

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Estrofem 2 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg estradiola v obliki 2,07 mg estradiol hemihidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 36,8 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Modre, filmsko obložene, okrogle bikonveksne tablete z vtisnjnim napisom NOVO 280. Premer 6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) simptomov pomanjkanja estrogenov pri ženskah po menopavzi.

Za preprečevanje osteoporoze pri pomenopavznih ženskah z visokim tveganjem za zlome v prihodnje, ki ne prenašajo ali imajo kontraindikacije za druga zdravila, odobrena za preprečevanje osteoporoze.

Zdravilo Estrofem je posebej namenjeno za ženske, ki so bile histerektomirane in zato ne potrebujejo kombiniranega estrogeno-progestagenskega zdravljenja.

Izkušnje z zdravljenjem žensk po 65. letu so omejene.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Estrofem je zdravilo za hormonsko nadomeščanje, ki vsebuje samo estrogen. Zdravilo Estrofem se uporablja peroralno, po eno tableto na dan brez prekinitve. Za uvedbo in nadaljevanje zdravljenja menopavznih simptomov je treba uporabljati najmanjši učinkoviti odmerek in ga uporabljati najkrajši možni čas (glejte poglavje 4.4).

Sprememba/Prehod na večji ali manjši odmerek zdravila Estrofem utegne biti indiciran, če odziv po 3 mesecih ne zagotovi zadovoljivega olajšanja simptomov ali če prenašanje zdravila ni zadovoljivo. Izgubljanje kostnih mineralov je praviloma mogoče doseči z 1 do 2 mg estradiola na dan, zato se za dolgoročno preprečevanje osteoporoze po navadi ne uporabljajo večji odmerki.

Zdravljenje žensk, ki so imele odstranjeno maternico, se lahko začne kateri koli primeren dan. Pri ženskah z amenorejo, ki še imajo maternico in prehajajo iz sekvenčne sheme za HNZ, se zdravljenje

začne 5. dan krvavitve in le v kombinaciji s progestagenom za najmanj 12-14 dni na 28 dnevni cikel; če ženska prehaja iz kontinuiranega kombiniranega HNZ, se zdravljenje z zdravilom Estrofem v kombinaciji s progestinom lahko začne na kateri koli dan, ki jim ustreza. Vrsta in odmerki uporabljenega progestagena morata zagotoviti zadostno zavrtje estrogensko izzvane proliferacije endometrija (glejte tudi poglavje 4.4).

Če bolnica pozabi vzeti tableto, mora tableto vzeti čimprej v naslednjih 12 urah. Če je preteklo več kot 12 ur, mora pozabljeno tableto zavreči. V primeru pozabljenega odmerka se pri ženskah, ki še imajo maternico lahko poveča verjetnost vmesne krvavitve in krvavkastega izcedka.

Pri histerektomiranih ženskah ni priporočljivo dodajati progestagena; izjema je predhodno diagnosticirana endometrioza.

4.3 Kontraindikacije

- Obstoječ rak na dojki, sum nanj ali anamneza o njem,
- znani estrogensko odvisni maligni tumorji (npr. rak na endometriju), sum nanje, ali anamneza o njih,
- diagnostično nepojasnjena krvavitev iz spolovil,
- nezdravljena hiperplazija endometrija,
- predhodna ali obstoječa venska tromboembolija (globoka venska tromboza, pljučna embolija),
- znana trombofilna motnja (npr. pomanjkanje proteina C, proteina S ali antitrombina (glejte poglavje 4.4)),
- aktivna ali nedavna arterijska tromboembolična bolezen (npr. angina pectoris, miokardni infarkt),
- akutna bolezen jeter ali anamneza o bolezni jeter, v kolikor se testi jetrne funkcije niso normalizirali,
- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov,
- porfirija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za zdravljenje pomenopavznih simptomov je HNZ dovoljeno uvesti le v primeru simptomov, ki neugodno vplivajo na kakovost življenja. V vseh primerih je treba tveganja in koristi natančno oceniti vsaj enkrat na leto; HNZ se sme nadaljevati le, dokler koristi odtehtajo tveganja.

Ker so izkušnje z zdravljenjem žensk s prezgodnjo menopavzo (zaradi propada jajčnikov ali operacije) omejene, so omejeni tudi dokazi o tveganjih, povezanih s HNZ prezgodnje menopavze. Zaradi nizke ravni absolutnega tveganja pri mlajših ženskah, bi lahko bilo ravnotežje med koristjo in tveganjem bolj ugodno pri mlajših ženskah, kot pri starejših.

