν πρόσφατα, ο αριθμός των επιπλέον περιστατικών κατά τη διάρκεια της αντίστοιχης περιόδου θα είναι:
- Για γυναίκες που χρησιμοποιούσαν θεραπεία υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνα
 - Από 0 έως 3 (βέλτιστη εκτίμηση = 1,5) για 5ετή χρήση
 - Από 3 έως 7 (βέλτιστη εκτίμηση = 5) για 10ετή χρήση
- Για γυναίκες που χρησιμοποίησαν ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνων και προγεσταγόνων,

- Από 5 έως 7 (βέλτιστη εκτίμηση = 6) για 5ετή χρήση
- Από 18 έως 20 (βέλτιστη εκτίμηση = 19) για 10ετή χρήση.

Στη μελέτη WHI εκτιμήθηκε ότι μετά από 5,6 χρόνια παρακολούθησης γυναικών ηλικίας από 50 έως 79 ετών, θα παρουσιαστούν 8 επιπλέον περιστατικά διηθητικού καρκίνου του μαστού τα οποία θεωρείται ότι οφείλονται σε ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων (CEE + MPA) ανά 10.000 χρόνια γυναικών

Σύμφωνα με υπολογισμούς από τα δεδομένα της μελέτης, εκτιμάται ότι:

- Για 1000 γυναίκες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αναμένεται να διαγνωσθούν περίπου 16 περιστατικά διηθητικού καρκίνου του μαστού σε 5 χρόνια.
- Για 1000 γυναίκες που χρησιμοποίησαν ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνων και προγεσταγόνων, (CEE + MPA), ο αριθμός επιπλέον περιστατικών θα είναι από 0 έως 9 (βέλτιστη εκτίμηση = 4) για 5ετή χρήση.

Ο αριθμός των επιπλέον περιστατικών καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ είναι γενικά παρόμοιος για γυναίκες που ξεκινούν ΘΟΥ ανεξάρτητα από την ηλικία έναρξης της χρήσης (μεταξύ της ηλικίας των 45και των 65 ετών (βλ. κεφάλαιο 4.4).»

Καρκίνος του ενδομητρίου

Σε γυναίκες με ακέραια μήτρα, ο κίνδυνος για υπερπλασία του ενδομητρίου και καρκίνο του ενδομητρίου αυξάνει όσο παρατείνεται η χρήση ορμονοθεραπείας μόνο με οιστρογόνα.

Σύμφωνα με τα δεδομένα επιδημιολογικών μελετών, η βέλτιστη εκτίμηση του κινδύνου είναι ότι σε 5 για κάθε 1000 γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν ΘΟΥ , αναμένεται ότι θα διαγνωσθεί καρκίνος του ενδομητρίου μεταξύ των 50 και 65 ετών. Ανάλογα με τη διάρκεια της θεραπείας και της δόσης του οιστρογόνων η αναφερόμενη αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του ενδομητρίου σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονοθεραπεία με χορήγηση μόνο οιστρογόνων είναι από 2 έως 12 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ ΘΟΥ. Με την προσθήκη προγεσταγόνου σε μονοθεραπεία οιστρογόνων μειώνεται σημαντικά ο αυξημένος αυτός κίνδυνος.

Έχουν αναφερθεί άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε σχέση με την θεραπεία οιστρογόνων/προγεσταγόνων:

- Οιστρογονοεξαρτώμενα καλοήθη και κακοήθη νεοπλασμάτα, π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου
- Η θρομβοεμβολική νόσος , δηλ. εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα των κάτω άκρων ή της πυέλου και πνευμονική εμβολή, είναι περισσότερο συνηθισμένη στις γυναίκες που λαμβάνουν ΘΟΥ από ότι σε αυτές που δεν λαμβάνουν Για επιπλέον πληροφορίες βλέπε τις παραγράφους 4.3 Αντενδείξεις και 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για τη χρήση.
- Έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Νόσος της χοληδόχου κύστης
- Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού: χλόασμα, πολύμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα και αγγειακή πορφύρα

- Πιθανή άνοια (βλ. κεφάλαιο 4.4)

4.9 Υπερδοσολογία

Λόγω του τρόπου χορήγησης, είναι απίθανο να συμβεί υπέρβαση της δοσολογίας της estradiol ή της norethisterone acetate. Αν εμφανιστούν σημεία υπέρβασης της δοσολογίας, το διαδερμικό έμπλαστρο Estalis 50/250 θα πρέπει να αφαιρείται. Οι επιδράσεις της υπερδοσολογίας των από του στόματος οιστρογόνων είναι ευαισθησία των μαστών, ναυτία, έμετος και/ή μητρορραγία. Υπερδοσολογία προγεσταγόνων μπορεί να οδηγήσει σε καταθλιπτική διάθεση, κόπωση, ακμή και δαυτριχισμό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία (Ουρογεννητικό σύστημα και γεννητικές ορμόνες).

