

## Кратка характеристика на продукта

1. Име на лекарственото средство  
Dermestril – Septem 50 / Дерместрил – Септем 50

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 10155/20.12.2004

666/14.12.04 *M. M. M.*

## 2. Качествен и количествен състав

Един трансдермален пластир съдържа лекарствено вещество:

Дерместрил – Септем 50: 5,16 mg estradiol hemihydrate еквивалентен на 5,0 mg estradiol / 22,50 cm<sup>2</sup> отдават 50 µg estradiol за 24 часа.

За помощни вещества виж точка 6.1.

## 3. Лекарствена форма

Трансдермален пластир – прозрачен, безцветен, леко матов с елипсовидна форма, с покрит с правоъгълна, прозрачна защитна обвивка.

## 4. Клинични данни

### 4.1 Терапевтични оказания

Дерместрил – Септем 50

Хормоно заместваща терапия за симптомите на естрогенен дефицит при жени след менопауза.

Профилактика на остеопороза при жени след менопауза с висок риск за фрактури които не понасят или са противопоказни за лечение с други лекарствени продукти утвърдени за профилактика на остеопороза.

( Виж също точка 4.4 )

Опита при лечение на жени над 65 годишна възраст е ограничен.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

Дерместрил – Септем 50 е естрогенен пластир, залепващ се на кожата веднъж седмично, осигуряващ постоянен приток на естрадиол към тялото. Използваният пластир се отстранява след 7 дни и се подменя с нов.

Симптоми на естрогенен дефицит:

За начално и постоянно лечение на симптомите при жени след менопауза трябва да се използва най-ниската ефективна доза за възможно най-кратко време ( виж също точка 4.4 ).

В случай на нежелани ефекти или симптоми на предозиране ( напрежение в гърдите и/или вагинално кръвотечение ) дозата трябва да се редуцира.

Профилактика на остеопорозата:

Лечението се започва с Дерместрил – Септем 50, като при нужда дозата се увеличава.

При жени с интактна матка е утвърдено и трябва да прилага като допълнение към естрогенната терапия, лечение с прогестаген 12-14 дни всеки месец/28-дневен цикъл



за да се противодейства на развитието на естроген-стимулираната хиперплазия на ендометриума. ( виж точка 4.4 – Специални предупреждения и специални препоръки за употреба )

Не се препоръчва допълнителното прилагането на прогестаген при хистеректомирани жени, при положение, че не им е поставяна диагноза ендометриоза.

Може да се използват две терапевтични схеми:

- Циклична: Дерместрил – Септем 50 се прилага циклично със свободни от лечение интервали, обикновено 21 с лечение следвано от почивка 7 дни. Обикновено допълнително приложение на прогестаген е 12 -14 дни от цикъла. През този период е възможно да се появи отпадно кървотечение.
- Продължителна: Дерместрил – Септем 50 се прилага постоянно. Прогестагена обикновено се дава 12-14 дни ( или повече ). Продължителната схема може да се препоръча в случаите при които симптомите на естрогенен дефицит се появяват отново по време на свободните от лечение периоди. Кървене може да се наблюдава при спирането на прогестагена.

Лечението с Дерместрил – Септем 50 може да започне във всеки удобен момент за жените, които не са подложени на друга естрогенна терапия. Жените понастоящем получаващи циклична или продължителна естроген/прогестаген терапия трябва да приключат настоящият лечебен цикъл, преди да започнат лечение с Дерместрил – Септем 50 . Удобно време за започване на лечение с Дерместрил – Септем 50 може да бъде и първият ден на отпадното кървотечение. Жените използващи постоянна, комбинирана естроген/прогестаген терапия могат да преминат на Дерместрил – Септем 50 директно.

Начин на приложение

Прилепете Дерместрил – Септем 50 към кожата на ханша, лумбалната област или корема, притиснете силно по цялата повърхност на пластира ( включително ръбовете ) за да се осигури добро прилепване.

Абсорбционният капацитет на кожата е фактора определящ скоростта на освобождаването на естрадиол от Дерместрил – Септем 50 . Поставянето на различен ( по високо разположен ) от споменатият по-горе кожен участък не се препоръчва тъй като може да доведе до промени в освобождаването на естрадиола.

