

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ESTRACOMB TTS®/ЕСТРАКОМБ ТТС

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ESTRACOMB TTS®/ЕСТРАКОМБ ТТС

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol (oestradiol); 17-Hydroxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one-acetate (norethisterone acetate).

Всяка опаковка ESTRACOMB TTS® се състои от 4 пластира ESTRADERM TTS 50 и 4 пластира ESTRAGEST TTS (0.25/50).

Всяка система ESTRADERM TTS 50 съдържа 4 мг естрадиол. Всяка система ESTRAGEST TTS (0.25/50) съдържа 10 мг естрадиол и 30 мг норетистерон ацетат.

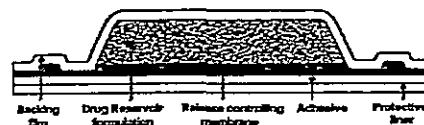
3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Лекарствена форма

ESTRADERM TTS 50 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. Лекарствения резервоар е запечатан между полимерно покритие. Активното вещество прониква в кожата и преминава директно в кръвообращението.

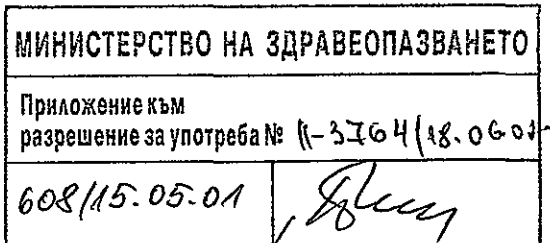
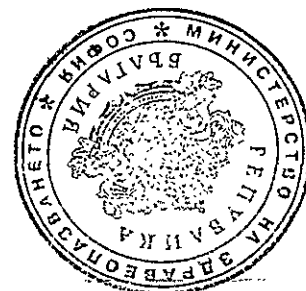
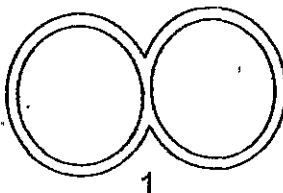
Напречно сечение:

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



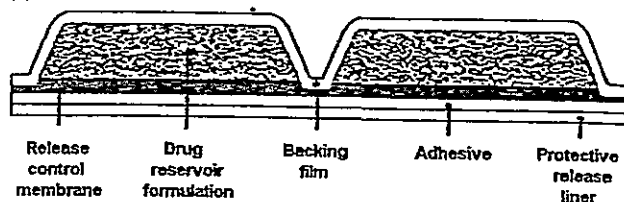
ESTRAGEST TTS (0.25/50) представлява тънка, изпъкнала, многослойна, прозрачна, трансдермална терапевтична система. Това е залепващ се пластир, който се поставя върху интактна кожа. Отделните лекарствени резервоари са запечатани между полимерно покритие и мембрана, контролираща освобождаването и ограничаваща скоростта, с която естрадиол и норетистерон ацетат (NETA) се освобождават непрекъснато през залепваща се повърхност към кожата. Активните вещества от пластира проникват през кожата и преминават директно в кръвообращението.

Форма:



Напречно сечение:

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



Дозировката

	ESTRADERM TTS 50	ESTRAGEST TTS (0.25/0.50)
Номинална скорост на освобождаване на естрадиол	50 µg/дневно	50 µg/дневно
Номинална скорост на освобождаване на NETA	-	0.25 µg/дневно
Съдържание на естрадиол	4 mg	10 mg*
Съдържание на NETA	-	30 mg
Област на освобождаване на лекарството	10 cm ²	20 cm ²
Отпечатък (покритие)	CG EFE	CG FNF

* Съдържанието на естрадиол е по-високо за да се осигури същата скорост на освобождаване на естрадиол при ESTRAGEST TTS (0.25/50), както при пластира ESTRADERM TTS 50.

Освобождаването на активното вещество се поддържа 4 дни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

При пациентки с интактна матка, лечение на признаци и симптоми, предизвикани от естрогенен дефицит по време на менопауза, напр. горещи вълни, нарушения в съня, придружаващи промени в настроението, както и урогенитална атрофия.