Zdravniški pregled in spremljanje

Pred začetkom ali ponovno uvedbo HNZ je treba vzeti popolno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Klinični pregled (vključno z ginekološkim pregledom in pregledom dojk) se mora opirati na dobljene podatke ter na kontraindikacije in opozorila za uporabo. Med zdravljenjem so priporočljivi redni pregledi; njihovo pogostnost in naravo je treba prilagoditi posameznici. Ženskam je treba povedati, o kakšnih spremembah v dojkah morajo obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro (glejte podpoglavje »Rak na dojki«, spodaj). Preiskave, vključno s primernimi metodami slikanj, npr. mamografijo, je treba opravljati v skladu z veljavno presejalno prakso in jih prilagoditi kliničnim potrebam posameznice.

Stanja, ki zahtevajo nadzor

Bolnico je treba natančno nadzirati, če je katero od spodaj naštetih stanj prisotno, se je pojavilo v preteklosti oz. se je poslabšalo med nosečnostjo ali predhodnim hormonskim zdravljenjem. Upoštevati

je treba, da se lahko med zdravljenjem z zdravilom Estrofem te bolezni ponovijo ali poslabšajo, še zlasti:

- leiomiomi (maternični miomi) ali endometrioza,
- dejavniki tveganja za tromboembolične motnje (glejte spodaj),
- dejavniki tveganja za estrogensko odvisne tumorje, npr. dedna dispozicija za raka na dojki v 1. kolenu,
- hipertenzija,
- bolezni jeter (npr. adenom jeter),
- diabetes mellitus s prizadetostjo žil ali brez nje,
- holelitiaza,
- migrena ali (hud) glavobol,
- sistemski eritematozni lupus,
- anamneza hiperplazije endometrija (glejte spodaj),
- epilepsija,
- astma,
- otoskleroza.

Razlogi za takojšnjo opustitev zdravljenja

Zdravljenje je treba prekiniti, če se odkrije kontraindikacija ali se pojavi kaj od naslednjega:

- zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter,
- pomembno zvišanje krvnega tlaka,
- novonastali glavobol migrenskega tipa,
- nosečnost.

Hiperplazija endometrija in rak na endometriju

Med dolgotrajno uporabo samih estrogenov se pri ženskah z ohranjeno maternico poveča tveganje za hiperplazijo endometrija in karcinoma na njem. Opisano tveganje za raka na endometriju se pri ženskah, ki jemljejo samo estrogene, poveča od 2 do 12-krat v primerjavi z neuporabnicami, odvisno od trajanja zdravljenja in odmerka estrogena (glejte poglavje 4.8). Po končanju zdravljenja je tveganje lahko povečano še več kot 10 let.

Pri nehisterektomiranih ženskah dodajanje progestagena ciklično vsaj 12 dni na mesec/28-dnevni cikel ali stalno kombinirano estrogensko-progestagensko zdravljenje prepreči čezmerno tveganje, povezano s samo estrogenskim HNZ.

V prvih mesecih zdravljenja se lahko pri ženskah z ohranjeno maternico pojavijo vmesne krvavitve in krvavkast izcedek. Če se vmesna krvavitev ali krvavkast izcedek pojavi po določenem času zdravljenja oz. se nadaljuje po prekinitvi zdravljenja, je treba razlog raziskati; to lahko obsega tudi biopsijo endometrija za izključitev endometrijskega malignoma.

Neoponirana stimulacija z estrogeni lahko povzroči predmaligno ali maligno transformacijo rezidualnih žarišč endometrioze. Pri ženskah, histerektomiranih zaradi endometrioze, je zato estrogenskemu nadomestnemu zdravljenju priporočljivo dodati progestagene, zlasti če je znano, da imajo rezidualno endometriozo.

Rak na dojki

Zbrani dokazi kažejo povečano tveganje za raka na dojki pri ženskah, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestagensko HNZ ali samo estrogensko HNZ; to tveganje je odvisno od trajanja HNZ.

V preskušanju WHI (*Women's Health Initiative*) niso ugotovili povečanega tveganja za raka na dojki pri histerektomiranih ženskah, ki so uporabljale samo estrogensko HNZ. Pri opazovalnih študijah so večinoma poročali o majhnem povečanju tveganja za raka na dojki, ki je nižje kot pri ženskah, ki uporabljajo estrogensko-progestagenske kombinacije (glejte poglavje 4.8).