Кожата на мястото на поставянето трябва да бъде чиста, суха без зачервяване и охлузвания. Участъци от тялото с кожни гънки или подложени на триене при движение трябва да се избягват.

Дерместрил – Септем 50 не трябва да се поставя на гърдите или в близост до тях.

Пластирите не трябва да се поставят два пъти последователно на едно и също място.

Ако пластира е залепен правилно, той ще остане прилепнал към кожата за изискваният период от една седмица без проблеми. При случай, че пластирът се отдели преждевременно, той трябва да се замени с нов до края на интервала. В този случай пластирът трябва да се смени в обичайното време, за да се възстанови възприетата схема. Пластирът трябва да се сменя редовно, по едно и също време и това трябва да стане практика на пациента. При положение , че пластирът не е сменен в определения ден той трябва да се отстрани незабавно и да се смени на следващият, определен съгласно програмата за смяна ден. Пропускането на поставянето на нов пластир в определеното време, може да доведе до възможно внезапно кървене и зацапване.

Ако пластирът е поставен правилно пациентът може да се къпе. Все пак, пластирът може да започне да се отделя след много гореща вана или сауна. Ако това се получи пластирът трябва да бъде подменен с нов ( както е описано по-горе). Възможно е сауната да бъде планирана за деня за смяна, съгласно изготвената програма.



#### 4.3 Противопоказания

- Известен, предишен или предполагаем карцином на млечната жлеза;
- Известен или предполагаем естроген – зависим малигнен тумор (напр. ендометриален карцином);
- Диагностично неуточнено генитално кървене;
- Нелекувана ендометриална хиперплазия;
- Предшествващ идиопатичен или настоящ венозен тромбоемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм);
- Активно или наскоро прекарано тромбоемболично заболяване (напр. миокарден инфаркт);
- Активно чернодробно заболяване, или анамнеза за чернодробно заболяване до възвръщане на чернодробните функционални тестове до нормално ниво;
- Известна свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества;
- Порфирия;

#### 4.4 Специални предупреждения и специални указания за употреба

За лечение на постменопаузните симптоми, хормонална заместваща терапия трябва да се прилагат само за симптоми, влияещи върху качеството на живот. Във всички случаи, внимателното преценяване на рисковете и ползите трябва да се провежда поне веднъж годишно и лечението с хормонална заместваща терапия трябва да продължава само докато ползите са повече от потенциалните рискове.

#### Медицинско проследяване

Преди започване на лечение или назначаване на хормонална заместваща терапия трябва да се събере пълна лична и фамилна анамнеза. Физикалното изследване (вкл. изследване на таза и гърдите) трябва да бъде насочено за евентуални противопоказания и предупреждения за употреба. По време на лечението се препоръчват периодични контролни прегледи с честота, зависеща от нуждите на всяка жена. Жените трябва да бъдат посъветвани при установяване на промени в гърдите да уведомят техният лекар или медицинска сестра (виж рак на млечната жлеза по-долу). Изследвания (вкл. мамография) трябва да се провеждат редовно в съответствие с приетата практика за профилактика, модифицирана според индивидуалните клинични нужди.

#### Условия налагащи наблюдение

Ако някое от следващите състояния е налице, било е установявано преди и/или се е утежнявало при бременност или предишна хормонална терапия, пациентите трябва да бъдат наблюдавани щателно. Трябва да се има предвид, че тези състояния могат да се появят отново по време на лечението с Дерместрил – Септем 50.

- Лейомиома (маточен фибром) или ендометриоза;
- Анамнеза или рискови фактори за тромбоемболични заболявания (виж по-долу);
- Рискови фактори за естроген-зависими тумори, вкл. наследствена обремененост по права линия с карцином на млечната жлеза;
- Хипертензия;
- Чернодробни заболявания (вкл. чернодробен аденом);



- Захарен диабет с или без съдови увреждания;
- Холелитиаза;
- Мигрена или силно главоболие;
- Системен лупус еритематодес;
- Анамнеза за ендометриална хиперплазия (виж по-долу);
- Епилепсия;
- Астма;
- Отосклероза;

Причини за незабавно прекратяване на терапията

Терапията трябва да се прекрати в случай на откриване на противопоказания или при следните обстоятелства:

- Жълтеница или нарушаване на чернодробната функция;
- Сигнификантно повишаване на кръвното налягане;
- Поява на мигренозно главоболие;
- Бременност;

