

ESTRADERM TTS®50 / ЕСТРАДЕРМ ТТС 50

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ

ESTRADERM TTS®50 / ЕСТРАДЕРМ ТТС 50

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol (oestradiol).

Системи с 4 mg активна субстанция.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Фармацевтична форма

ESTRADERM TTS представлява тънка, кръгла, многослойна, прозрачна, трансдермална, терапевтична система, т. е. залепващ се пластир, който се поставя върху интактна кожа. Освобождаваща мембрана контролира скоростта на непрекъснато освобождаване на естрадиол от лекарствен резервоар през залепващата се повърхност към кожата. Лекарственият резервоар е запечатан между полимерно покритие. Активното вещество прониква през кожата и преминава директно в кръвообращението.

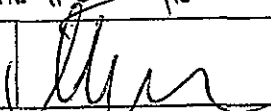
Напречно сечение:

1. Полимерно покритие
2. Резервоар с лекарството
3. Мембрана, контролираща освобождаването
4. Залепяща се повърхност
5. Предпазен слой

Дозировка

	Estraderm TTS 50
Номинална скорост на освобождаване на естрадиол	50 μ g/ден
Съдържание на естрадиол	4 mg
Област на освобождаване на лекарството	10 cm ²
Отпечатък (покритие)	CG EFE

Освобождаването на активното вещество се поддържа 4 дни.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-3763/18.06.04	
607/24.04.01	



4. КЛИНИЧНИ СВОЙСТВА

4.1 Терапевтични показания

Лечение на признаци и симптоми, предизвикани от естрогенен дефицит по време на менопауза, напр. горещи вълни, нарушения в съня и урогенитална атрофия, както и придружаващи промени в настроението.

Предотвратяване на повишена постменопаузална костна загуба.

При пациентки с интактна матка, естрогенът трябва винаги да бъде допълнен с последващо приложение на прогестин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

ESTRADERM TTS се поставя два пъти седмично, т.е. системата трябва да се сменя веднъж на 3 до 4 дни. Лечението нормално започва с ESTRADERM TTS 50. В по-нататъшния курс на лечение, дозировката се адаптира индивидуално. Дискомфорт в областта на гръдните жлези, пробивно кървене, задържане на течности или подуване (ако персистира повече от 6 седмици) са обикновено признаци, че дозата е доста висока и трябва да се намали. Ако избраната доза не е достатъчна да елиминира признаците на естрогенен дефицит, трябва да се определи по-висока доза. За лечение на симптоми на менопаузата трябва винаги да се използва най-ниската ефективна доза.

За предотвратяване на загуба на костно вещество се препоръчват ESTRADERM TTS 50 и ESTRADERM TTS 100.

Епидемиологичните данни показват, че естрогенната терапия, прилагана най-малко 5 години в началото на менопаузата, редуцира последващите фрактури на бедрената и радиалната кости около 50%, а вертебралните фрактури до 90%.

ESTRADERM TTS може да се прилага като продължителна или циклична терапия.

Продължителна терапия: непрекъснато прилагане два пъти седмично.

Циклична терапия: 3 седмици приложение на лекарството, последвани от една седмица пауза.

При жени с интактна матка, естрогенната терапия трябва да бъде допълнена с последващо прилагане на прогестин съобразно следната схема:

В случаите, когато за продължителна естрадиолова терапия се използва ESTRADERM TTS се препоръчва да се взима прогестин (medroxyprogesterone acetate 10 mg, norethisterone 5 mg, norethisterone acetate 1-5 mg или dydrogesterone 20 mg дневно) 10-14 дни (за предпочитане 12 дни) всеки месец. При пациенти, лекувани циклично с естрадиол, прогестинът трябва да се прилага последните 12 дни на всеки три-седмичен период естрадиолово лечение, така че четвъртата седмица на всеки цикъл да остава без терапия. В тези случаи обикновено се появява кръвотечение след 12-дневното приложение на прогестина.