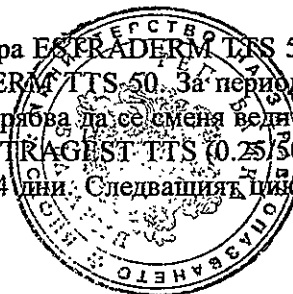
Предотвратяване на повишена постменопаузална костна загуба.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

ESTRACOMB TTS осигурява постоянна естрогенна и секвенциална прогестинова терапия при жени с интактна матка.

Един терапевтичен цикъл с ESTRACOMB TTS се състои от 4 пластира ESTRADERM TTS 50 и 4 пластира ESTRAGEST TTS (0.25/50). Лечението започва с ESTRADERM TTS 50. За период от 2 седмици се поставя по 1 пластрин два пъти седмично, т. е. системата трябва да се сменя веднъж на 3 до 4 дни. През следващите 2 седмици се поставя по един пластрин ESTRAGEST TTS (0.25/50) два пъти седмично, т. е. системата също се сменя веднъж на всеки 3 до 4 дни. Следващият цикъл на



лечение започва отново с ESTRADERM TTS 50 веднага след отстраняване на последния пластир ESTRAGEST TTS (0.25/50).

Седмица	1	2	3	4	
Пластири	1	2	3	4	1 2 3 4
	ESTRADERM TTS 50				ESTRAGEST TTS (0.25/50)

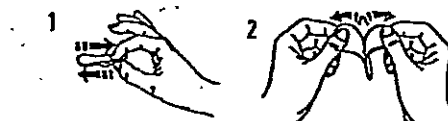
= 1 цикъл

Цикличното приложение на прогестина NETA води до поява на месечно кървене при повечето пациентки. Кървенето обикновено се появява в края на фазата на ESTRAGEST. Може да се очаква, че продължителността и тежестта на кървенето ще бъдат сходни с тези при нормалния менструален цикъл. Съществуват индивидуални вариации от тези параметри. Първият пластир ESTRADERM TTS 50 от новия цикъл се поставя независимо от продължителността на кървенето.

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 и то не трябва да се излага на директна слънчева светлина, т. е. области, които нормално са покрити от облеклото. Подходящи места са седалището, бедрата и корема.

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 белези на възпаление или дразнене.

ESTRACOMB TTS не трябва да се поставя върху гърдите. Системата не трябва да се поставя два последователни 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 или тромбоемболични нарушения, както и документирани в миналото подобни нарушения; известна свръхчувствителност към съставките на терапевтичната система; бременност и кърмене.



4.4. Предупреждения и предпазни мерки

Предупреждения

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 повишен риск за развитие на венозен тромбоемболизъм трябва внимателно да се обсъди потенциалния риск и очакваната полза преди назначаване на ХЗТ.

Като цяло за рискови фактори за венозен тромбоемболизъм се считат личната и фамилна анамнеза (показател за генетична предиспозиция е развитието на венозен тромбоемболизъм в роднини по права линия в относително млада възраст) и тежък обезитас ($\text{Body Mass Index} > 30 \text{ kg/m}^2$). Рискът се повишава също и с възрастта. Не съществува консенсус за ролята на вариците в етиологията на венозния тромбоемболизъм.

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.

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

Предпазни мерки

ESTRACOMB 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 аномалии 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 със закъснение в настъпването на естествената менопауза.

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 нетретираните. Повишеният риск от диагностициран карцином на гърдата е важно да бъде обсъден с пациента и съпоставен с познатата полза от ХЗТ.

Препоръчва се да се избягва прилагането на естрогени при жени със съществуващ карцином на гърдата или с анамнестични данни за прекаран в миналото такъв. Жени с известни рискове за развитие на карцином на гърдата, като фамилна анамнеза при родственици от първо коляно или състояния в гърдата, свързани с повишен риск, трябва да бъдат инструктирани как да се проверяват сами. Препоръчва се при тези 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 за 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 гореспоменатите 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 холестатична жълтеница 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 болните от диабет да се наблюдават при започване на терапията.

4.5. Лекарствени и други 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

ESTRACOMB 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 лекарствени реакции

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

Централна нервна система



Чести: главоболие.

Редки: световъртеж

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 при спиране на приложението, зацапване.

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

Други

Редки: оток, промени в теллото, болки в краката (които не са свързани с тромбемболия и обикновено са преходни с продължителност 3-6 седмици).