Ендометриална хиперплазия

- Рискът от ендометриална хиперплазия и карцином се повишава когато естрогените се прилагат самостоятелно за дълъг период от време (виж точка 4.4). Допълнителното прилагане на прогестин за минимум 12 дни от цикъла при нехистеректомирани жени значително намалява този риск.
- За пластири освобождаващи повече от 50 µg естрадиол дневно, безопасността за ендометриума на допълнително приложеният прогестаген не е проучвана;
- Кървене и зацапване на бельото могат да се наблюдават през първият месец от лечението. Ако кървенето и зацапването на бельото се задържат след този срок на терапията или продължават след нейното прекратяване, причината трябва да се изследва, което може да включва ендометриална биопсия за изключване на ендометриална малигнизация.
- Неопозиционираната естрогенна стимулация може да доведе до премалигнена или малигнена трансформация в остатъчни участъци от ендометриоза. Следователно, добавянето на прогестагени към естроген-заместващата терапия трябва да се обсъди при жени хистеректомирани по повод ендометриоза, ако е известно наличието на остатъчна ендометриоза;

Рак на млечната жлеза

Рандомизирано плацебо-контролирано проучване, проучване на Инициатива за женско здраве (WHI) и епидемиологични проучвания, включително Милионно женско проучване (MWS), са установили повишен риск за рак на млечната жлеза при жени приемачи естрогени, комбинация естроген-прогестерон или тиболин за заместваща хормонна терапия в продължение на няколко години (виж точка 4.8).

При всяка заместваща хормонна терапия, допълнителният риск става значим след няколко години и се повишава в продължение на лечението, но се възвръща в изходното ниво за няколко (най-много до пет) години след спиране на лечението.

При MWS относителният риск за развитие на рак на млечната жлеза при прилагане на конюгиран конски естроген (CEE) или естрадиол (E2) е по-висок при добавяне на прогестаген, както периодично, така и постоянно, независимо от вида на прогестагена. Няма данни за разлика в риска при различните начини на приложение.



При WHI проучването продължителното комбиниране на конюгиран конски естроген и медроксипрогестерон (CEE + MPA), се асоциира с увеличен размер на карцинома на млечната жлеза и повишена честота на метастазиране в регионалните лимфни възли, в сравнение с плацебо.

Хормонозаместващата терапия, по-специално естроген-прогестаген комбинираната терапия, повишава плътността на мамографския образ, което може да повлияе на радиологичното диагностициране на карцинома на млечната жлеза.

### Венозен тромбемболизъм

- Хормоналната заместваща терапия се асоциира с повишен релативен риск за развитие на венозен тромбемболизъм, вкл. дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм. Рандомизирано контролирано проучване и епидемиологични проучвания са установили два до три пъти повишен риск при приемащите, в сравнение с неприемащите хормонална заместваща терапия жени. При жени неприемащи хормонална заместваща терапия е установено, че броят на случаите на венозен тромбоемболизъм през изследвания 5 годишен период е около 3 на 1000 жени на възраст между 50 и 59 години и 8 на 1000 жени между 60 и 69 години. При здрави жени приемащи хормонална заместваща терапия 5 години, броят на допълнителните случаи на венозна тромбоза през 5 годишният период е между 2 и 6 (приблизително 4) на 1000 жени на възраст между 50 и 59 години и между 5 и 15 (приблизително 9) на 1000 жени на възраст между 60 и 69 години. Установено е, че случаите са по-чести през първата година от хормонална заместваща терапия отколкото след това;
- Основните признати рискови фактори за венозен тромбоемболизъм включват анамнеза за персонална или фамилна обремененост, значително затлъстяване (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) и системен Лупус еритематодес. Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени за възникване на венозен тромбоемболизъм;
- Пациенти с анамнеза за венозен тромбоемболизъм или известно тромбофилично заболяване/състояние имат повишен риск за венозен тромбоемболизъм. Хормоналната заместваща терапия може да повиши този риск. Персонална или фамилна анамнеза за тромбоемболизъм или спонтанни аборти трябва да бъдат изяснени с цел изключване на тромбофилична предиспозиция. Докато се направи основната оценка на тромбофиличните фактори или ако е започнато антикоагулантно лечение, хормоналната заместваща терапия при тези пациенти трябва да се смята за противопоказна. Жените получаващи антикоагулантна терапия изискват внимателно обсъждане на ползата и риска от прилагането на хормонална заместваща терапия;
- Рискът от венозен тромбоемболизъм може временно да се увеличи при продължителна имобилизация, голяма травма или голяма хирургическа намеса. При всички постоперативни пациенти особено внимание трябва да се обърне на профилактичните мероприятия за превенция на венозният тромбоемболизъм, след хирургичната намеса. Когато продължителната имобилизация е задължителна за последваща елективна хирургическа намеса, особено абдоминална или ортопедична хирургия на долните крайници, трябва да се обсъди, ако е възможно, временно спиране на хормоналната заместваща терапия 4 до 6 седмици преди хирургическата намеса. Лечението не трябва да се подновява, докато жената не се раздвижи напълно;