Rezultati velike metaanalize so pokazali, da se po prekinitvi zdravljenja povečano tveganje sčasoma

zmanjša, čas, potreben za vrnitev na izhodiščno stanje, pa je odvisen od trajanja predhodne uporabe HNZ. Če je ženska HNZ uporabljala več kot pet let, lahko tveganje obstaja še 10 let ali več.

HNZ, zlasti kombinirano estrogensko-progestagensko zdravljenje, povečuje gostoto na mamografskih posnetkih. To lahko neugodno vpliva na radiološko odkrivanje raka na dojki.

Rak na jajčniku

Rak na jajčniku se pojavlja veliko redkeje kot rak na dojki. Epidemiološki podatki iz obširne metaanalize kažejo rahlo zvečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko ali kombinacijo estrogenskega in progestagenskega HNZ, kar postane očitno po petih letih uporabe in se po prenehanju sčasoma počasi zmanjšuje. Nekatere druge študije, vključno s preskušanjem WHI, kažejo, da je uporaba kombiniranega HNZ lahko povezana s podobnim ali rahlo manjšim tveganjem (glejte poglavje 4.8).

Venska trombembolija

HNZ je povezano z 1,3 do 3-krat večjim tveganjem za vensko trombembolijo (VTE), tj. globoko vensko trombozo ali pljučno embolijo. Takšni dogodki so verjetnejši v prvem letu HNZ kot pozneje (glejte poglavje 4.8).

Bolnice z znanimi trombofilnimi stanji imajo večje tveganje za VTE. HNZ lahko prispeva k temu tveganju, zato je pri takšnih bolnicah HNZ kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Med splošno priznanimi dejavniki tveganja za VTE so jemanje estrogenov, starost, večje operacije, podaljšana imobilizacija, debelost (indeks telesne mase $> 30 \text{ kg/m}^2$), nosečnost/poporodno obdobje, sistemski eritematozni lupus in rak. O morebitni vlogi varikoznih ven pri VTE ni soglasja.

Tako kot pri vseh pooperacijskih bolnikih je treba pozornost nameniti preventivnim ukrepom za preprečitev VTE po operacijah. Če je verjetno, da bo elektivni operaciji sledila dolgotrajna imobilizacija, je priporočljivo HNZ prekiniti od 4 do 6 tednov prej. Zdravljenja se ne sme znova začeti, dokler ni ženska povsem mobilizirana.

Ženskam brez osebne anamneze VTE, ki imajo sorodnika z anamnezo tromboze v zgodnji starosti v prvem kolenu, je mogoče ponuditi presejalno testiranje; v tem primeru je treba žensko natančno seznaniti z omejitvami takšnega testiranja (presejanje odkrije le del trombofilnih motenj).

HNZ je kontraindicirano, če je pri družinskih članih ugotovljena s trombozo povezana trombofilna motnja ali če je motnja "huda" (npr. pomanjkanje antitrombina, proteina S ali proteina C, ali kombinacija motenj).

Pri ženskah, ki že prejemajo dolgotrajno antikoagulantno zdravljenje, je treba koristiti in tveganja HNZ natančno pretehtati.

Če se VTE pojavi po uvedbi zdravljenja, je zdravlilo treba nehati uporabljati. Bolnicam je treba naročiti, da se morajo takoj posvetovati s svojim zdravnikom, če opazijo možne simptome trombembolije (npr. bolečo oteklost noge, nenadno bolečino v prsih, dispnejo).

Bolezen koronarnih arterij

Randomizirana kontrolirana preskušanja niso pokazala zaščite pred miokardnim infarktom pri ženskah z obstoječo boleznijo koronarnih arterij ali brez nje, ki so prejemale kombinirano estrogensko-progestagensko ali samo estrogensko HNZ.

Podatki iz randomiziranih kontroliranih preskušanj niso pokazali povečanega tveganja za bolezen koronarnih arterij pri histerektomiranih ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko HNZ.

Ishemična možganska kap

Kombinirano estrogensko-progestagensko in samo estrogensko zdravljenje sta povezana z do 1,5-krat večjim tveganjem za ishemično možgansko kap. Relativno tveganje se s starostjo ali trajanjem menopavze ne spreminja. Ker pa je izhodiščno tveganje za možgansko kap močno odvisno od starosti, se celotno tveganje za možgansko kap pri uporabnicah HNZ s starostjo povečuje (glejte poglavje 4.8).