Приложение

Веднага след отстраняване на предпазния слой (виж схемата), поставете пластира върху чиста, суха и интактна област от кожата.



(схема)

По възможност в избраното място не трябва да се образуват кожни гънки при движение на тялото, напр. седалището, бедрата или корема и то не трябва да се излага на директна слънчева светлина, т. е. области, които нормално са покрити от облеклото.

Опитът показва, че най-слабо дразнене на кожата има в областта на седалището в сравнение с другите области на приложение. Следователно, за предпочитане е пластирите да се поставят там.

Областта от кожата трябва да бъде чиста от мазнини и да няма симптоми на възпаление или дразнене.

ESTRACOMB TTS не трябва да се поставя върху гърдите. Системата не трябва да се поставя два пъти на едно и също място по кожата.

4.3 Противопоказания

Доказан или suspekten карцином на гърдата; доказан или suspekten карцином на ендометриума или друга естроген-зависима неоплазия; недиагностицирано абнормно генитално кървене; тежко чернодробно заболяване; порфирия; активни дълбоки венозни тромбози, известни тромбофилични или тромбоемболични нарушения, както и документирани в миналото на пациента подобни нарушения; известна свръхчувствителност към съставките на терапевтичната система; бременност и кърмене.

4.4 Предупреждения и предпазни мерки

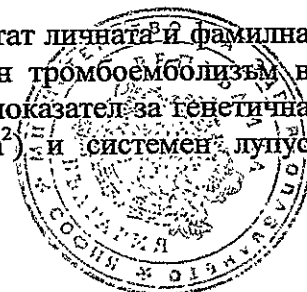
Предупреждения

Продължителната монотерапия с естрогени повишава риска от ендометриална хиперплазия и карцином при жени след менопауза, ако не се допълва с последващо прилагане на прогестин за предпазване на ендометриума. (Вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение).

Известно е, че при всички форми на локално приложение може да възникне сенсibiliзиране вследствие на контакта. Независимо, че подобни ефекти се наблюдават твърде рядко, пациентки, при които се развива контактно сенсibiliзиране трябва да бъдат предупредени за възможността от настъпване на тежки реакции на свръхчувствителност при продължителна експозиция на предизвикващия агент. Епидемиологични проучвания предполагат, че хормонално-заместителната терапия (ХЗТ) се свързва с повишен риск от венозен тромбоемболизъм, в т.ч. дълбоки венозни тромбози и пулмонален емболизъм. Това повишение на риска е отчетено само при пациентки, които в момента са използвали ХЗТ и не е наблюдавано, при тези, използвали ХЗТ в миналото. При здрави жени този риск е 1 случай на 5000 пациентки, приемащи ХЗТ. Рискът е по-висок през първата година от започване на терапията и след това постепенно намалява.

При пациентки с повишени рискови фактори за развитие на венозен тромбоемболизъм, които не са отбелязани в т. 4.3. (Противопоказания) трябва внимателно да се обсъди потенциалния риск и възможните предимства, преди назначаване на ХЗТ.

Като цяло за рискови фактори за венозен тромбоемболизъм се считат личната и фамилна анамнеза за тромбоемболично заболяване (развитието на венозен тромбоемболизъм в роднини по права линия в относително млада възраст може да е показател за генетична предиспозиция), тежък обезитет ($\text{Body Mass Index} > 30 \text{ kg/m}^2$) и системен лупус



еритематозус (СЛЕ). Рискът се повишава също и с възрастта. Не съществува консенсус за ролята на вариците в етиологията на венозния тромбоемболизъм.

Случаите на предшестващи спонтанни аборти трябва да бъдат много внимателно проследени за да се изключи тромбофилична предиспозиция. При пациентки с установена такава предиспозиция, употребата на ХЗТ се счита противопоказана.