- Ако венозният тромбоемболизъм се развие след началното лечение, лечението трябва да бъде спряно. На пациентите трябва да се каже да се свържат незабавно с техният лекар когато почувстват потенциален тромбоемболичен синдром (напр. болезнено напрежение в крака, рязка болка в гърдите, диспнея);

#### Исхемична болест на сърцето

Няма данни от рандомизирани контролирани проучвания за кардиоваскуларна полза при продължително комбинирано приложение на естрогени и медроксипрогестерон ацетат. Две широки клинични проучвания ( WHI и HERS вкл. Сърце и естроген/прогестин сравнително проучване) показват възможно повишаване на риска от кардиоваскуларна смъртност през първата година от лечението. За други лекарства за хормонална заместваща терапия има само ограничени данни от рандомизирани контролирани проучвания изследващи ефекта им върху кардиоваскуларната заболеваемост и смъртност. Поради това не е сигурно дали тези данни се отнасят за другите лекарства за хормонална заместваща терапия.

#### Съдови мозъчни инциденти

Едно широко рандомизирано клинично проучване (WHI - trial) е установило като вторичен резултат повишен риск от исхемичен инсулт при здрави жени по време на лечение с постоянна комбинация от конюгиран естроген и медроксипрогестерон ацетат. За жени неизползващи хормонална заместваща терапия е установено, че броят на случаите на инсулт за период 5 години е 3 на 1000 при жени на възраст между 50 и 59 години и 11 на 1000 при жени на възраст между 60 и 69 години.

При жени ползващи от конюгиран естроген и медроксипрогестерон ацетат за 5 години е установено, че броя на допълнителните случаи е между 0 и 3 ( най-вероятно 1) на 1000 жени на възраст между 50 и 59 години и между 1 и 9 (най-често 4) на 1000 жени на възраст между 60 и 69 години. Не е известно дали повишеният риск също се наблюдава при другите лекарства за хормонална заместваща терапия.

#### Овариален карцином

Продължителната (най-малко 5-10 години) употреба на съдържащи само естроген лекарства за хормонална заместваща терапия при хистеректомирани жени се асоциира с повишен риск от овариален карцином в някои епидемиологични проучвания. Не е известно дали продължителната употреба на комбинираните лекарства за хормонална заместваща терапия водят до различен риск от лекарствата съдържащи само естроген.

#### Други състояния

- Естрогените могат да предизвикат задръжка на течности и поради това пациенти с нарушена сърдечна или бъбречна функция трябва да се наблюдават внимателно. Пациентите с терминална бъбречна недостатъчност трябва да се наблюдават щателно, тъй като е установено, че нивото на циркулиращият Дерместрил – Септем се повишава;
- Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да се проследяват внимателно по време на естрогенна заместителна или хормонална заместителна терапия тъй като при такива случаи е наблюдавано значително повишение на плазмените триглицериди, водещо до панкреатит;
- Естрогените повишават тиреоидния свързващ глобулин (TBG) което води до повишаване на циркулиращия тотален тиреоиден хормон, установено с протеин свързан йод (PBI), T4 нивата (установено чрез хроматография или радиоимунологично) или T3 нивата (установено радиоимунологично). T3