Κώδικας ATC: G 03 FB05.

Το δραστικό συστατικό, estradiol hemidrate, μια συνθετική, η 17 β-οιστραδιόλη, είναι χημικά και βιολογικά όμοιο με την ενδογενή ανθρώπινη οιστραδιόλη. Υποκαθιστά την έλλειψη παραγωγής οιστρογόνων στις γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση και ανακουφίζει από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης. Τα οιστρογόνα προλαμβάνουν την οστική απώλεια που ακολουθεί την εμμηνόπαυση ή την ωθηκεκτομή.

Καθώς τα οιστρογόνα προάγουν την ανάπτυξη του ενδομητρίου, τα μη αντιρροπούμενα με προγεσταγόνο οιστρογόνα αυξάνουν τον κίνδυνο της υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκίνου. Η προσθήκη προγεσταγόνου ελαττώνει σημαντικά αλλά δεν εξαλείφει τον κίνδυνο υπερπλασίας του ενδομητρίου που προκαλείται από τα οιστρογόνα σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή.

Πληροφορίες από κλινικές μελέτες

Ανακούφιση των συμπτωμάτων από την έλλειψη οιστρογόνων και προφίλ εμμήνου ρύσεως επετεύχθη κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες θεραπείας. Μετά από 11 κύκλους θεραπείας με Estalis 50/250, τακτική αιμορραγία εκ διαφυγής επετεύχθη 64% των ασθενών. Ακανόνιστη αιμορραγία και/ή κηλίδες αίματος εμφάνισε το 28% και αμηνόρροια το 8%.

Πρόληψη της οστεοπόρωσης

Η ανεπάρκεια οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης συσχετίζεται με αυξημένο ρυθμό οστικής αναδιάπλασης και ελάττωση της οστικής μάζας. Η δράση των οιστρογόνων στην οστική πυκνότητα εξαρτάται από τη δόση. Η προστασία φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική για τόσο διάστημα όσο συνεχίζεται η θεραπεία. Μετά τη διακοπή της ΘΟΥ, η οστική μάζα μειώνεται με ρυθμό παρόμοιο με εκείνο των γυναικών που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία.

Από δεδομένα από την μελέτη WHI και από μετα- ανάλυση μελετών προκύπτει ότι η τρέχουσα χρήση ΘΟΥ με μονοθεραπεία οιστρογόνων ή με χορήγηση οιστρογόνων σε συνδυασμό με προγεσταγόνα που χορηγούνται σε υγιείς κυρίως γυναίκες – μειώνει τον κίνδυνο καταγμάτων στο ισχίο στη σπονδυλική στήλη και άλλων οστεοπορωτικών καταγμάτων. Η ΘΟΥ έχει επίσης τη δυνατότητα πρόληψης των καταγμάτων σε γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα και/ή εδραιωμένη οστεοπόρωση, αλλά τα σχετικά δεδομένα είναι περιορισμένα.

Μετά από θεραπεία 2 ετών με Estalis 50/250 η αύξηση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (BMD) ήταν 5.53% ±0.63%(μέση± SD). Το ποσοστό των γυναικών που διατήρησαν ή αύξησαν το BMD στην οσφυϊκή ζώνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 95%.

Το Estalis 50/250 είχε επίσης επίδραση στην οστική πυκνότητα του ισχίου. Η αύξηση μετά από 2 έτη ήταν 3.07%±0.64% (μέση ± SD) στον αυχένα του μηριαίου οστού και 3.12%± 0.46% (μέση ± SD) στο ισχίο συνολικά.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η διαδερμικά χορηγούμενη οιστραδιόλη παρακάμπτει το φαινόμενο πρώτης διόδου που παρατηρείται με τα από του στόματος χορηγούμενα παράγωγα οιστρογόνων.