Рискът от венозен тромбоемболизъм може да бъде временно повишен при продължителна имобилизация, тежка травма или сериозни хирургични интервенции. За предотвратяване на венозен тромбоемболизъм след оперативна интервенция при жени на ХЗТ е необходимо да се обърне съществено внимание на профилактичните мерки. Възможно е да се преустанови временно ХЗТ в зависимост от причините и продължителността на имобилизацията.

Пациентите трябва да бъдат уведомени непременно да се свържат с лекуващия си лекар, ако се появят потенциални тромбоемболични симптоми (например болезнено подуване на долен крайник, внезапна гръдна болка, затруднено дишане).

При настъпване тромбоемболизъм след започване на ХЗТ, лечението трябва да се преустанови.

Предпазни мерки

ESTRADERM TTS, както и всички останали форми на терапия с полови хормони, трябва да се предписва само след цялостен медицински и гинекологичен преглед, за да се изключат аномалии в ендометриума и карцином на гърдата. Подобно на останалите режими на ХЗТ, при продължително лечение е необходимо да се провеждат периодични контролни прегледи, включително и мониториране на ендометриума при необходимост.

При всички случаи на недиагностицирано персистиращо или нередовно вагинално кървене, трябва да се предприемат адекватни диагностични мерки, включително проба от ендометриума, за да се изключат нарушения и да се направи преоценка на лечението.

Данните от мета-анализ на 51 епидемиологични проучвания, третиращи основно приложението на естрогени без прогестерон, показват минимално повишение на риска от развитие на карцином на гърдата при жени между 50 и 70 годишна възраст, третирани с ХЗТ над 5 години. Данните могат да се дължат както на ранната диагностика, така и на ХЗТ, или на комбинация от двата фактора. Повишаването на риска корелира с продължителността на лечението и е сравнимо с повишаването на риска от карцином на гърдата за всяка следваща година при жени с закъснение в настъпването на естествената менопауза. Повишеният риск може да се пренебрегне, ако са минали 5 години от спирането на ХЗТ.

До този момент наличните данни за комбинираните препарати (естроген/прогестерон) са все още недостатъчни, за да се оцени напълно връзката им с карцинома на гърдата. Мета-анализа не демонстрира съществени различия от получените досега резултати.

Възможността за локализиране на карциномите на гърдата е по-голяма при пациентките, третирани ХЗТ, в сравнение с нетретирани. Повишеният риск от диагностициране на карцином на гърдата е важно да бъде обсъден с пациента и съпоставен с познатите предимства на ХЗТ.

Жени с известни рискове за развитие на карцином на гърдата, като фамилна анамнеза при родственици от първа степен или състояния на гърдата, свързани с повишен риск, трябва да бъдат инструктирани как да се проверяват сами. Препоръчва се при жени, за които се счита, че са с висок риск за развитие на карцином на гърдата, преди започване на лечението да се направи мамография и периодично след това според преценката на лекуващия лекар и индивидуалния риск на всеки пациент.



Съществуващите лейомиоми или фиброми на матката могат да се увеличат по време на естрогенната терапия. Жените с ендометриоза трябва да се проследяват внимателно.

При ХЗТ могат да се влошат някои от следните състояния: хипертония, астма, сърдечна недостатъчност, нарушения в бъбречната или чернодробната функция, мигрена или епилепсия. Тези пациентки трябва да бъдат стриктно проследявани. ХЗТ трябва да се преустанови при увеличаване на епилептичните припадъци. При влошаване на което и да е от гореизброените състояния или ако се подозира такова по време на ХЗТ, предимствата и рисковете на терапията трябва да се преоценят според отделния случай.

Повишено внимание е необходимо при пациентки с анамнеза за естроген-зависима жълтеница или пруритус. При развитие на холестатичен иктер по време на лечението, то трябва да се прекъсне и да се проведат съответните изследвания.