Druga stanja

Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine, zato je treba bolnice z motenim delovanjem srca ali ledvic skrbno spremljati.

Ženske, ki že imajo hipertrigliceridemijo, je treba med nadomeščanjem estrogenov ali hormonskim nadomestnim zdravljenjem skrbno spremljati, ker so pri tej motnji med estrogenskim zdravljenjem opisani redki primeri velikega zvišanja trigliceridov v plazmi, ki so vodili v pankreatitis.

Estrogeni zvišajo raven vezalnega globulina za tiroksin (TBG – thyroid binding globulin) in tako zvišajo raven celotnega ščitničnega hormona v obtoku, merjenega z beljakovinsko vezanim jodom (PBI – protein-bound iodine), koncentracijo T4 (s kolono ali radioimunskim preizkusom) ali koncentracijo T3 (z radioimunskim preizkusom). Vezava T3 na smolo je zmanjšana, kar odraža zvišanje TBG. Koncentraciji prostega T4 in T3 sta nespremenjeni. Zvišane so lahko še druge vezavne beljakovine v serumu, tj. vezalni globulin za kortikoide (CBG – corticoid binding globulin), kar povzroči zvišanje kortikosteroidov v obtoku, in vezalni globulin za spolne hormone (SHBG – sex-hormone-binding globulin), kar povzroči zvišanje spolnih steroidov v obtoku. Koncentracije prostih ali biološko aktivnih hormonov se ne spremenijo. Zvišajo se lahko druge beljakovine v plazmi (angiotenzinogen/reninski substrat, alfa-I-antitripsin, ceruloplazmin).

Uporaba HNZ ne izboljša kognitivne funkcije. Nekateri izsledki kažejo, da je tveganje za možno demenco večje pri ženskah, ki začnejo uporabljati stalno kombinirano ali samo estrogensko HNZ po 65. letu starosti.

Zdravilo Estrofem vsebuje laktozo. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnovo estrogenov lahko zveča sočasna uporaba snovi, ki inducirajo encime za presnovo zdravil, zlasti encime citokroma P450; med takšnimi so antiepileptiki (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) in zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir in nelfinavir, ki sta sicer znana kot močna zaviralca, pa - nasprotno - med sočasno uporabo s steroidnimi hormoni delujeta kot induktorja. Zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko inducirajo presnovo estrogenov.

Klinično lahko povečana presnova estrogenov povzroči zmanjšanje učinka in spremembe materničnih krvavitev.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Estrofem ni indicirano med nosečnostjo. Če ženska med uporabo zdravila Estrofem zanosi, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Izsledki večine doslej opravljenih epidemioloških raziskav, relevantnih glede naključne izpostavljenosti ploda estrogenu, ne kažejo teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

Dojenje

Zdravilo Estrofem ni indicirano med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni znano, da bi zdravilo Estrofem vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Klinične izkušnje

V kliničnih raziskavah je neželene reakcije na zdravilo doživelo manj kot 10 % bolnic. Najpogosteje opisane neželene reakcije so občutljivost dojk/bolečine v dojkah, bolečine v trebuhu, edemi in glavobol.

Med zdravljenjem z zdravilom Estrofem se lahko pojavijo spodaj naštetе neželene reakcije.

organski sistem	zelo pogosto ≥ 1/10	pogosto ≥ 1/100, < 1/10	občasno ≥ 1/1.000, < 1/100	redko ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Psihiatrične motnje		depresija		
Bolezni živčevja		glavobol		
Očesne bolezni			motnje vida	
Žilne bolezni			venska embolija	
Bolezni prebavil		bolečine v trebuhu ali navzea	dispepsija, bruhanje, flatulenca ali napenjanje	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			holelitiaza	
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj ali urtikarija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		krči v nogah		
Motnje reprodukcije in dojk		občutljivost dojk, povečanje dojk ali bolečine v dojkah		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		edemi		
Preiskave		povečanje telesne teže		

Izkušnje po začetku trženja

Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov na zdravilo so bili spontano prijavljeni spodaj opisani; po splošni presoji so lahko povezani z uporabo zdravila Estrofem. Pogostnost poročanja teh spontanich neželenih učinkov na zdravilo je zelo redko (< 1/10.000, neznan (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)). Izkušnje po začetku trženja so podvržene pomanjkljivemu poročanju, predvsem trivialnih in dobro poznanih neželenih učinkov. Navedene pogostnosti je treba tolmačiti v tej luči:

- Bolezni imunskega sistema: generalizirane preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktična reakcija/šok),
- bolezeni živčevja: poslabšanje migrene, možganska kap, omotica, depresija,
- bolezeni prebavil: diareja,
- bolezeni kože in podkožja: alopecija,
- motnje reprodukcije in dojk: neredne krvavitve iz nožnice*,
- preiskave: zvišanje krvnega tlaka.

