

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СИСТЕН 50 микрограма/24 часа, трансдермални пластири

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки трансдермален пластир съдържа 3,10 mg естрадиол (*estradiol*) под формата на 3,2 mg естрадиол хемихидрат (*estradiol hemihydrate*).

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Трансдермален пластир.

СИСТЕН 50 е прозрачна, самозалепваща се система за трансдермално освобождаване (TDS), с квадратна форма трансдермален пластир с дебелина приблизително 0,1 мм, за приложение върху кожната повърхност.

СИСТЕН 50 има площ с повърхност 16 cm² и съдържа 3,2 mg естрадиол хемихидрат, съответстващ на освобождаване на 50 микрограма естрадиол за 24 часа. Външната страна на опорния филм е маркирана с CE 50 в центъра на долния ръб.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хормонозаместителна терапия при симптоми на естрогенен дефицит при постменопаузални жени.

Превенция на остеопороза при постменопаузални жени с висок риск от бъдещи фрактури, които са нетолерантни или контраиндицирани към други лекарствени продукти одобрени за превенция на остеопороза.

Данните за употребата на СИСТЕН 50 при пациентки в напреднала възраст (над 65-годишна възраст) са ограничени.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

СИСТЕН 50 е пластир за хормонозаместителна терапия, съдържащ само естроген, който трябва да се прилага върху кожата два пъти седмично. Всеки използван пластир се отстранява след 3 до 4 дни и се слага нов пластир. СИСТЕН 50 може да се използва в терапевтичен цикъл от 3 седмици, последван от период на почивка за седем дни. По време на този период може да се появи кървене от влагалището.

За начало на терапията и продължаване на лечението на постменопаузални симптоми трябва да се използва най-ниската ефективна доза и с най-кратка продължителност. (вж. точка 4.4)

Лечение при симптоми на естрогенен дефицит

Превенция на остеопороза при постменопауза

ПОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4530, 25.03.09
Одобрено:	31/10.02.09



Лечението трябва да започне със СИСТЕН 50 (освобождаващ 50 микрограма естрадиол/24 часа). Ако е необходимо след първия месец, дозата може да се коригира според нуждите, в зависимост от признаците на прекомерно естрогенизиране (например напрежение в гърдите) или липса на ефективност. За поддържащо лечение трябва да се използва най-ниската ефективна доза; максимална доза от 100 микрограма естрадиол за 24 часа не трябва да бъде превишавана.

Употреба на прогестерон

При всяка жена с интактна матка се препоръчва допълнително лечение с подходящ прогестинов продукт за предпазване от странични ендометриални ефекти, например хиперплазия и рак. Режимът на прием може да бъде цикличен или последователен. Препоръчват се само прогестини одобрени за допълнение към лечението с естрогени, които се прибавят за поне 12-14 дни всеки месец от 28 дневния цикъл.

Освен ако не е съществувала предишна диагноза ендометриоза, не е препоръчително да се добавя прогестаген при хистеректомирани жени.

Указание за започване на терапията

Жени в постменопауза, които не са на хормонзаместителна терапия, могат да започнат прилагането на СИСТЕН 50 по всяко време.

Жени в перименопауза, които все още имат редовен менструален цикъл и не са на хормонзаместителна терапия, трябва да започнат СИСТЕН 50 в рамките на 5 дни от началото на кървене.

Жени в перименопауза с нередовен менструален цикъл, при които бременност е изключена, могат да започнат СИСТЕН 50 по всяко време.

Преминаване от друга хормонзаместителна терапия (ХЗТ)

Преминаването от друга хормонзаместителна терапия с естроген при постменопаузални жени към СИСТЕН 50 може да стане по всяко време.

Жени на непрекъснат комбиниран режим, желаещи да се прехвърлят от друг естроген на СИСТЕН 50, могат да го направят по всяко време.

Жени на цикличен или непрекъснат продължителен режим, желаещи да се прехвърлят от продължителна комбинирана ХЗТ на СИСТЕН 50, могат да го направят в края на цикъла на текущата терапия или след 7 дневен свободен от хормони интервал.

Деца

СИСТЕН 50 е противопоказан при деца.

Пациенти в старческа възраст

Данните за употребата на СИСТЕН 50 при пациентки в старческа възраст (над 65-годишна възраст) са ограничени.

Приложение

СИСТЕН 50 трябва да се приложи върху чиста, суха, здрава, интактна област на кожата на тялото под талията. Кремове, лосиони или пудри могат да повлияят адхезивните свойства на пластира. Пластирът не трябва да се прилага на или в близост до гърдите. Областта на приложение трябва да се променя с интервал поне от една седмица между апликациите на определено място. Избраната област на кожата не трябва да бъде увредена или възпалена. Линията на талията не трябва да се използва, поради ексцесивното триене, което може да възникне върху пластира.

СИСТЕН 50 трябва да се приложи върху кожата веднага след отваряне на пликчето. Трябва да се отстрани една част от защитното фолио. Прилагането на залепващата се част към мястото на



приложение се осъществява от ръба към средата на пластира, при което се избягва образуването на гънки по пластира. Втората част от защитното фолио трябва сега да бъде отстранена и токущо освободената прилепваща част да бъде приложена. Образуването на гънки трябва отново да бъде избегнато като с дланта на ръката пластирът се притиска към кожата като така той достига кожната температура, посредством което прилепващият ефект е оптимизиран.

Пациентът трябва да избягва контакт между пръстите и прилепващата част на пластира по време на приложението.

В случай, че пластирът падне, веднага трябва да се сложи нов пластир. Денят на смяна на пластирите трябва да бъде установен и поддържан във времето. Не е необходимо пластирът да се отстранява по време на къпане. В случай, че пластирът падне по време на къпане, пациентката трябва да изчака с подмяната на пластира, тъй като, предизвиканата от топлата вода вазодилатация може да доведе до повишена абсорбция. При отлепване на пластира при други обстоятелства, той трябва да се подмени незабавно. Препоръчително е той да бъде отстраняван преди сауна и нов пластир да бъде приложен веднага след това.

За отстраняване на пластира единият му ръб се обелва и се издърпва нагоре внимателно от кожата (вж. точка 6.6).

Някои частици от адхезионния слой, които остават на кожата след премахването на пластира могат да бъдат отстранени посредством измиване със сапун или изтриване с пръсти.

Пропуснатата доза

В случай, че пластирът е забравен, трябва да се смени колкото е възможно по-скоро и след това трябва да се спазват първоначалните дни за смяна на пластира. В случай, че е вече време за следващия пластир, пациентът трябва да не прилага изобщо пропуснатия пластир и да премине към обичайния режим на смяна на пластира. Прилага се само един пластир.

Съществува повишена вероятност от пробивно кръвотечение и зацапване, когато пластира не е сменен навреме.