фракцията се повишава в резултат на понижения тиреоиден свързващ глобулин. Концентрациите на свободния Т3 и Т4 са непроменени. Други свързващи протеини може да се повишат в серума, вкл. кортикоидният свързващ глобулин (СВГ) и глобулина свързващ половите хормони, респективно водещо до повишаване на нивата на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Свободните и биологично активни хормонални концентрации са непроменени. Концентрациите и на други плазмени протеини може да се повишат (ангиотензиноген/ренин субстрат, алфа-1-антитрипсин, церулоплазмин);

- Няма убедителни данни за подобряване на познавателните функции. Има някои данни от WHI проучването за повишен риск от възможна деменция при жени започнали да приемат постоянно конюгиран естроген и медроксипрогестерон ацетат след 65 годишна възраст. Не е известно дали това се отнася за по-млади жени в менопауза или други лекарства за хормонална заместваща терапия.

#### 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболизмът на естрогените може да се ускори при едновременното приемане на субстанции индуциращи ензимите, участващи в метаболизма на лекарствата, или по-специално цитохром Р450, като антиконвулсивни лекарства (напр. фенобарбитал, фенитион, карбамезепин) и антибиотици (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц). Ритонавир и нелфинавир, известни като силни инхибитори показват противно на това индуциращи свойства когато се приемат съвместно със стероидни хормони. Билкови лекарства съдържащи *Hypericum Perforatum* могат да индуцират метаболизма на естрогените.

При трансдермално приложение се избягва ефектът на първото преминаване през черния дроб, така, че трансдермално приложените естрогени може да бъдат по-леко повлияни от ензимните индуктори отколкото хормоните приложени орално.

Клинично, повишеният метаболизъм на естрогените и прогестерона може да доведе до намаляване на ефекта им и промени в профила на маточното кървене.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Дерместрил – Септем 50 не е показан по време на бременност. Ако по време на лечение с Дерместрил – Септем 50 настъпи бременност лечението трябва да се преустанови незабавно.

За момента, резултатите от повечето епидемиологични проучвания при непреднамерено излагане на фетуса на действието на естрогени не показват тератогенен или фетотоксичен ефект.

#### Лактация

Дерместрил – Септем 50 не се прилага по време на кърмене.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно Дерместрил – Септем 50 да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани реакции

Приблизително от 10 до 17% от пациентите лекувани с Дерместрил – Септем 50 при клиничните изследвания проявяват системни нежелани реакции, които са леки и преходни. Тежест в гърдите се докладва при 20 – 35% от пациентите. Локална реакция



на апликационното място, най-често лека еритема с или без сърбеж се наблюдава при 10 – 25% от пациентите.

В следната таблица е списъкът с нежеланите реакции, наблюдавани при лечение с Дерместил – Септем 50 и други лекарства за заместителна хормонална терапия съдържащи 17β – естрадиол:

Органи и системи	Чести нежелани реакции > 1/1000 < 1/10	Редки нежелани реакции < 1/100	Много редки нежелани реакции > 1/10 000 и < 1/1000
Психиатрични разстройства	Депресия		
Централна нервна система	Раздразнителност Главоболие	Мигрена, световъртеж	Промени в либидото, влошаване на епилепсия
Съдови разстройства		Повишаване на артериалното налягане	Венозен тромбоемболизъм
Гастроинтестинални разстройства	Гадене, абдоминални колики, метеоризъм	Повръщане	
Хепатобилиарни разстройства		Променени или аномални чернодробни функционални тестове	
Разстройства на кожата и подкожните тъкани*			Алергичен контактен дерматит, преходна след възпалителна пигментация, генерализиран сърбеж, екзантем
Разстройства на половата система и млечните жлези	Тежест и болки в гърдите, маточни кръвотечения, промяна във влагалищната секреция, хиперплазия на ендометриума	Рак на млечната жлеза	Новобразования на матката
Общи разстройства	Задръжка на течности с чувство на тежест в краката, повишаване или намаляване телното	Промени в глюкозния толеранс и кръвната коагулация	Възпаления на очите при носене на контактни лещи, анафилактични реакции ( понякога при пациенти с анамнеза за алергични реакции)

\* Кожните реакции са по-редки при поставяне на Дерместрил – Септем 50 залепен на горният външен квадрант на ханша, при промяна на мястото на всяка апликация.