V povezavi z drugimi estrogenskimi zdravljenji so bili opisani naslednji neželeni učinki:

- miokardni infarkt, kongestivna srčna bolezen,
- venska tromboembolija, tj. globoka venska tromboza nog ali medenice in pljučna embolija,
- bolezen žolčnika,
- bolezeni kože in podkožja: kloazma, multiformni eritem, nodozni eritem, žilna purpura, pruritus,
- vaginalna kandidoza,
- od estrogena odvisne maligne in benigne novotvorbe; npr. rak na endometriju (glejte poglavje 4.4), hiperplazija endometrija in povečanje velikosti materničnih miomov*,
- insomnija,
- epilepsija,
- motnje libida NDO (ne dodatno opredeljene),
- poslabšanje astme,
- verjetna demenca po 65. letu starosti (glejte poglavje 4.4).

*pri nehisterektomiranih ženskah

Tveganje za raka na dojki

Povečano tveganje pri uporabnicah samo estrogenskega zdravljenja je manjše kot pri uporabnicah estrogensko-progestagenskega zdravljenja.

Ženske, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestagensko HNZ več kot 5 let, imajo do 2-krat večje tveganje za raka na dojki. Raven tveganja je odvisna od trajanja uporabe (glejte poglavje 4.4).

Predstavljene so ocene absolutnega tveganja, ki temeljijo na rezultatih največjega randomiziranega, s placebom nadzorovanega preskušanja (študija WHI) in največje metaanalize prospektivnih epidemioloških študij

Največja metaanaliza prospektivnih epidemioloških študij

Ocenjeno dodatno tveganje za raka na dojki po 5 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m²)

Strost ob začetku HNZ (leta)	Incidenca na 1.000 žensk, ki niso nikoli uporabljale HNZ, v 5 letnem obdobju (50-54 let)*	Razmerje tveganj	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ po 5 letih
Samo estrogensko HNZ			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinacija estrogena in progestagena			

50	13,3	1,6	8,0
----	------	-----	-----

* Na podlagi izhodiščne incidence v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/ m²).

Opomba: Ker se izhodiščna incidenca raka na dojki med državami EU razlikuje, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka na dojki.

Ocenjeno dodatno tveganje za raka na dojki po 10 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m²)

Starost ob začetku HNZ	Incidenca na 1.000 žensk, ki niso nikoli uporabljale HNZ v 10-letnem obdobju (50–54 let)*	Razmerje tveganj	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ po 10 letih
Samo estrogensko HNZ			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinacija estrogena in progestagena			
50	26,6	1,8	20,8

* Na podlagi izhodiščne incidence v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/ m²).

Opomba: Ker se izhodiščna incidenca raka na dojki med državami EU razlikuje, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka na dojki.

Študije US WHI – dodatno tveganje za raka na dojki po 5-letni uporabi

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1.000 žensk v kraku s placebom v 5 letih	Razmerje tveganj in 95 % interval zaupanja	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ v 5 letih (95 % interval zaupanja)
Samo estrogen – CEE			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
CEE+MPA estrogen-progestagen**			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	4 (0–9)

* Študija WHI pri ženskah brez maternice, ki niso imele večjega tveganja za raka na dojki.

** Če je bila analiza omejena na ženske, ki pred študijo niso uporabljale HNZ, v prvih 5 letih ni bilo opaznega večjega tveganja zaradi zdravljenja. Po 5 letih je bilo tveganje večje kot med neuporabnicami.

Tveganje za raka na endometriju

Pomenopavzne ženske z maternico

Tveganje za raka na endometriju je približno 5 na 1.000 žensk z maternico, ki ne prejemajo HNZ. Pri ženskah z maternico samo estrogensko HNZ ni priporočljivo, ker poveča tveganje za raka na endometriju (glejte poglavje 4.4).