Специално наблюдение е необходимо при жените с фамилна хипертриглицеридемия. Препоръчват се допълнителни липидопонижаващи мерки преди започване на ХЗТ.

Независимо, че няма данни за нарушаване на въглехидратния метаболизъм от естрогените, включително трансдермалните естрогени в комбинация с ниски дози трансдермален прогестаген, до натрупването на повече данни се препоръчва диабетичите да се наблюдават при започване на терапията.

4.5 Взаимодействия

Препарати, които индуцират микрозомалните чернодробни ензими, напр. барбитурати, хидантоини, карбамазепин, мепробамат, фенилбутазон или рифампицин, могат да нарушат активността на естрогени и прогестагени.

4.6 Бременност и кърмене

ESTRADERM TTS не трябва да се прилага по време на бременност и кърмене.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известен.

4.8 Нежелани ефекти

Честотата е оценена като: много чести $\geq 10\%$, чести $\geq 1\%$ до $< 10\%$; случайни $\geq 0.1\%$ до $< 1\%$; редки $\geq 0.01\%$ до $< 0.1\%$; много редки $< 0.01\%$.

Централна нервна система

Чести: главоболие.

Редки: замаяване

Сърдечно съдова система

Много редки: тромбемболични нарушения, обостряне на варици, повишение на кръвното налягане.



Гастроинтестинален тракт

Чести: гадене, абдоминални спазми, балониране на корема.

Много редки: асимптомно нарушение на чернодробната функция, холестатична жълтеница.

Кожа и придатъци

Много чести: преходна еритема и дразнене в мястото на поставяне с или без пруритус.

Много редки: алергичен контактен дерматит; обратима пост-инфламаторна пигментация; генерализиран пруритус и екзантем.

Ендокринна система

Много чести: дискомфорт в областта на гърдните жлези (признак на естрогенен ефект, признак на предозиране).

Урогенитален тракт

Много чести: кървене (обикновено знак за предозиране на естрогена). (Ако естрогенът е адекватно комбиниран с прогестин, се наблюдава редовно кървене при спиране на приложението, както при нормален менструален цикъл). Като всяка естрогенова терапия, трансдермалното лечение с естроген може да индуцира ендометриална хиперплазия, освен ако приемът на естроген не е допълнен с подходящи дози прогестин.

Чести: промяна в менструалното течение, дисменорея, предменструално-подобен синдром, ендометриална хиперплазия (1.5%).

Други

Редки: оток и/или промени в телото, болки в краката (която не е свързана с тромбемболия и обикновено е преходна с продължителност 3-6 седмици).

Много редки: анафилактоидни реакции (някои от пациентките са имали анамнестични данни за алергия или алергични нарушения).

4.9 Предозиране

Поради начина на приложение, е малко вероятно да настъпи предозиране на естрадиол, но при необходимост, подобно състояние може бързо да се овладее чрез сваляне на пластира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: Хормонално-заместителна терапия (АТС G03FA01)

5.1 Фармакодинамика

Естрадиол



Подобно на всички стероидни хормони, естрогените предизвикват вътреклетъчни метаболитни ефекти. В клетките на таргетните органи естрогените взаимодействат със специфичен рецептор и образуват комплекс, който модулира генната транскрипция и последващата синтеза на протеини. Такива рецептори са открити в различни органи, напр. хипоталамуса, хипофизата, влагалището, уретрата, матката, гърдите и черния дроб и в остеобластите.

Естрадиолът, който при жените от менархето до менопаузата се продуцира главно от овариалните фоликули, е най-активният естроген. След менопаузата, когато яйчниците престават да функционират, се произвеждат съвсем ограничени количества естрадиол чрез ароматизация на андростендион и в по-малка степен от тестостерон чрез ароматазни ензими, съответно естрон и естрадиол. Естронът се трансформира допълнително до естрадиол от ензима 17β -хидроксистероид дехидрогеназа. Двата ензима се срещат в мастната тъкан, черния дроб и мускулите.