Път на въвеждане

Трансдермално приложение

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Злокачествени тумори на гърдата (известни, подозирани или с анамнеза за такива състояния)
- Известни или подозирани естроген-зависими злокачествени тумори (напр. Рак на ендометриума)
- Недиагностицирано вагинално кървене
- Нелекувана ендометриална хиперплазия
- Бременност и кърмене
- Активно чернодробно заболяване или с анамнеза за чернодробно заболяване до възстановяване на чернодробните показатели до нормалните им стойности
- Порфирия
- Предишен идиопатичен или настоящ венозен тромбемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен тромбемболизъм)
- Активен или скорошен артериален тромбемболизъм (напр. Angina pectoris, инфаркт на миокарда)
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества



Допълнителната терапия с прогестаген за най-малко 10-12 дни на цикъл при нехистеректомирани жени, значително намалява този риск. Режим с такава последователност естроген/естроген + прогестаген резултира в циклично кървотечение при болшинството от жените. През първите месеци от лечението може да възникнат интерменструални кървотечения или зацапвания. Ако интерменструалните кървотечения или зацапвания се появят по време на терапия или продължат след като лечението е било прекратено, причината за това трябва да бъде изследвана, като това може да включи ендометриална биопсия, за да се изключи ендометриална злокачественост.

Непротивопоставена с прогестин естрогенова стимулация може да доведе до премалигнени или малигнени трансформации в остатъчни огнища на ендометриоза. Поради това, добавянето на прогестаген към естроген заместителната терапия трябва да се съобрази при жени, преживели хистеректомия поради ендометриоза, особено, ако е известно, че има остатъчна ендометриоза.

При перорални дози естрадиол над 2 mg, конюгирани естрогени над 1,25 mg и при приложение на трансдермални пластири с над 50 микрограма/ден, безопасността на добавените прогестагени не е проучена.

Рак на гърдата

Рандомизирани плацебо-контролирани проучвания – Инициатива за здравето на жената – Women's Health Initiative study (WHI) и епидемиологични изследвания, включително проучването "The Million Women Study" (MWS), съобщават за увеличен риск от рак на гърдата при жени, приемащи естрогени или естроген/прогестаген комбинации като хормонозаместителна терапия за няколко години (вж. точка 4.8).

За всички видове хормонозаместителна терапия повишен риск се наблюдава при употреба за период от няколко години и се повишава с продължителността на употреба, като този риск намалява и се връща за няколко години (най-често 5) до изходното си ниво след спиране на терапията.

В проучването "Million Women Study", релативният риск от рак на гърдата с конюгирани естрогени или естрадиол е бил по-висок, когато е бил добавен прогестаген, без значение дали е добавян последователно или продължително и без значение от типа на прогестагена. Няма доказателство за разлика в риска при различни пътища на приложение.

В проучването "Women's Health Initiative study", продължителната употреба на комбинирани конюгирани естроген и медроксипрогестерон ацетат (CEE) или естрадиол (E2) продукти е била свързана с рак на гърдата, който е бил с малко по-големи размери и по-често е метастазирал в локалните лимфни възли в сравнение с плацебо групата.

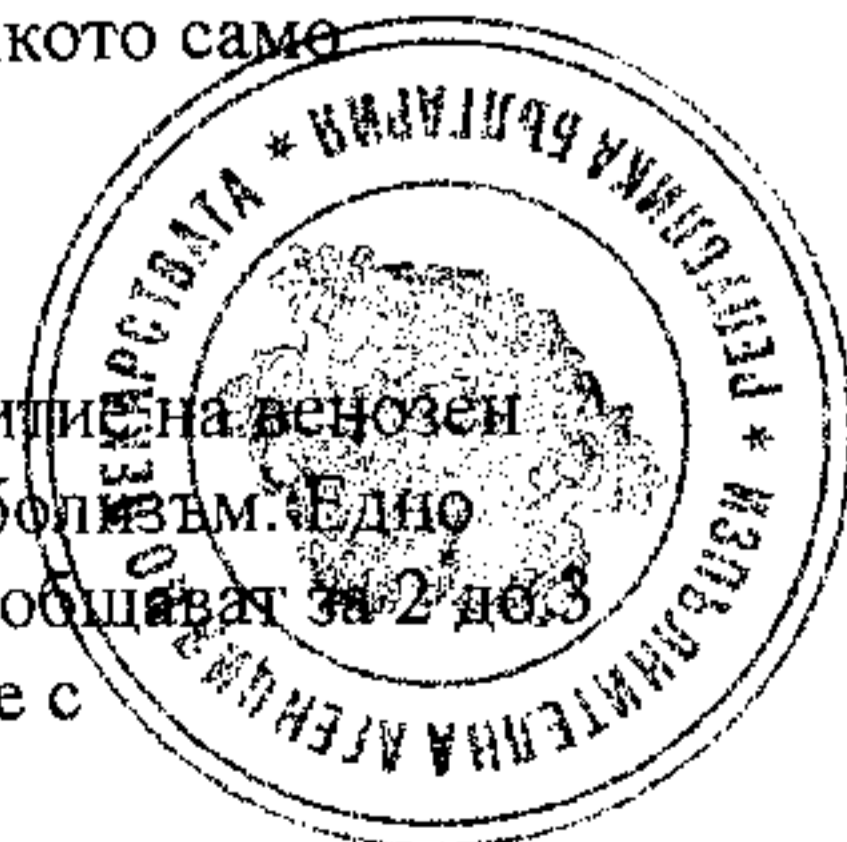
Хормонозаместителна терапия, особено естроген-прогестаген комбинираното лечение повишава плътността на мамографските образи, което може неблагоприятно да повлияе радиологичната детекция на рак на гърдата.

Рак на яйчниците

Дългосрочното приложение (най-малко 5-10 години) само на естрогенови хормонозаместителни продукти при хистеректомирани жени е свързано с повишения риск от рак на яйчниците в няколко епидемиологични проучвания. Несигурно е доколко дългосрочното приложение на комбинирана хормонозаместителна терапия допринася за различен риск, отколкото само естроген-продуктите.

Венозен тромбоемболизъм

Хормонозаместителната терапия е свързана с по-висок релативен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм, т.е. тромбози на дълбоките вени или белодробен тромбоемболизъм. Едно рандомизирано контролирано проучване и епидемиологичните изследвания съобщават за 2 до 3 пъти по-висок риск за използващите хормонозаместителна терапия в сравнение с



неизползващите. При неполучаващите хормонозаместителна терапия изчисленият брой на случаите с венозен тромбоемболизъм за период от 5 години възлиза на 3/1000 жени на възраст 50-59 години и 8/1000 жени на възраст 60-69 години.

Изчислено е, че при здрави жени, които използват хормонозаместителна терапия за пет години броят на допълнителните случаи на венозен тромбоемболизъм за период над пет години е между 2 и 6 (най-често оценен на 4) на 1000 жени на възраст между 50 и 59 години и между 5 и 15 (най-често оценен на 9) на 1000 жени на възраст между 60 и 69 години. Появата на подобни събития е по-характерна за първата година от хормонозаместителната терапия, отколкото по-късно.

Основните рискови фактори за венозен тромбоемболизъм включват лична или фамилна анамнеза, тежко затлъстяване ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) и системен лупус еритематодес (SLE). Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени във венозния тромбоемболизъм.