Odvisno od trajanja samo estrogenskega zdravljenja in odmerka estrogena se je tveganje za raka na endometriju v epidemioloških študijah povečalo za 5 do 55 dodatnih diagnosticiranih primerov na 1.000 žensk, starih od 50 do 65 let.

Dodatek progestagena samo estrogenskemu zdravljenju za vsaj 12 dni na cikel lahko prepreči to večje tveganje. V študiji *Million Women Study* 5-letno kombinirano (sekvenčno ali stalno) HNZ ni povečalo tveganja za raka na endometriju (relativno tveganje 1,0 (0,8–1,2)).

Tveganje za raka na jajčniku

Uporaba samo estrogenskega ali kombinacije estrogenskega in progestagenskega HNZ je povezana z rahlo zvečanim tveganjem za diagnosticiranje raka na jajčniku (glejte poglavje 4.4).

Pri metaanalizi 52 epidemioloških študij so poročali o povečanem tveganju za raka na jajčniku pri ženskah, ki trenutno uporabljajo HNZ, v primerjavi z ženskami, ki niso nikoli uporabljale HNZ

(relativno tveganje: 1,43; 95 % IZ: 1,31-1,56). Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, je 5-letna uporaba HNZ povzročila približno en dodaten primer na 2.000 uporabnic. Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka na jajčniku pri približno dveh ženskah od 2.000.

Tveganje za vensko tromboembolijo

HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim relativnim tveganjem za nastanek venske tromboembolije (VTE), tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Pojav takšnega dogodka je verjetnejši v prvem letu uporabe HNZ (glejte poglavje 4.4). Rezultati študij WHI so prikazani spodaj.

Študije WHI – dodatno tveganje za VTE med 5-letno uporabo

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1.000 žensk v kraku s placebom v 5 letih	Razmerje tveganj in 95 % interval zaupanja	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ v 5 letih (95 % interval zaupanja)
Samo estrogen peroralno*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Kombinirani estrogen-progestagen peroralno			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Študija pri ženskah brez maternice

Tveganje za bolezen koronarnih arterij

Tveganje za bolezen koronarnih arterij je nekoliko večje pri uporabnicah kombiniranega estrogeno-progestagenskega HNZ, starejših od 60 let (glejte poglavje 4.4).

Tveganje za ishemično možgansko kap

Uporaba samo estrogenkega ali estrogeno-progestagenskega zdravljenja sta povezani z do 1,5-krat večjim relativnim tveganjem za ishemično možgansko kap. Tveganje za možgansko kap zaradi krvavitve (hemoragična kap) se med HNZ ne poveča.

To relativno tveganje ni odvisno od starosti ali trajanja uporabe, nasprotno pa je izhodiščno tveganje močno odvisno od starosti. Celotno tveganje za možgansko kap pri uporabnicah HNZ se s starostjo povečuje (glejte poglavje 4.4).

Študije WHI skupaj – dodatno tveganje za ishemično možgansko kap* v 5 letih uporabe

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1.000 žensk v kraku s placebom v 5 letih	Razmerje tveganj in 95 % interval zaupanja	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ v 5 letih (95 % interval zaupanja)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Razlikovanja med ishemično in hemoragično možgansko kapjo ni bilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Študije akutne toksičnosti niso pokazale povečanega tveganja za pojav neželenih učinkov v primeru nenamerne uporabe prevelikega odmerka zdravila (večkratnik dnevnega terapevtskega odmerka).

V primeru prevelikega odmerjanja se pri nekaterih ženskah lahko pojavi navzea, bruhanje in odtegnitvena krvavitev. Zdravljenje mora biti simptomatsko, saj specifični antidot ne obstaja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: naravni in polysintetični estrogeni, enokomponentna zdravila. Oznaka ATC: G03CA03.

Učinkovina, sintezni 17β -estradiol, je kemično in biološko identična endogenemu človeškemu estradiolu. Nadomešča izpad nastajanja estrogena pri ženskah v menopavzi in blaži menopavzne simptome.

Ublažitev menopavznih simptomov nastopi v prvih tednih zdravljenja.

Estrogeni preprečujejo izgubljanje kostne mase po menopavzi ali ovariektomiji.

Pomanjkanje estrogenov v menopavzi je povezano z večjo kostno resorpcijo in zmanjšanjem kostne mase. Učinek estrogenov na kostno mineralno gostoto je odvisen od odmerka. Kaže, da je zaščita učinkovita, dokler traja zdravljenje. Kostna masa se po prekinitvi HNŽ zmanjšuje podobno hitro kot pri ženskah, ki niso bile zdravljene.