При много жени спирането на естрогенната продукция на яйчниците води до вазомоторни симптоми (горещи вълни), нарушения в съня и прогресивна атрофия на уrogenиталната система. Тези смущения могат да се елиминират до голяма степен чрез заместителна терапия с естрогени. Известно е, че хормоно-заместителната терапия или естрогените са ефективни за профилактика на изтъняването на кожата, наблюдавано след менопауза. Установено е, че заместителната терапия с естрогени предотвратява постменопаузалната костна загуба, особено при започване на терапията по-рано.

Трансдермалната терапия с ESTRADERM TTS осигурява физиологичния естроген естрадиол в непроменена форма директно в кръвообращението. Концентрацията на естрадиол се повишава до нива, близки до тези при ранната фоликуларна фаза и се поддържа по време на 3-4 дневното приложение на всеки пластр. В плазмата съотношение на естрадиол (E2) към естрон (E1) преминава съответно от между 1:5 и 1:2 до приблизително 1:1, т. е. до стойности, много близки до установените преди менопаузата при жени с нормална яйчникова функция. Следователно ESTRADERM TTS осигурява физиологична субституция с естрогени.

След 28-дневно приложение на ESTRADERM TTS не е наблюдавано въздействие върху концентрациите или активността на кръвните коагулационни фактори фибриноген А, високомолекулен фибриноген и антиромбин III. След този период от 28 дни трансдермално прилаганият естрадиол не води до промяна както в концентрацията на циркулиращия ренин така и на глобулините, свързващи се с половите хормони, тироксин и кортизол. Установено е, че само след 3-седмично приложение трансдермалният естрадиол предизвиква дозозависимо намаление на уринната екскреция на калций и хидроксипролин.

Неблагоприятните ефекти на менопаузата върху липидните и нелипидните сърдечно съдови рискови фактори могат да допринесат за повишена честота на сърдечно-съдовите заболявания у жени в менопаузата. Подобряването на липидния профил може да бъде благоприятстващ фактор на хормоно-заместителната терапия по отношение на риска от коронарно сърдечно заболяване при жени в менопауза. Проучванията показват благоприятното въздействие на ESTRADERM TTS с прогестин върху нивата на общия серумен холестерол, липопротеините с ниска плътност (LDL), триглицеридите и липопротеините с висока плътност (HDL). Проведени са няколко продължителни проучвания за ефекта на самостоятелното приложение на ESTRADERM TTS върху тези параметри и резултатите не са толкова убедителни, независимо че ето като цяло са благоприятни. Някои проучвания с ESTRADERM TTS и прогестин са показали ефект върху артериалния тонус, което може да се отрази благоприятно на сърдечно-съдовия риск, докато други не са. Наскоро представени резултати от продължаващо проучване



показват, че прибавянето на прогестин не намалява кардиопротективното действие на постменопаузалната естрогенна терапия. В тези проучвания не са наблюдавани неблагоприятни ефекти върху кръвното налягане, кръвосъсирването и инсулиновата резистентност.

Самостоятелното приложение на естрогени повишава честотата на ендометриалната хиперплазия и риска от ендометриален карцином. Проучванията показват, че в сравнение със самостоятелното приложение на естроген добавянето на прогестин за 10 или повече дни от цикъла на естрогенното приложение, намалява значително честотата на ендометриална хиперплазия и така редуцира нередовното кървене и ендометриалния карцином.

5.2 Фармакокинетични свойства

ESTRADERM TTS 50

Физиологичните концентрации на естрадиол в серума, които са правопрпорционални на големината на дозата се достигат 4 часа след приложението на ESTRADERM TTS 50 върху кожата. Стабилни концентрации естрадиол в серума се достигат 8 часа след приложението на ESTRADERM TTS 25, 50 или 100 и се поддържат на средни нива 23, 40 и 75 pg/ml съответно по време на останалия период на приложение. Това отговаря на средно увеличение от 16, 30 и 70 pg/mL от средното ниво при постменопауза (5-10 pg/mL). E2:E1 отношението е съответно 0.9:1, 1:1 и 1.35:1.