Пациентки с история на тромбоемболизъм или известни тромботични състояния са изложени на повишен риск от венозен тромбоемболизъм. Хормонозаместителната терапия допълнително може да повиши този риск. Персонална или фамилна анамнеза за повтарящи се венозен тромбоемболизъм или спонтанни аборти трябва да бъдат изследвани с оглед да се изключи тромботична предиспозиция. Докато бъде направена цялостна оценка на тромбофиличните фактори или докато бъде започнато антикоагулантното лечение, употребата на хормонозаместителна терапия при такива пациентки трябва да се счита за контраиндицирана.

Жените, които са на антикоагулантна терапия изискват внимателна преценка на съотношението риск/полза от употребата на хормонозаместителна терапия.

Рискът от венозен тромбоемболизъм може да бъде временно увеличен при продължителна имобилизация, голяма травма или голяма хирургична интервенция като при всички постоперативни пациентки голямо внимание трябва да бъде обръщано на профилактичните мерки за избягване на венозния тромбоемболизъм, последващ хирургичните интервенции.

Когато продължителната имобилизация се осъществява в съответствие с последваща елективна хирургия, в частност коремна или ортопедична хирургия на долните крайници, временното спиране на хормонозаместителната терапия 4 до 6 седмици по-рано, ако това е възможно, се счита за подходящо. Лечението не трябва да се възобновява преди пациентката да бъде напълно мобилизирана.

Ако венозен тромбоемболизъм се развие след началото на терапията, приемането на СИСТЕН 50 трябва да се преустанови. Пациентките трябва да са информирани, че веднага трябва да се свържат с техните лекари при установяване на възможен тромбоемболичен симптом (например, болезнено подуване на крака, внезапна болка в гърдите, диспнея).

Заболяване на коронарните артерии

Няма доказателство от рандомизирани контролирани проучвания за кардио-васкуларната полза от продължителния комбиниран прием на конюгирани естрогени и медроксипрогестерон ацетат (МРА). Две клинични проучвания WHI (Инициатива за женското здраве) и HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) показват възможния повишен риск от кардио-васкуларни заболявания през първата година от приложението и липсата на цялостна полза. За други хормонозаместителни продукти има ограничена информация от рандомизирани контролни проучвания, които да определят изследваните ефекти върху кардио-васкуларната заболеваемост или смъртност при жени без доказателство за исхемична болест на сърцето. Въпреки това съществува тенденция, клоняща към увеличение на риска от сърдечни инциденти, наблюдаван при постменопаузални жени, приемащи трансдермални естрогени, с ангиографска доказана исхемична болест на сърцето.

Инсулт



Широко рандомизирано клинично проучване (Инициатива за женското здраве - WHI) открива вторично последствие - риск от исхемичен инсулт при здрави жени по време на продължителна терапия с комбинирани конюгирани естрогени и МРА. За жени, които не използват хормонозаместителна терапия е установен брой на случаите с инсулт, възникнали за период от 5 години 3 на 1000 на възраст 50-59 години и 11 на 1000 на възраст 60-69 години. Установено е, че при жени, използващи конюгирани естрогени с МРА за 5 години броят на допълнителните случаи е между 0 и 3 (средно оценен брой 1) на 1000 пациентки на възраст 50-59 години и между 1 и 9 (средно оценен на 4) на 1000 на възраст 60-69 години. Не е установено дали повишеният риск обхваща други хормонозаместителни продукти.

Други състояния

Естрогените могат да предизвикат задръжка на течности и поради това пациенти със сърдечна или бъбречна дисфункция трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност трябва да бъдат надлюдавани внимателно, поради очаквано повишаване на нивата на активните циркулиращите инградиенти в плазмата.

Жени с анамнеза за хипертриглицеридемия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на естроген-заместителната терапия (хормонозаместителната терапия), тъй като са съобщени редки случаи на значително повишаване на плазмените триглицериди, довело до панкреатит, при жени приемащи естроген-заместителна терапия.

Естрогените повишават тироид-свързващия глобулин, водещо до повишаване на циркулиращия общ тироиден хормон, установено посредством маркиран с йод протеин, нивата на Т4 (установено посредством колона или чрез радио-имунологично изследване) или нивата на Т3 (посредством радиоимунологично изследване). Т3 нивото е понижено, отразявайки повишеното ниво на тироид-свързващия глобулин. Концентрациите на свободния Т4 и Т3 са непроменени. Други свързващи протеини могат да бъдат повишени в серума, напр. кортикоид-свързващия глобулин, свързващия половите хормони глобулин, водещо до повишена циркуляция на кортикостероиди и съответно на полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активни хормони са непроменени. Други плазмени протеини могат да бъдат повишени (ангиотензиноген/ренин субстрат, α_2 -макроглобулин, церулоплазмин).

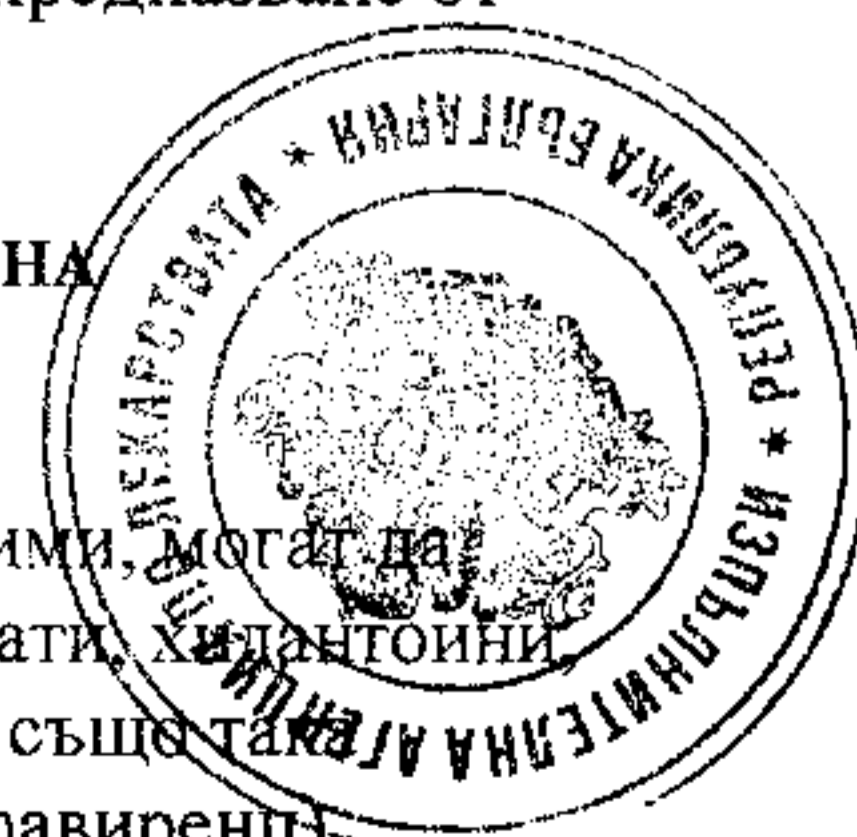
Препоръчва се съответно мониториране при пациентки с мигрена или тежко главоболие, хипертония, сърдечно увреждане, системен лупус еритематозес, епилепсия, захарен диабет, нарушения или увреждане на чернодробната или бъбречната функция, ендометриоза, лейомиома, мастопатия, фамилна анамнеза за рак на гърдата или анамнеза за холестатична жълтеница.