Много редки: анафилактикоидни 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 или NETA, но при необходимост, подобно състояние може бързо да се овладее чрез сваляне на пластира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамика

Фармакотерапевтична група: Хормонално-заместителна терапия (ATC G03CA53)



Естрадиол

Подобно на всички стероидни хормони, естрогените осъществяват техните метаболитни ефекти вътреклетъчно. 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, 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 урогениталната 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 и ESTRAGEST TTS (0.25/50) 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 пластир. 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 ESTRAGEST TTS (0.25/50) осигурява физиологична субституция с естрогени по същия начин, както ESTRADERM TTS 50.

След 28-дневно приложение на ESTRADERM TTS 50 не е наблюдавано въздействие върху концентрациите или активността на кръвните коагулационни фактори фибринопептид А, високомолекулен фибриноген и антитромбин III. След този период трансдермално прилаганият естрадиол не води до промяна както в концентрацията на циркулиращия ренин така и на глобулините, свързващи се с половите хормони, тироксина и кортизола. Установено е, че само след 3-седмично приложение трансдермалният естрадиол предизвиква дозозависимо намаление на уринната екскреция на калций и хидроксипролин. При продължително приложение на ESTRACOMB се поддържа и костната минерална плътност.

По време на фазата на приложение на ESTRAGEST TTS (0.25/50) глобулинът, свързващ половите хормони е леко понижен в сравнение с ESTRADERM TTS фазата.

Екскреция на калций и хидроксипролин с урината също е намалена по време на фазата на приложение на ESTRAGEST TTS, както при ESTRADERM TTS фазата.

Норетистерон ацетат

Норетистерон ацетат (NETA) е мощен прогестин, който имитира биологичното действие на ендогенно продуцирания хормон прогестерон. Прогестинът NETA се хидролизира в кожата до норетистерон (NET), който е активния хормон в кръвообращението.

Ефектите в тъканите на прогестерона зависят от първичната естрогенна стимулация и във всички тъкани, съдържащи естрогенови рецептори, са открити и прогестеронови рецептори (матка,



миометриум и ендометриум, яйцепровод, влагалище, вулва, гърди, черен дроб и т. н.). Прогестеронът индуцира синтеза на протеин и намалява броя на естрогеновите и прогестеронови рецептори, като по този начин ограничава ексцесивната растежна стимулация на целевите тъкани от естроген.

Прогестеронът намалява броя на естрадиоловите рецептори в целевите органи и индуцира ензима 17 β -хидроксистероид-дехидрогеназа, който локално окислява естрадиола до по-слабия естрогенен метаболит, естрон.

Един от главните целеви органи на прогестините е матката, където те действат чрез индуциране на секреторна трансформация на богатия на естрогени ендометриум. Спирането на прогестините води до отделяне и секретиране на богатия на естрогени ендометриум. Независимо от това обаче, има съобщения за поява на аменорея по време на лечение с ESTRACOMB TTS.

Комбинация естрадиол и NETA:

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 появата на нередовно кървене и ендометриален карцином. Биопсичните данни показват, че приложението на ESTRADERM TTS 50 за 2 седмици, последвано от ESTRAGEST TTS (0.25/50) води до трансформация на богатия на естрогени ендометриум в секреторна фаза и е ефективно за намаляване на риска от ендометриална хиперплазия, която може да се появи при самостоятелно приложение на естрогени.

В повечето случаи, трансдермалното приложение на NETA е ефективно в по-ниски дозировки в сравнение с пероралното, поради липсата на "first-pass" ефект.

Лечението с ESTRACOMB TTS до 1 година намалява общия холестерол, LDL холестерола и триглицеридите в плазмата в сравнение с изходните стойности. По време на фазата на лечение с ESTRAGEST TTS (0.25/50) се наблюдава леко понижаване на HDL холестерола. Това е основно HDL 3 фракцията, докато HDL 2 фракцията не се повлиява от лечение с ESTRAGEST TTS (0.25/50).

Неблагоприятните ефекти на липидните и нелипидните сърдечно-съдови рискови фактори могат да допринесат за повишена честота на сърдечно-съдовите заболявания при жени в менопауза. Подобряването на липидния профил може да бъде благоприятстващ фактор на хормонозаместителната терапия по отношение на риска от коронарно сърдечно заболяване при тези 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 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.