- Οιστραδιόλη

Το διαδερμικό έμπλαστρο Estalis 50/250 επετυγχάνει επίπεδα οιστραδιόλης ορού και λόγους οιστρόνης προς οιστραδιόλη στο εύρος αυτών που παρατηρούνται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στην πρώιμη (estradiol > 40 pg/ml) προς την μεσοθηλακιδώδη φάση. Αυτά τα χαρακτηριστικά διατηρούνται για το σύνολο των 84 ως 96 ωρών εφαρμογής του εμπλάστρου. Οι πολλαπλές εφαρμογές του διαδερμικού εμπλάστρου είχαν σαν αποτέλεσμα μέσες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης ορού στην σταθεροποιημένη κατάσταση της τάξης των 50 pg/ml. Κατά το τέλος των περιόδων εφαρμογής, η μέση συγκέντρωση οιστραδιόλης του ορού ήταν αντίστοιχα 37 pg/ml.

- Οξική νορεθιστερόνη

Οι πολλαπλές εφαρμογές του διαδερμικού εμπλάστρου είχαν σαν αποτέλεσμα μέσες συγκεντρώσεις νορεθιστερόνης ορού σε σταθεροποιημένη κατάσταση, της τάξης των 840 pg/ml. Κατά το τέλος της περιόδου εφαρμογής η μέση συγκέντρωση νορεθιστερόνη του ορού ήταν 686 pg/ml.

Μεταβολισμός και απέκκριση

- Οιστραδιόλη

Η οιστραδιόλη έχει βραχύ χρόνο ημιζωής περίπου 2 ως 3 ωρών, και γι' αυτό παρατηρείται ταχεία ελάττωση των επιπέδων του ορού μετά την αφαίρεση του διαδερμικού εμπλάστρου. Μετά την αφαίρεση του διαδερμικού εμπλάστρου, οι συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης στον ορό επανέρχονται στα μετεμμηνοπαυσιακά επίπεδα (< 20 pg/ml) μέσα σε 4 - 8 ώρες.

- Νορεθιστερόνη

Η νορεθιστερόνη έχει αναφερθεί ότι έχει χρόνο ημίσειας ζωής της αποβολής περίπου 6 ως 8 ωρών. Μετά την αφαίρεση του διαδερμικού εμπλάστρου, οι συγκεντρώσεις της νορεθιστερόνης στον ορό ελαττώνονται γρήγορα και είναι μικρότερες από < 50 pg/ml μέσα σε 48 ώρες

Οι ελάχιστες διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων της οιστραδιόλης και της νορεθιστερόνης στον ορό δείχνουν σταθερή απόδοση σε όλο το διάστημα εφαρμογής. Δεν υπάρχει άθροιση της οιστραδιόλης ή της νορεθιστερόνης στην κυκλοφορία μετά από πολλαπλές εφαρμογές.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η οξεία τοξικότητα των οιστρογόνων είναι χαμηλή. Λόγω του ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές τόσο μεταξύ ζωικών ειδών όσο και μεταξύ ανθρώπων και ζώων τα προκλινικά δεδομένα έχουν μειωμένη προγνωστική αξία για την εφαρμογή των οιστρογόνων στους ανθρώπους.

Σε πειραματόζωα η οιστραδιόλη ή η βαλεριανική οιστραδιόλη επέδειξε εμβρυοτοξική δράση ακόμα και σχετικά χαμηλές δόσεις. Παρατηρήθηκαν επίσης δυσπλασίες της ουρογεννητικής οδού και θηλεοποίηση των αρσενικών εμβρύων.

Η νορεθιστερόνη, όπως και τα άλλα προγεσταγόνα, προκάλεσε αρρενοποίηση των θηλέων εμβρύων σε αρουραίους και πιθήκους. Μετά από υψηλότερες δόσεις νορεθιστερόνης παρατηρήθηκε εμβρυοτοξική δράση.

Προκλινικά δεδομένα που βασίστηκαν σε συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονιδοτοξικότητα και δυναμικού καρκινογένεσης, δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερους κινδύνους για τον άνθρωπο εκτός από αυτούς που έχουν ήδη αναφερθεί σε άλλες παραγράφους της Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του προϊόντος

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Silicone και acrylic adhesives, povidone, oleic acid και dipropylene glycol.