24 часа след отстраняване на пластира, концентрациите на естрадиол в плазмата намаляват и почти достигат изходните стойности. Естрадиоловите конюгати се екскретират в урината, като възстановяват нивото преди медикацията на втория или третия ден от отстраняването на системата.

При повторна апликация на ESTRADERM TTS 50 два пъти седмично в продължение на 3 седмици (6 апликации) средните концентрации на естрадиол в серума се повишават до 30 pg/ml а средната серумна концентрация на естрон до 12 pg/ml.

Средното E2:E1 отношение се сменя от 1:5 на 0.9:1.

Количеството на естрадиоловите конюгати, екскретирани с урината остава повишено от 2.0 до 2.5 µg/g креатинин по време на периода на апликация. Два до три дни след отстраняване на системата нивата спадат до основното т.е. 0.5 µg/g креатинин.

Естрадиол

Плазменният елиминационен полуживотът на естрадиол е около 1 час. Метаболитният плазмен клирънс варира от 650 до 900 L/(ден x кв.м). Естрадиолът се метаболизира главно в черния дроб. Неговите най-важни метаболити са естриол и естрон и техните съединения (глюкурониди, сулфати); те са с много по-малка активност от естрадиола. По-голяма част от съединенията се излъчват с урината. Естрогенните метаболити преминават също през enteroхепаталния кръговрат.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При експериментални животни потенциалният риск от неоплазия е незначителен при ниски физиологични дози естрадиол (подобни на тези, освобождавани от ESTRADERM TTS). Повечето от документираните ефекти на екзогенно приложени естрадиол в проучванията при животни са в резултат на прилагането на по-високи дозировки и се



свързани с прекомерния фармакологичен отговор (най-вече поява на естроген-зависими тумори). Продължителното самостоятелно лечение с естрадиол във физиологични дозировки потенциално може да предизвика хиперпластични промени в естроген-зависимите репродуктивни органи, като матката.

Известно е, че подобен спектър на образуване на туморни формации се наблюдава при продължителни лабораторни проучвания при животни с прогестин, самостоятелно или в комбинация с естроген, с някои различия между отделните видове животни. Резултатите от клиничните проучвания и епидемиологичните данни за карциногенен риск при хора са представени в раздел "Предупреждения и предпазни мерки".

В някои изследвания за поносимост при зайци са наблюдавани възпаления на кожата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Списък на неактивните съставки (ексципиенти)

Ethanol, hydroxypropylcellulose, polyethylene terephthalate, ethylenevinylacetate copolymer, liquid paraffin, polyisobutylene. Силиконово покритие от вътрешната страна на предпазния слой (което се отстранява преди поставяне на пластира).

6.2 Несъответствия

Ултравиолетова светлина (т. е. слънчева светлина)

Излагането на пластирите ESTRADERM TTS на ултравиолетова светлина води до разграждане на естрадиола. Пластирите не трябва да се изложени на директна слънчева светлина. Те трябва да се поставят веднага след изваждане от пликчето върху участък от кожата, покрит от облеклото.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се пази от достъпа на деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка отделна система ESTRADERM е опакована в топлинно запечатано пликче, направено от алуминиево/Surlyn фолио.

Опаковка

TTS x 6

Притежател на лиценз и производител

Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, CH 4002, Basel, Switzerland



Притежател на маркетинг оторизация в България

Novartis Pharma Services Inc.

Lichtstrasse 35, 4056, Basel, Switzerland

Представителство в България:

София 1464, "Площад на свободата",

Тел.: (359 2) 963 00 51, + (359 2) 963 21 44; факс: + (359 2) 963 41 94.

ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ: 16.02.1999