5.2. Фармакокинетични свойства

ESTRADERM TTS 50



При повтарящи се приложения на ESTRADERM TTS 50 два пъти седмично, естрадиоловите нива в плазмата достигат средно до 40-50 pg/mL. Тези нива са в диапазона на физиологичните концентрации и са приблизително с 30-40 pg/mL над средните стойности в постменопаузата, които са около 10 pg/mL. 24 часа след 4-дневния период на апликация, концентрациите на естрадиол в плазмата възстановяват изходните стойности.

Естрадиол не кумулира при повтарящи се приложения. Средното съотношение E2:E1 в плазмата достига 1:1, независимо от продължителността на лечението. Количеството на естрадиоловите съединения излъчвани в урината остава повишено при 2.0 до 2.5 µg/g креатинин по време на приложението. 2-3 дни след премахване на пластира се възстановяват изходните стойности от 0.5µg/g креатинин.

Естрадиол

Плазменият елиминационен полуживот 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 енетерохепаталния кръговрат.

ESTRAGEST TTS (0.25/50)

Норетистерон ацетатът, освобождаван от комбинирания пластир ESTRAGEST TTS (0.25/50), се хидролизира екстензивно от естерази по време на дифузията през кожата. Хидролиза се наблюдава в кръвта и на практика във всички останали органи.

Продуктът на разграждането, норетистерон (NET), е активният хормон, който циркулира в тялото.

Кожата е лимитираща бариера за скоростта на поемане на NETA и NET, защото преминаването на NETA от TTS при *in vitro* модели е няколко пъти по-голямо, в сравнение с преминаването NETA/NET през епидермиса. Независимо от това, индивидуалните вариации в поемането на NETA/NET са малки. Обратно на тази зависимост, скоростта на освобождаване на естрадиол се контролира главно от TTS.

Два дни след първата апликация на един пластир, плазмените нива на NET се повишават до steady state от 0.5 и 1.0 ng/mL (средно 0.7 до 0.8 ng/mL) при повтарящи се приложения.

Два дни след отстраняване на пластира ESTRAGEST TTS (0.25/50), концентрацията на NET спада до изходното ниво от < 0.15 ng/mL. Естрадиолът, освободен от ESTRAGEST TTS (0.25/50) запазва концентрационен профил, подобен на този при Estraderm TTS 50. През периода на приложение на ESTRAGEST TTS (0.25/50) стероидите не кумулират в плазмата. Средната екскреция на съединенията на NET и естрадиол в урината съответства на концентрационния профил в плазмата.

За NET и естрадиол индивидуалните и средни AUC в плазмата приблизително се удвояват при едновременно поставяне на два пластира ESTRAGEST TTS (0.25/50).

При повтарящи се приложения на ESTRAGEST TTS (0.25/50) плазмените нива на NET са същите, както и след еднократна апликация, което показва липсата на кумулация в кожата.

Норетистерон

NET се елиминира от плазмата със среден полуживот от 6 до 8 часа. Тоталният плазмен клирънс на NET достига до 340 L/(дневно x m²) след перорално приложение на NET. Фармакокинетиката на NET не се променя по време на продължително приложение. NET се метаболизира главно в



черния дроб чрез редукция на α, β -ненаситените кетонни структури в пръстен А на молекулата. Между четирите възможни стереоизомерни тетрахидростероида $5\beta, 3\alpha$ -хидрокси- производното е основният метаболит в плазмата. Тези вещества се излъчват предимно с урината или фекалиите като сулфатни или глюкуронови съединения.

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 ESTRACOMB TTS). Повечето документираните ефекти на екзогенно приложения естрадиол в проучвания при животни са в резултат на прилагането на по-високи дозировки и са 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 NET и NETA, 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".

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

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. Физикохимични несъвместимости

Ултравиолетова светлина (т. е. слънчева светлина)

Излагането на пластирите ESTRADERM TTS и ESTRAGEST TTS (0.25/50) на ултравиолетова светлина води до разграждане на естрадиола и NETA. 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 достъп на деца.

6.5. Вид и съдържание на опаковката



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

Опаковка

TTS 4 + 4

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, CH 4056, Basel, Switzerland

Представителство в Р. България:

София 1464, Площад на свободата № 1,

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

факс: + (359 2) 963 41 94

ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ: 16.02.1999