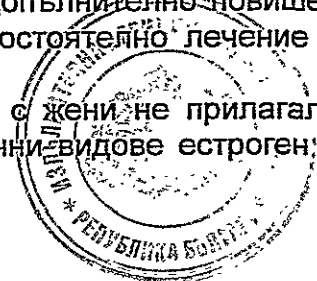
#### Рак на млечната жлеза

Съгласно данните от голям брой епидемиологични проучвания и едно рандомизирано плацебо контролирано проучване (WHI), допълнителният риск от рак на млечната жлеза се увеличава с увеличаването на продължителността на хормоналната заместителна терапия при пациенти приемали или приемащи в момента хормонална заместителна терапия.

При хормонална заместителна терапия провеждана само с естрогени, оценката на релативния риск при реанализа на оригиналните данни от 51 епидемиологични студия (при които >80% от пациентите са провеждали хормонална заместителна терапия само с естрогени) и от Милионното женско проучване (MWS) са близки, 1,35 (95%CI 1,21 – 1,49) и 1,30 (95%CI 1,21 – 1,40), респективно.

При комбинирана, хормонална заместителна терапия провеждана с естроген и прогестаген, големи епидемиологични проучвания са показали допълнително повишен риск от рак на млечната жлеза в сравнение с риска при самостоятелно лечение с естроген.

Милионното женско проучване (MWS) е показало че, сравнено с жени, не прилагали никога хормонална заместителна терапия, употребата на различни видове естроген –





прогестаген комбинации се асоциира с повишен риск от карцином на млечната жлеза (RR = 20, 95%CI: 1,88 – 2,12), отколкото при самостоятелно прилагане на естрогени (RR = 1,45: 95%CI 1,25 – 1,68).

WHI проучването показва допълнителен риск от приблизително 1,24 (95% CI 1,01 – 1,54) след 5,6 годишна употреба на естроген – прогестаген комбинирана хормонална заместваща терапия (CEE + MPA) в сравнение с пациентите приемащи плацебо.

Абсолютният риск калкулиран за MWS и WHI проучването е представен по-долу:

При MWS е изчислено, че от общата средна честота на карцином на млечната жлеза в развитите страни, че:

- При жени не получавали хормонална заместителна терапия карцином на млечната жлеза е диагностициран при 32 от 1000 на възраст между 50 и 64 години;
- На всеки 1000 жени, употребяващи или употребявали хормонална заместителна терапия, броят на допълнителните случаи ще бъде:

Използващи само естроген заместваща терапия

- между 0 и 3 (най-вероятно 1,5) за 5 годишна употреба
- между 3 и 7 (най-вероятно 5) за 10 годишна употреба

Използващи комбинирана естроген и прогестаген хормонална заместителна терапия

- между 5 и 7 (най-вероятно 6) за 5 годишна употреба
- между 18 и 20 (най-вероятно 19) за 10 годишна употреба

WHI проучването е установило, че след 5,6 годишно проследяване при жени на възраст между 50 и 79 години ще възникнат допълнително 8 случаи на инвазивен карцином на млечната жлеза, дължащ се на комбинирана хормонална заместителна терапия с естроген и прогестаген (CEE + MPA) за общо 10 000 годишни курса лечение.

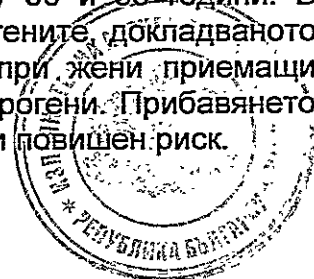
Съгласно изчисленията на данните от проучването е установено, че:

- За 1000 жени от плацебо групата около 16 случая на инвазивен карцином на млечната жлеза ще бъдат диагностицирани за период от 5 години.
- За 1000 жени използващи комбинирана хормонална заместителна терапия естроген и прогестаген (CEE + MPA) броят на допълнителните случаи ще бъде между 0 и 9 (най-вероятно 4) за период от 5 години.

Броят на допълнителните случаи на карцином на млечната жлеза при жени използващи хормонална заместителна терапия е в общи линии подобен при жени започващи хормонална заместителна терапия, независимо от възрастта при започване на лечението (между 45 и 65 години) (виж точка 4.4).