Ugotovitve preskušanja WHI in meta-analiziranih preskušanj kažejo, da trenutno (tj. potekajoče) HNŽ samo ali v kombinaciji s progestagenom, uporabljeno pri pretežno zdravih ženskah, zmanjša tveganje za zlom kolka, vretenc in drugih osteoporotičnih zlomov. HNŽ lahko tudi prepreči zlome pri ženskah z majhno kostno gostoto in/ali razvito osteoporozo, vendar so dokazi o tem omejeni.

Učinke zdravila Estrofem na kostno mineralno gostoto so proučevali v 2-letni randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani raziskavi žensk v zgodnji pomenopavzi ($n = 166$, vključno z 41, ki so uporabljale zdravilo Estrofem 1 mg in 42, ki so uporabljale zdravilo Estrofem 2 mg). V primerjavi s placebom je zdravilo Estrofem v odmerkih 1 mg in 2 mg značilno preprečilo izgubljanje kostnine v ledveni hrbtenici in celotnem kolku. Celotna razlika v povprečnem odstotku sprememb kostne mineralne gostote v primerjavi s placebom je bila v ledveni hrbtenici 4,3 % z 1 mg in 5,3 % z 2 mg, v vratu stegenice pa 4,0 % z 1 mg in 3,9 % z 2 mg. Ustrezni vrednosti v kolku sta bili po 2 letih zdravljenja 3,3 % in 3,2 %.

Delež žensk, ki se jim je kostna mineralna gostota v ledvenem predelu med zdravljenjem ohranila ali povečala, je bil 61 % pri ženskah, ki so uporabljale zdravilo Estrofem 1 mg, in 68 % pri tistih, ki so uporabljale zdravilo Estrofem 2 mg. Delež žensk, ki se jim je kostna mineralna gostota v vratu stegenice med zdravljenjem ohranila ali povečala, je bil 69 % pri ženskah, ki so uporabljale zdravilo Estrofem 1 mg, in 59 % pri tistih, ki so uporabljale zdravilo Estrofem 2 mg. Kostna mineralna gostota v kolku pa se je ohranila ali povečala pri 78 % žensk, tako pri zdravilu Estrofem 1 mg, kot tudi pri zdravilu Estrofem 2 mg.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi se 17β -estradiol v mikronizirani obliki hitro absorbira iz prebavil. Podvržen je

znatni presnovi prvega prehoda v jetrih in drugih enteričnih organih; največjo koncentracijo v plazmi - približno 44 pg/ml (razpon: 30-53 pg/ml) - doseže v 6 urah po zaužitju 2 mg. Razpolovni čas 17 β -estradiola je približno 18 ur. Kroži vezan na SHBG (37 %) in albumin (61 %); nevezanega je samo približno 1-2 %. 17 β -estradiol se presnavlja predvsem v jetrih in črevesu, a tudi v ciljnih organih; presnova vključuje nastajanje manj aktivnih ali neaktivnih presnovkov, med njimi estrona, kateholestrogenov ter več estrogenskih sulfatov in glukuronidov. Estrogeni se deloma izločijo z žolčem, pri čemer hidrolizirajo in reabsorbirajo (enterohepatično kroženje), v glavnem pa v urinu v biološko neaktivni obliki.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost estrogenov je majhna. Zaradi izrazitih razlik med živalskimi vrstami ter med živalmi in človekom je napovedna vrednost predkliničnih rezultatov glede uporabe estrogenov pri človeku omejena.

Pri eksperimentalnih živalih sta estradiol ali estradiolvalerat že v razmeroma majhnih odmerkih učinkovala embrioletalno; opazili so malformacije urogenitalnega trakta in feminizacijo moških plodov.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnih tveganj za človeka, razen tistih, ki jih obravnavajo druga poglavja tega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablet:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
hidroksipropilceluloza
smukec
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
smukec
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 28 tabletami v plastični škatlici (koledarsko pakiranje).

Koledarsko pakiranje z 28 tabletami je sestavljeno iz 3 delov:

- podlage iz obarvanega, neprozornega polipropilena,
- obročastega pokrovčka iz prozornega polistirena,
- osrednje kazalne ploščice iz obarvanega, neprozornega polistirena.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/97/00590/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 07.03.1997
Datum zadnjega podaljšanja: 21.11.2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.12.2020