Няма убедителни доказателства за подобряване на когнитивните функции. Съществуват някои доказателства от проучването "Women's Health Initiative study" за повишен риск от възможна деменция при жени които започват употреба на комбинирани СЕЕ (комбинирани, конюгирани естроген и медроксипрогестерон ацетат) и МРА след 65 години. Не е известно дали тези наблюдения се отнасят за по-млади менопаузални жени или за други хормонозаместителни продукти.

СИСТЕН 50 не може да се използва за контрацепция. Жени с детероден потенциал, следва да бъдат посъветвани да употребяват нехормонални контрацептивни средства за предпазване от бременност.

4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарства, които индуцират активността на чернодробните микрозомални ензими, могат да променят метаболизма на естрогена. Примери за такива лекарства са барбитурати, хидантоини, карбамазепин, мепробамат, фенилбутазон, рифампицин, рифабутин, бозентан, също така нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. невирапин, и ефавиренц).



Ритонавир и нелфинавир, въпреки че са известни като силни инхибитори на цитохром Р450 изоензимите, в противоположност показват индуциращи свойства, когато се прилагат съпътстващо със стероидни хормони. Лекарственият метаболизъм може да бъде повлиян от билковите препарати на St. John's (*Hypericum perforatum*), които индуцират някои цитохром Р450 изоензими в черния дроб (например, СУР 3А4), също и Р-гликопротеини. Индукцията на Р450 изоензимите може да редуцира концентрациите на естрогенната компонента на СИСТЕН 50, което е възможно да доведе до понижаване на терапевтичните му ефекти и ненавременно кървене.

Тъй като трансдермално приложените медикаменти избягват ефекта на първото преминаване през черния дроб, трансдермално приложените естрогени са вероятно по-слабо повлияни от ензимните индуктори, в сравнение с орално приложените естрогени.

Клинично, повишеният метаболизъм на естрогените и прогестагените може да доведе до отслабване на ефектите и промените в профила на маточното кървене.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Употребата на СИСТЕН 50 по време на бременност и кърмене е противопоказана.

При бременност възникнала по време на приложение на СИСТЕН 50, хормонозаместителната терапия трябва незабавно да се преустанови.

Няма клинични данни при застрашена бременност.

Проучвания при животни не са показали токсичност върху репродуктивните органи.

Епидемиологичните проучвания до момента относно непреднамерено излагане на естрогенно действие по време на бременност, не съобщават за тяхно тератогенно действие или за фетотоксични ефекти.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Няма проучвания за ефекта върху способността за шофиране и работа с машини.

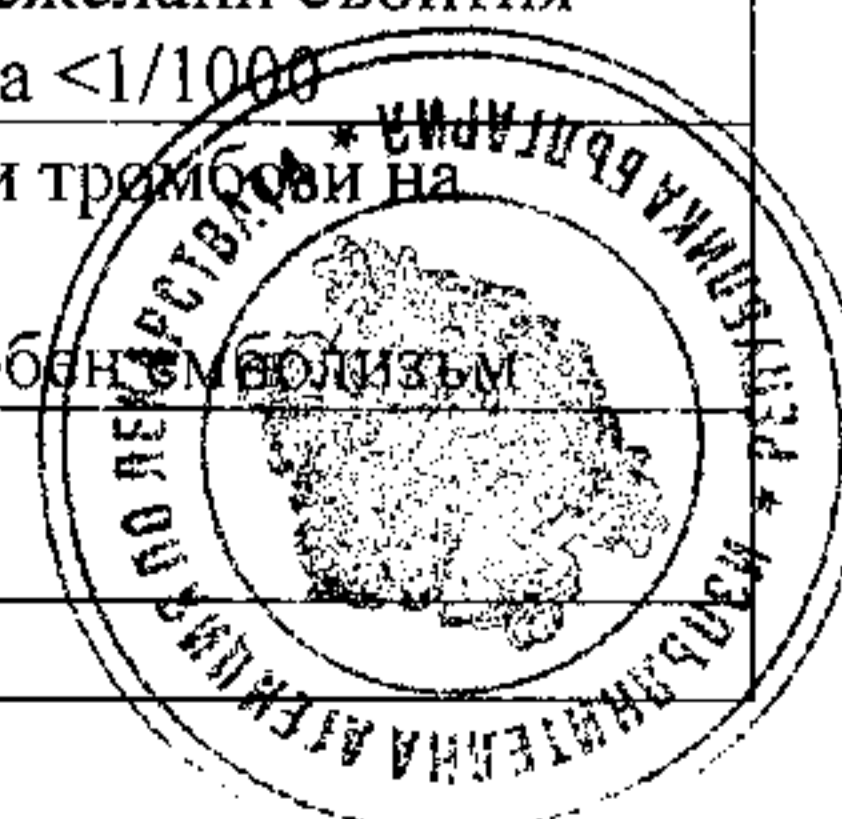
4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Информация относно нежеланите ефекти беше осигурена в две клинични проучвания, сравняващи СИСТЕН 100 и СИСТЕН 50 с плацебо. От 104 жени във всяка група, едната половина (с интактна матка) е проследявана за три месеца, а другата половина (хистеректомирани) е проследявана за 24 месеца. От жените, лекувани със СИСТЕН 50, 21% съобщават поне за едно нежелано събитие, свързано с медикамента в продължение на 3-месечния период. В групата на хистеректомираните, в продължение на 24 месеца, 26% съобщават поне за едно, свързано с медикамента нежелано събитие. От жените, приемащи СИСТЕН 50, 18% от тези, проследени за 3 месеца и 29% от тези, проследени за 24 месеца съобщават поне за едно нежелано събитие, свързано с медикаменти. Болка в гърдите, съобщавана при 17% от жените, приемащи СИСТЕН 100 е било най-честото нежелано събитие.

Други странични ефекти съобщавани в клиничните проучвания с честота под 10% са изредени по-долу.

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на сериозността.

MedDRA-база данни на системно-органични класове	Чести нежелани събития с честота > 1/100, < 1/10	Редки нежелани събития с честота < 1/1000
Съдови нарушения		Дълбоки тромбози на вените, Белодробен емболизъм
Нарушения в метаболизма и храненето	Надаване на тегло	
Сърдечно-съдови	палпитации	



нарушения		
Гастро-интестинални нарушения	гадене	подуване
Нарушения по кожата и подкожните тъкани	обриви	
Нарушения в скелетно-мускулните, свързващите тъкани и костите	обща и локална болка	Схващане на краката
Нарушения в нервната система		замаяност
Нарушения в репродуктивните органи и бюста	Болки в гърдите, вагинална кандидоза, моточно кървене	
Общи и нарушения на мястото на прилагане	Зачервяване на мястото на прилагане, оток	

Чести нежелани събития (с честота > 1/100, < 1/10) съобщавани в тези клинични проучвания със СИСТЕН 50 са: рак на гърдата (виж по-долу), увеличаване на теглото, обрив, генерализирана и локална болка, генитална монолиаза, кръвотечение от матката, зачервяване и дразнене на мястото на приложение и оток.