Ендометриален карцином

При жени с интактна матка, рискът от ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином се повишава с повишаването на продължителността на лечението с естрогени. Съгласно данните от епидемиологичните проучвания най-точната оценка на риска е, че при жени неизползващи хормонална заместителна терапия при около 5 на всеки 1000 жени е установен ендометриален карцином във възрастта между 50 и 65 години. В зависимост от продължителността на лечението и дозата на естрогените, докладваното повишение на риска за развитие на ендометриален карцином при жени приемащи естрогени варира между 2 и 12 пъти повече от неприемащите естрогени. Прибавянето на прогестаген към естрогенната терапия значително намалява този повишен риск.



Други нежелани лекарствени реакции са били докладвани като свързани с естроген/прогестаген терапия:

- Естроген зависими неоплазии – бенигнени и малигнени, напр. ендометриален карцином (виж точка 4.4 Специални предупреждения и специални указания за употреба);
- Венозен тромбоемболизъм, вкл. дълбоки венозни тромбози на краката и таза и белодробен емболизъм, са по-чести при жени приемащи хормонална заместителна терапия отколкото при неприемащи такава терапия жени. За повече информация виж точка 4.3 Противопоказания и точка 4.4 Специални предупреждения и специални указания за употреба;
- Миокарден инфаркт и мозъчен инсулт (виж точка 4.4 Специални предупреждения и специални указания за употреба);
- Заболявания на жлъчния мехур;
- Заболявания на кожата и подкожните тъкани: хлоазми, еритема мултиформе, еритема нодозум, съдова пурпура;
- Вероятна деменция (виж точка 4.4 Специални предупреждения и специални указания за употреба);

#### 4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране най-често са напрежение в гърдите, подуване на корема, тревожност, раздразнителност или задръжка на течности. Флатуленцията също може да се наблюдава като симптом на предозиране.

Отпадното кръвотечение може да се наблюдава като резултат на релативно предозиране на естрадиола по време на приемането на прогестаген.

Симптомите изчезват при отстраняване на пластира или когато дозата се редуцира.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1 Фармакодинамични данни

АТС код: G03CA03

Урогенитална система и полови хормони

Лекарственото вещество 17 $\beta$ -естрадиол е химически и биологически идентичен с човешкия естроген естрадиол. Той замества прекратената при жени в менопауза продукцията на естрогени и облекчава симптомите на менопаузата.

Естрогените предпазват от загубата на костна плътност при менопауза или след оваректомия.

#### Информация от клинични проучвания

- Облекчаване на менопаузалните симптоми се постига през първите няколко седмици от лечението.
- Превенция на остеопороза
  - Естрогенният дефицит при менопаузата се асоциира с повишаването на костната обмяна и намаляване на костната маса. Ефектът на естрогените върху костната минерална плътност е дозозависим. Протекцията е ефективна толкова, колкото продължава лечението. След прекратяването на хормоналната заместителна терапия, костната плътност започва да намалява със скорост, подобна на тази при нелекувани жени.



- Данните от WHI проучването и мета-анализите показват, че провежданото на хормонално заместително лечение, самостоятелно или в комбинация с прогестаген провеждано при здрави жени редуцира риска от бедрена, вертебрална или друга остеопоротична фрактура. Хормоналната заместителна терапия може също да профилактира фрактурите при жени с установена ниска костна плътност и/или придружаваща остеопороза, но ефектът при тях е ограничен.

## 5.2 Фармакокинетични данни

Средният плазменият полиживот на естрадиол е около 1 час. Плазменият клирънс е 650-900 литра/ден/м<sup>2</sup>. Естрадиол се метаболизира главно в черния дроб, най-важните метаболити са естриол, естрон, и техните конюгати (глюкорониди и сулфати) които са много по-малко активни от естрадиол. Метаболитите на естрадиола се елиминират главно през бъбреците като глюкорониди и сулфати. Метаболитите на естрадиола също се откриват във фецеса. Това се дължи на ентеро-хепатална циркулация.

След кожната апликация на Дерместрил – Септем 50, естрадиола се освобождава от съдържащият лекарственото вещество адхезивен матрикс през кожата и постъпва в системната циркулация директно, избягвайки метаболизъм при първото преминаване през черния дроб. В следствие на това, съотношението между естрадиол и естрон в плазмата, което пада под 1 при жени в менопауза и при орална естрогенна заместителна терапия, се завръща към пременопаузалните си нива (приблизително 1) при прилагането на трансдермален естрадиол.