Backing film: polyester film laminate.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Ο χρόνος ζωής είναι 30 μήνες: 24 μήνες υπό ψύξη (2 έως 8°C) και επιπλέον 6 μήνες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μέχρι και 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μην καταψύχεται. Να φυλάσσεται μεταξύ 2° και 8°C κατά την αποθήκευση και μεταφορά και από το φαρμακείο έως ότου δοθεί στον ασθενή. Κατόπιν, το Estalis 50/250 μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μέχρι και 25°C για μέγιστο χρονικό διάστημα 6 μηνών. Μη φυλάσσεται τα διαδερμικά έμπλαστρα χωρίς το περίβλημά τους.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα διαδερμικά έμπλαστρα Estalis 50/250 είναι συσκευασμένα το καθένα ξεχωριστά σε θερμοκολλητικά σφραγισμένους φακελλίσκους χαρτιού/πολυαιθυλενίου.

Το κάθε κουτί Estalis 50/250 περιέχει 2, 8 ή 24 στρογγυλά διαδερμικά έμπλαστρα των 0.51mg estradiol (ως estradiol hemihydrate) και 4.80 mg norethisterone acetate.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Το διαδερμικό έμπλαστρο Estalis 50/250 θα πρέπει να τοποθετείται στο κοιλιακό τοίχωμα. **Δεν πρέπει ποτέ να εφαρμόζεται πάνω ή κοντά στον μαστό.** Η εφαρμογή του Estalis 50/250 πρέπει να γίνεται με προσοχή. Θα πρέπει να τοποθετείται σε μια καθαρή, στεγνή περιοχή του κοιλιακού τοιχώματος που να μην είναι ερεθισμένη, με εκδορές ή λιπαρή (δηλ. δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με καμμία ενυδατική κρέμα, λοσιόν ή έλαιο).

Θα πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή στο ύψος της μέσης, δεδομένου ότι τα στενά ρούχα μπορεί να ξεκολλήσουν το σύστημα. Τα σημεία εφαρμογής θα πρέπει να εναλλάσσονται, επιτρέποντας τη μεσολάβηση τουλάχιστον μιας εβδομάδας μεταξύ δυο εφαρμογών στο ίδιο σημείο.

Αφού ανοίξετε το φακελλίσκο, αφαιρέστε το μισό από το προστατευτικό κάλυμα, φροντίζοντας να μην αγγίξετε με τα δάκτυλά σας την επιφάνεια του διαδερμικού έμπλαστρου που κολλάει. Εφαρμόστε το διαδερμικό έμπλαστρο στο δέρμα αμέσως. Αφαιρέστε το δεύτερο μισό του προστατευτικού καλύματος και πιέστε το διαδερμικό έμπλαστρο σταθερά πάνω στο δέρμα με την παλάμη του χεριού σας τουλάχιστον για 10 δευτερόλεπτα, ισιώνοντας προσεκτικά τις άκρες. Χρειάζεται προσοχή στο μπάνιο ή σε άλλες δραστηριότητες για να μην ξεκολλήσει το διαδερμικό έμπλαστρο.

Αν το διαδερμικό έμπλαστρο πέσει (μετά από έντονη άσκηση, υπερβολική εφίδρωση ή τριβή από στενά ρούχα), το ίδιο διαδερμικό έμπλαστρο μπορεί να εφαρμοστεί σε άλλη περιοχή. Θα πρέπει στην συνέχεια να ακολουθηθεί η αρχική θεραπεία δηλ. το διαδερμικό έμπλαστρο να αλλάξει τις ίδιες ημέρες όπως και πριν. Από την στιγμή που θα τοποθετηθεί, το διαδερμικό έμπλαστρο δεν θα πρέπει να εκτίθεται στον ήλιο για παρατεταμένο χρονικό διάστημα.

Αν παραμείνει κόλλα μετά την αφαίρεση του διαδερμικού έμπλαστρου, η επιδερμίδα θα πρέπει να τρίβεται ελαφρά με μια ελαιώδη κρέμα ή λοσιόν.

Αφού χρησιμοποιηθεί, το διαδερμικό έμπλαστρο Estalis 50/250 πρέπει να διπλώνεται (οι επιφάνειες που κολλούν να πιέζονται μεταξύ τους) και να απορρίπτεται.

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

Novartis (Hellas) A.E.B.E., 12 χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών Λαμίας Νο 1 14451 Μεταμόρφωση Αττικής

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