Рядко (честота < 1/1000) в тези клинични проучвания е било съобщавано за тромбоемболизъм. Венозният тромбоемболизъм, т.е. дълбокият венозен тромбоемболизъм (на краката) или тазовият венозен тромбоемболизъм, както и белодробният тромбоемболизъм е по-често срещан при приемащите хормонозаместителна терапия, отколкото при неприемащите хормонозаместителна терапия пациентки (вж. точка 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Очаква се честотата на естроген зависимите нежелани събития (например болки в гърдите) да се повиши с нарастване на дозата на трансдермалната система с естрадиол.

Профилът на нежеланите лекарствени реакции, честотата и тежестта им при жени с интактна матка, лекувани с СИСТЕН 50 mg, заедно с прогестерон, варира според вида и дозата на прогестерона.

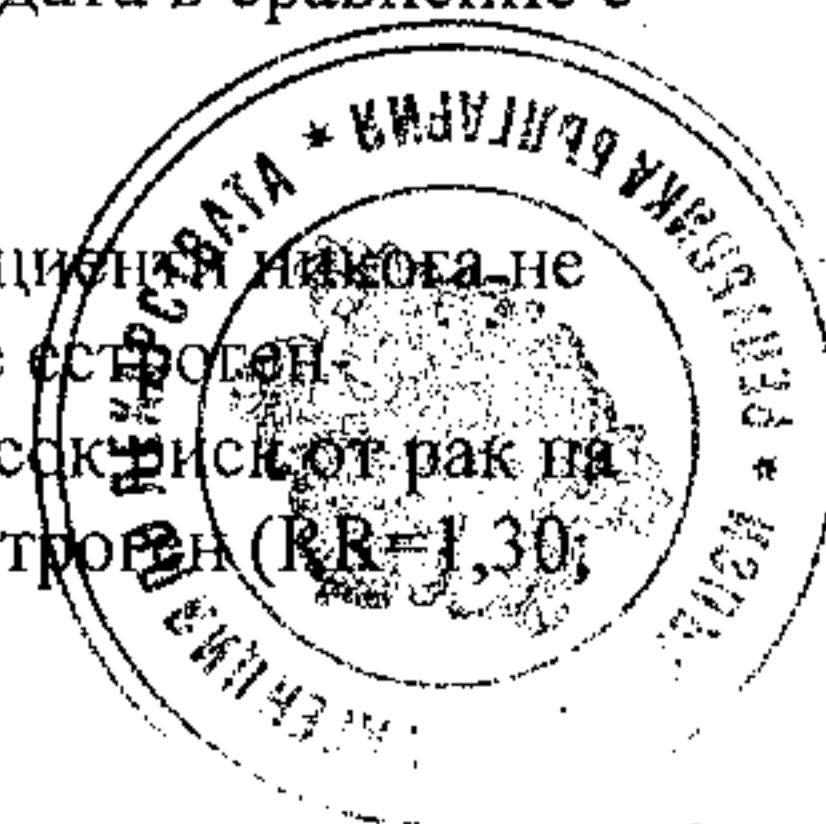
Рак на гърдата

Според доказателства от голям брой епидемиологични проучвания и едно рандомизирано плацебо-контролирано изследване - "Women's Health Initiative study", рискът от рак на гърдата се повишава с повишаване продължителността на употреба на хормонозаместителна терапия при пациенти понастоящем използващи или с анамнеза за употреба на хормонозаместителна терапия.

При хормонозаместителна терапия само с естроген, оценката на релативния риск (RR) при реанализ на първичните данни от 51 епидемиологични проучвания (при които над 80% от хормонозаместителната терапия е била само с естроген) и от епидемиологичното проучване "Million Women Study" са сходни - 1,35 (95% CI 1,21 - 1,49) и 1,30 (95% CI 1,21 - 1,40), съответно.

При комбинирана хормонозаместителна терапия - естроген + прогестаген, няколко епидемиологични проучвания съобщават за по-висок общ риск от рак на гърдата в сравнение с приложението само на естрогени.

Според резултатите от проучването "Million Women Study" в сравнение с пациентки, които не употребявали хормонозаместителна терапия, употребата на различни видове естроген-прогестаген комбинирана хормонозаместителна терапия е свързана с по-висок риск от рак на гърдата (RR = 2,00, 95% CI: 1,88 - 2,12), в сравнение с употребата само на естроген (RR = 1,30, 95% CI 1,21 - 1,40).



Според резултатите от проучването “Women’s Health Initiative study” оценката на риска след 5,6 години употреба на естроген-прогестаген комбинирана хормонозаместителна терапия е 1,24 (95% CI 1,01 – 1,54) при всички пациенти в сравнение с плацебо.

Абсолютният риск оценен според проучванията “Million Women Study” и “Women’s Health Initiative study” е представен по-долу:

Проучването “Million Women Study” оценява известната средна честота на случаите на рак на гърдата в развитите страни както следва:

- при жени неизползващи хормонозаместителна терапия, около 32 на всеки 1 000 жени се очаква да имат рак на гърдата, диагностициран във възрастта между 50 и 64 години.
- при 1 000 жени понастоящем използващи хормонозаместителна терапия, броят на допълнителните случаи за съответните периоди ще бъде:
- при жени използващи само естроген заместителна терапия
- между 0 и 3 (средно – 1.5) за 5 – годишен период на употреба
- между 3 и 7 (средно – 5) за 10 – годишен период на употреба
- при жени използващи естроген+прогестаген комбинирана хормонозаместителна терапия
- между 5 и 7 (средно – 6) за 5 – годишен период на употреба
- между 18 и 20 (средно – 19) за 10 – годишен период на употреба

Проучването “Women’s Health Initiative study”, оценява, че след период на проследяване от 5,6 години при жени на възраст между 50 и 79 години, допълнителни 8 случая на инвазивен рак на гърдата ще бъдат вследствие на естроген-прогестаген комбинирана хормонозаместителна терапия (CEE+MPA) на 10 000 жени годишно.

Резултатите въз основа на данни от проучването са:

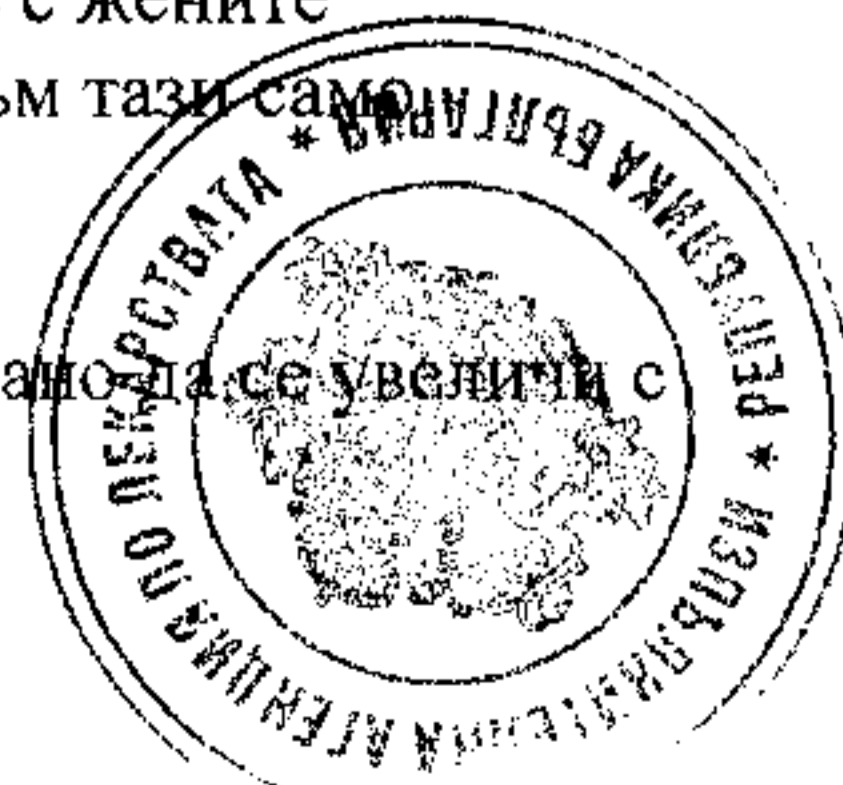
- при 1 000 жени в плацебо група
- ♦ около 16 случая на инвазивен рак на гърдата ще бъдат диагностицирани за период от 5 години
- при 1000 жени използващи естроген + прогестаген комбинирана хормонозаместителна терапия (CEE + MPA) броят на допълнителните случаи ще бъде между 0 и 9 (средно 4) за 5-годишен период на употреба.

Броят на допълнителните случаи на рак на гърдата при жени използващи хормонозаместителна терапия е принципно сходен независимо от възрастта (45 – 65 години), при която е започнала употребата на хормонозаместителна терапия (вж. точка 4.4).

Рак на ендометриума

При жени с интактна матка, рискът от ендометриална хиперплазия и ендометриален рак се повишава с увеличаване на продължителността на употреба на непротивопоставена с прогестини естрогенова терапия. Според данни от епидемиологични проучвания, средната оценка на риска при жени неизползващи хормонозаместителна терапия е 5 на всеки 1 000 жени да имат рак на ендометриума, диагностициран във възрастта между 50 и 65 години. В зависимост от продължителността на лечението и от дозата на естрогените, съобщеното повишаване на риска от рак на ендометриума при жени използващи непротивопоставена с прогестини естрогенова терапия, варира от 2 до 12 пъти повече в сравнение с жените неизползващи хормонозаместителна терапия. Добавянето на прогестаген към тази само естрогеновата терапия значително намалява повишения риск.

Честотата на естроген-свързаните нежелани събития (гърдна болка) е очаквано да се увеличи с увеличаване на дозата на естрадиол трансдермалните системи.



Профилът на нежелани събития, тяхната честота и тежест при жени с интактна матка, лекувани със СИСТЕН 25 и СИСТЕН 50 във връзка с прогестаген е очаквано да варира съобразно природата и дозата на прогестагена, използван съпътстващо със СИСТЕН.

Други нежелани събития са били съобщени във връзка с орално естроген/прогестерон заместително лечение:

- Естроген-зависими неоплазми (доброкачествени и злокачествени), ендометриален рак;
- Венозен тромбемболизъм, напр. венозен тромбемболизъм на дълбоките вени на долните крайници, тазовия венозен тромбемболизъм и белодробен тромбемболизъм, са по-чести при пациентки приемащи хормонозаместителна терапия, в сравнение с пациентки неизползващи хормонозаместителна терапия (вж. точка 4.3. Противопоказания и точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).
- Инфаркт на миокарда и удар;
- Галакторея;
- Агравация на епилепсията;
- Жлъчно-каменна болест и аденом на черния дроб;
- Кожни заболявания и заболявания на подкожната тъкан: хлоазма, еритема мултиформе, еритема нодозум, васкуларна пурпура, уртикария, ангиоедема.
- Възможна деменция (вж. точка 4.4.)

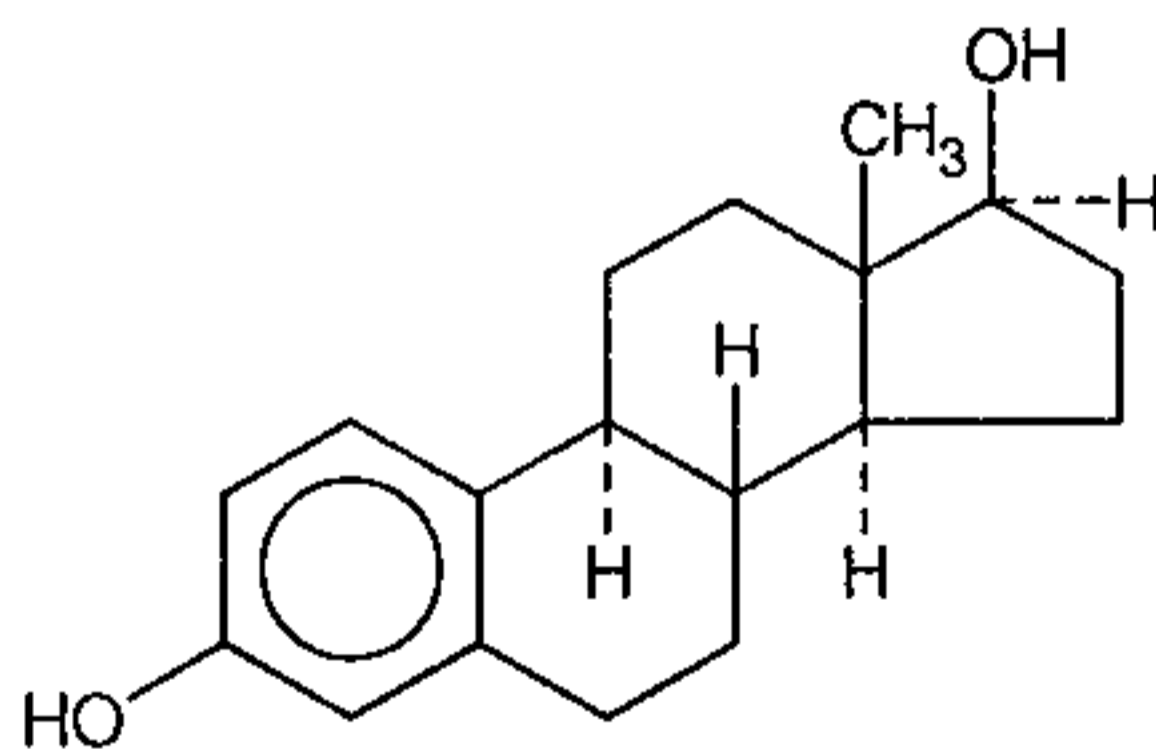
Ако възникнат подобни събития, приложението на СИСТЕН 50 трябва да се преустанови незабавно.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Симптомите на предозирание може да включват гръдна болка или чувствителност, гадене, интерменструално кървене, коремни спазми и/или подуване. Тези симптоми са обратими при отстраняване на пластира.

4. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

СИСТЕН 50 съдържа 17- β -естрадиол като активна съставка под формата на хемихидрат. Химически естрадиолът е естра-1,3,5(10)-триен-3,17 β -диол. Той има следната структурна формула:



Химичната формула на естрадиола е $C_{18}H_{24}O_2$, а молекулната му маса е 272.37.

Естрадиолът представлява бели или кремаво бели малки кристали или кристален прах. Той е практически неразтворим във вода и лесно разтворим в алкохол, ацетон и други органични разтворители.

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

ATC code: G03CA03



Естрадиол хемихидрат:

Активният инградиент, синтетичен 17- β естрадиол е химически и биологично идентичен с ендогенния човешки естрадиол. Той замества загубата на естрогеновата продукция при менопаузални жени и облекчава постменопаузалните симптоми. Естрогените предотвратяват загубата на костно вещество, възникваща след менопаузата или след оваректомия.

Естрадиолът се секретира в различна степен по време на менструалния цикъл. Ендометриумът е високо чувствителен към естрадиол, който регулира пролиферацията по време на фоликулната фаза на цикъла и заедно с прогестерона индуцира секреторни промени по време на лутеалната фаза. Около менопаузата секрецията на естрадиола става нередовна и накрая окончателно престава. Липсата на естрадиол се свързва със симптомите на менопаузата като вазомоторна нестабилност, нарушения на съня, депресивни настроения, вулво-вагинална и урогенитална атрофия и повишена загуба на костно вещество.

За разлика от пероралното приложение на естроген, при трансдермалното приложение стимулирането на протеиновата синтеза в черния дроб се избягва до голяма степен. Следователно няма ефект върху циркулиращите нива на рениновия субстрат, тироид-свързващия глобулин, глобулина, свързващ половите хормони и кортизол-свързващия глобулин. Факторите на кръвосъсирването също изглежда не се засягат.

Естроген-заместващата терапия ефективно компенсира изчерпването на ендогенния естроген при повечето жени в постменопауза. Доказано е, че трансдермалното приложение на естрадиол е ефективно при лечението на симптоми на менопауза, а в дози 50 μg дневно и по-високи – и за профилактика на загубата на костно вещество в постменопауза.

При жени в пост-менопауза СИСТЕН 50 увеличава нивата на естрадиола до нивата в ранната до средната фоликулна фаза с последващо значително намаление на горещите вълни, подобрене на индекса на Куррегман и благоприятни промени във вагиналната цитология.

В едно проспективно, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано клинично изпитване при жени в постменопауза с осем или повече умерени до тежки пристъпи на горещи вълни дневно, лечението със СИСТЕН 50 или СИСТЕН 100 е довело до значимо намаляване на умерените до тежки пристъпи, както и на общия брой пристъпи на горещи вълни в сравнение с плацебо. Лечението със СИСТЕН 100 е довело до намаление с 92% на честотата на общия брой пристъпи на горещи вълни, със СИСТЕН 50 – до намаление с 86%; отговорът на плацебо е бил 55%. Процентът на лицата без симптоми в седмица 9 до 12 на лечението е бил 38% и 37% съответно със СИСТЕН и 5% при лечението с плацебо.

Информация от клинични проучвания

Облекчение на менопаузалните симптоми се постига през първите няколко седмици от лечението със СИСТЕН 50.

Профилактика на остеопорозата

Дефицитът на естроген през менопаузата е свързан с повишен костен метаболизъм и загуба на костна маса. Ефектът на естрогените върху костната минерална плътност е дозозависим. Протективното действие е ефективно докато продължава терапията. След преустановяване на хормонозаместителната терапия загубата на костна маса е сходна на тази при жени неприемали хормонозаместителна терапия.

В контролирани изследвания при бели жени естроген-заместващата терапия е била свързана с намаляване на честотата на фрактурите на таза и китката на жените, при които лечението естроген е започнало няколко години след началото на менопаузата.

В едно проспективно, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано клинично изпитване при здрави жени в постменопауза лечението със СИСТЕН 50 или СИСТЕН 100 е довело до статистически значимо увеличение на плътността на костното минерално вещество на лумбалния отдел на гръбначния стълб, дисталната част на радиуса и таза. Средната промяна на



плътността на костното минерално вещество в лумбалния отдел на гръбначния стълб след две години лечение със СИСТЕН 50 е било плюс 6,2% в сравнение с плацебо и плюс 4,1% в сравнение с изходните стойности. Повторните оценки с помощта на вариационен анализ са показали статистически значими промени спрямо плацебо на месец 6 от лечението и след това. Средната промяна на плътността на костното минерално вещество със СИСТЕН 100 е била плюс 7,4% спрямо плацебо и 5,3% в сравнение с изходните стойности.

Доказателства от проучването “Women’s Health Initiative study” и метаанализи от проучвания показват, че употребата на хормонозаместителна терапия, самостоятелно или в комбинация с прогестаген – давани при преобладаващо здрави жени намалява риска от бедрени, вертебрални и други остеопоротични фрактури. Хормонозаместителната терапия също предотвратява фрактури при жени с ниска костна плътност и/или с установена остеопороза, но доказателствата за това са ограничени.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Естрадиолът се резорбира лесно в стомашно-чревния тракт и се метаболизира в голяма степен в чревната лигавица и черния дроб при първо преминаване през черния дроб. Трансдермалното доставяне на естрадиол е достатъчно, за да предизвика системен ефект.

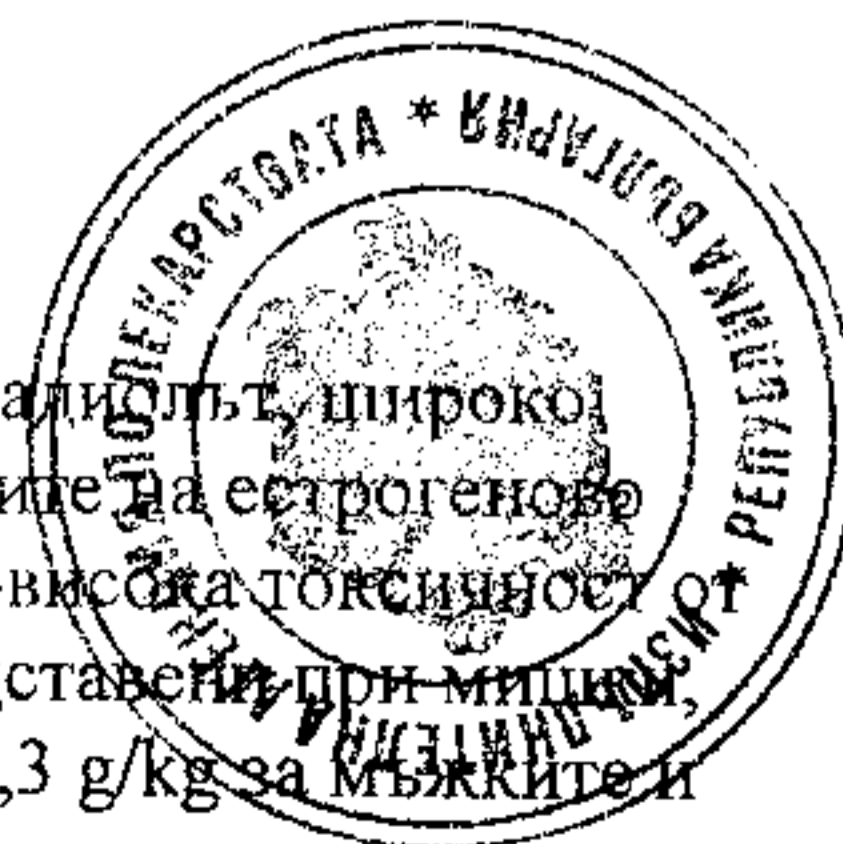
Естрадиолът се разпределя нашироко в телесните тъкани и се свързва с албумина (приблизително 60 – 65%) и със свързващия половите хормони глобулин (приблизително 35-45%) в серума. Серумните фракции, свързани с протеините, остават непроменени след трансдермално доставяне на естрадиола. Естрадиолът се елиминира бързо от системното кръвообращение. Времето на полуживот след интравенозно приложение е приблизително 1 час.