Номиналната дневна *in vivo* скорост на освобождаване на Дерместрил – Септем 50 е 50µg. Системата е активна една седмица. Тази относителна скорост променя физиологичната серумна концентрация на естрадиола до нивата, установявани по време на ранната фоликуларна фаза в пременопаузалният период, като я поддържа постоянна през целият срок на приложение на пластира.

Физиологичната концентрация на естрадиола се достига 6 часа след апликацията на Дерместрил – Септем 50 при жени в менопауза, до средна концентрация повече от 257, pmol/l след 12 часа, респективно.

При многократна апликация на Дерместрил – Септем 50 на едноседмичен интервал, се достига средна максимална серумна концентрация на естрадиол, съответно 286 pmol/l, при постоянни условия. Серумната концентрация на естрадиол достига до физиологичните нива на пременопаузалните жени до 7 дни след апликацията и се възвръща на базовото ниво до 12-24 часа след отстраняването на пластира.

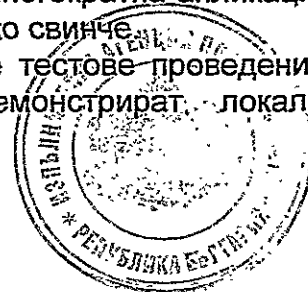
Постигнатата средна концентрация на естрадиол при постоянни условия е била 180 pmol/l. Минималната концентрация на естрадиола показана при постоянни условия е била 106 pmol/l.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания на действието на естрадиол върху опитни животни са показали очакваните естрогенни ефекти. Няма предклинични данни с клинично значение, освен вече включените в другите части на тази Кратка характеристика.

Проучванията за локална поносимост проведени при зайци демонстрират добра кожна толерантност към трансдермалните пластири при еднократна и многократна апликация.

Пластирите не са показали сензибилизиращ потенциал при морско свинче. Първичните тестове за кожно дразнене и сензибилизационните тестове проведени с акрилни кополимери, формиращи адхезивния матрикс демонстрират локална безопасност на тези компоненти.



## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества

Естрадиол съдържащ адхезивен матрикс:

Акрилни кополимери (Durotak 387-2352, Durotak 387-2287)

Покривно фолио:

Polyethylene terephthalate

Дерместрил – Септем 50 са трансдермални пластири, всеки един от които се състои от:

Прозрачно покривно фолио;

Естрадиол съдържащ едноцветен адхезивен матрикс;

Прозрачна предпазна опаковка, която се отстранява преди употреба;

Дерместрил – Септем	50
Размер (освобождаваща повърхност)	22,50 cm <sup>2</sup>
Номинално дневно in vivo освобождаване на естрадиол	50 µg

### 6.2 Несъвместимости

Не са известни фармацевтични несъвместимости

### 6.3 Срок на годност

Две години, ако се съхранява правилно, в интактна опаковка.

### 6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура до 25 °C.

Дерместрил – Септем 50 трябва да се съхранява в интактна опаковка.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Дерместрил – Септем 50 е пакетирани в картонена кутия, съдържаща 4 или 12 трансдермални пластири, херметично опаковани в предпазна опаковка съставена от 4 части: Surlyn, топлоизолиращ материал (вътрешно покритие), алуминиево фолио, полиетилен и хартия (външно покритие).

### 6.6 Инструкция за употреба

Опаковката се отваря при маркирания край (не се използват ножици, за да не се наруши целостта) и пластирът се изважда.

Дръжте пластира между палеца и показалеца, в частта ограничена от висияния край, който се издърпва. Отделете по-голямата част от предпазната опаковка с другата ръка и я отстранете. Избягвайте допира със залепващата част на пластира.

Поставете пластира върху кожата като дръжете между палеца и показалеца



частта все още покрита от защитния слой. Отделете останалата част от защитния слой и силно притиснете за около 10 секунди цялата повърхност на пластира. Натиснете с пръст отново по ръбовете, за да осигурите доброто прилепване.

След отстраняване, пластирът трябва да са прегъне със залепващата част навътре, и да се изхвърли.

7. Притежател на разрешението за употреба  
Rottapharm S.r.l.  
Via vilosa di sopra, 9 – 20052  
Monza (MI) Italy

8. Дата на първото разрешение за употреба  
Юни 2001 година

9. Дата на последна редакция на текста  
Март 2004 год.