Естрадиолът се метаболизира предимно до фармакологично по-слабо активен естрон и неговите конюгати. Естрадиол, естрон и естрон сулфат взаимно се превръщат един в друг и се екскретират с урината като глюкурониди и сулфати. Кожата метаболизира естрадиола само в малка степен.

При едно дозо-пропорционално проучване на СИСТЕН 25, СИСТЕН 50, СИСТЕН 75 и СИСТЕН 100 при жени в постменопауза серумните концентрации на естрадиола са се повишили бързо в сравнение с нивото преди лечението от приблизително 3 пикограма/милилитър до средни концентрации над 20 пикограма/милилитър за четири часа след прилагането на TDS. Серумните концентрации на естрадиола, достигнати след приложение на СИСТЕН, са били право пропорционални на размера на TDS. Средни серумни концентрации на естрадиола от приблизително 23, 44, 71 и 101 пикограма/милилитър над изходните стойности са били поддържани по време на приложението на СИСТЕН 25, СИСТЕН 50, СИСТЕН 75 и СИСТЕН 100 съответно. Средното време на полуживот от серума на естрадиола е било 5 до 11 часа след отстраняване на TDS, което свидетелства за наличие на депо-ефект в кожата. По време на лечение средното съотношение на серумния естрадиол към концентрациите на естрона се е увеличило от $\leq 0,1$ преди лечението до съответно съотношение на средните концентрации от 0,61, 0,93, 1,10 и 1,30 поддържано по време на приложението на TDS. Серумните концентрации на естрадиола и естрона са се върнали бързо към нивата си преди лечението до 24 часа след отстраняването на TDS. В противоположност на оралните препарати, съотношението на естрадиола спрямо естрона при употреба на СИСТЕН е във физиологичната област под 2, сходно на това при постменопаузалните жени.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Естрадиолът е естествен хормон при хората и животните. Етинил естрадиолът, широко използван синтетичен естроген, е много сходен с естрадиола в периодите на естрогеново действие, но и с по-висока мощност и следователно с потенциално по-висока токсичност естрадиола. Остри токсични проучвания на етинил естрадиола са представени при мишки, плъхове и кучета. Стойностите на LD_{50} при плъхове са изчислени на 5,3 g/kg за мъжките и



3,2 g/kg – за женските животни. При кучета след приложение на единична доза от 5 g/kg не е наблюдавана смъртност. Тези дози съответстват приблизително на 50 000 до 78 000 пъти планираната клинична доза. В дългосрочни карциногенни проучвания на естрогените при гризачи е наблюдавано агравирание на фармакологичните ефекти. В дългосрочни проучвания с прилагане на токсичност, разликите между видовете относно хормоналната регулация и метаболизъм са критични. Следователно, екстраполация от проучванията с животни към случаите при хора изисква внимателна преценка на видовете различия. Естрадиол не индуцира хромозомни орации в клетки от костен мозък при мишки, третирани *in vivo*. Необичайни нуклеотиди бяха открити в ДНК от бъбрек при третирани хамстери. Индуцирана е появата на микронуклеоси, но не и анеуплоидия, хромозомни аберации или промени в сестринските хроматиди в човешки клетки *in vitro*. В клетки от гризачи се индуцира анеуплоидия и извънмерна ДНК синтеза, но не е бил мутагенен и не е индуцирал ДНК прекъсвания или промени в сестринските хроматиди. Не е бил мутагенен за бактериите. Съществуват няколко проучвания, показващи ембриотоксичните ефекти на естрогена при плъхове и мишки и дозозависимото намаляване на фертилността при плъхове. Тези ефекти са доказателствено свързани с хормоналното действие.

Проведени са токсикологични изследвания със СИСТЕН 50, включващи субхронични проучвания на кожното дразнене при зайци и тестове за кожно сенсibiliзиране при морски свинчета.

Изследванията показват, че трансдермалният пластир с естрадиол има дразнещо действие и че естрадиолът допринася за дразненето. Признава се, че изследванията върху зайци могат да предскажат кожно дразнене, което възниква при човека.

Тестовите за кожно сенсibiliзиране показват, че СИСТЕН 50 не предизвиква кожна сенсibiliзация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

СИСТЕН 50

Лепило: акрилат винилацетат кополимер	118,40 mg
Гуаран	3,84 mg
Опорен филм: фолио от полиетилен терефталат	42,24 mg
Отстраняваща се обвивка: силиконизиран полиетилен терефталат	(отстранява се преди приложение)

6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Не трябва да се слагат кремове, лосиони или пудра върху кожните участъци, където се поставя пластирът, за да се предотврати влияние върху адхезивните свойства на СИСТЕН.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

Срок на годност - 3 години, когато се съхранява при температури под 25°C. Продуктът може да се използва до изтичане на датата, отбелязана върху опаковката.

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца. Това се отнася и за използваните и изхвърдени пластири.



6.5. ДАНИ ЗА ОПАКОВКАТА

Всяка опаковка съдържа 6 пластира в индивидуални пликчета, облицовани с фолио. Пликчетата се състоят от четирислоен ламинат, включващ алуминиева бариера против овлажняване и външна обвивка от хартия.

СИСТЕН 50 е плосък двуслоен ламинат. Първият слой е гъвкав, полупрозрачен и почти безцветен опорен филм. Вторият слой е монослоен залепващ се филм (матрица), съставен от лепило на акрилна основа и кизелгур и съдържащ естрадиол хемихидрат (17 β -естрадиол). Тази система е защитена от обвивка от полиестерно фолио, което е прикрепено към залепващата се матрица и се отстранява преди приложението на пластира върху кожата. Полиестерното фолио е покрито от двете страни със силикон. Обвивката има отвор с формата на S за улеснение на отстраняването ѝ преди употреба. Всеки платир СИСТЕН 50 е сложен в защитно, херметически залепено пликче.

6.6. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ И РАБОТА

Трансдермалните системи трябва да бъдат сгънати и отстранени в домашната смет (не бива да бъдат изхвърляни в тоалетната) и трябва да бъдат държани на места, недостъпни за деца. Неизпозваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Johnson & Johnson D.O.O.
Šmartinska cesta 53
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020035

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 11 октомври 1992г.

Дата на последно подновяване: 1 март 2007г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2008

