

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Estrofem 1mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1mg estradiolu vo forme hemihydrátu estradiolu.

Pomocné látky:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 38,4mg monohydrátu laktózy .

Úplny zoznam pomocných látok so známym účinkom, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Estrofem 1mg: Červené, filmom obalené, okrúhle bikonvexné tablety s vyrytým NOVO 282.
Priemer: 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hormonálna substitučná liečba (HSL) príznakov nedostatku estrogénov u žien v postmenopauze.

Na prevenciu osteoporózy u žien v postmenopauze, so zvýšeným rizikom vzniku fraktúr, ktoré netolerujú, alebo sú pre ne kontraindikované iné lieky schválené na prevenciu osteoporózy. Estrofem sa hlavne indikuje u žien po hysterektómii, ktoré z tohto dôvodu nevyžadujú kombinovanú liečbu estrogén/progestagén.

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Estrofem je liek na hormonálnu substitúciu s obsahom samotných estrogénov. Estrofem sa užíva perorálne, jedna tableta denne bez prerušenia. Na začatie a pokračovanie liečby menopauzálnych príznakov má byť použitá najnižšia účinná dávka počas najkratšej doby trvania liečby (pozri tiež časť 4.4).

Prestavenie pacientky na vyššiu alebo nižšiu dávku lieku Estrofem môže byť indikované, ak je klinická ,odpoveď pacientky nedostatočná po troch mesiacoch liečby alebo nie je dostatočne tolerovaná.. Dávka postačujúca na prevenciu osteoporózy je 1-2 mg estradiolu denne, preto sa obvyčajne sa nepoužíva vyššia dávka na dlhodobú profylaxiu osteoporózy.

U žien bez maternice liečba liekom Estrofem môže začať v ľubovoľný deň. U žien s maternicou a prítomnou amenoreou a ktoré sú prestavené zo sekvenčnej HSL liečba liekom Estrofem môže začať na 5. deň krvácania a len v kombinácii s progestagénom, najmenej počas 12-14 dní; ak prechádzajú z kontinuálnej kombinovanej HSL. Liečba liekom Estrofem spolu s progestínom môže začať v ktorýkoľvek deň. Typ a dávka progestagénu má zabezpečiť dostatočnú inhibíciu proliferácie endometria vyvolanú estrogénmi. (pozri tiež časť 4.4).

Ak pacientka zabudla užiť tabletu, má túto tabletu užiť hneď ako je to možné do nasledujúcich 12 hodín. Ak prešlo viac ako 12 hodín táto tableta má byť znehodnotená.

Zabúdanie užitia dávky u žien s maternicou môže zvýšiť pravdepodobnosť náhleho krvácania a špinenia.

Pokiaľ nebola pred tým diagnostikovaná endometrióza, u hysterektomovaných žien sa neodporúča pridávať gestagén.

4.3 Kontraindikácie

- Potvrdená, prekonaná alebo suspektná rakovina prsníka
- Potvrdené, prekonané alebo suspektné estrogén - dependentné zhubné nádory (napr. rakovina endometria)
- Nediagnostikované krvácanie z pošvy
- Neliečená hyperplázia endometria
- Predchádzajúca alebo súčasná žilová trombembólia (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia)
- Známe trombofilné chorobné poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu (pozri časť 4.4))
- Aktívne alebo prekonané arteriálne trombembolické ochorenie (napr. angína pectoris, infarkt myokardu)
- Akútne alebo prekonané ochorenie pečene, ak pečeňové testy stále nedosiahli normálne hodnoty
- Známa precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek zložku lieku
- Porfýria

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba postmenopauzálnych symptómov s HSL sa má začať len pri príznakoch, ktoré majú nepriaznivý vplyv na kvalitu života. Vo všetkých prípadoch musí byť aspoň raz ročne starostlivo posúdené riziko a prínos a v HSL sa má pokračovať len tak dlho, pokiaľ prínos prevažuje nad rizikom.

Pretože skúsenosti s liečbou žien s predčasnou menopauzou (kvôli zlyhávaniu vaječníkov alebo chirurgickému zákroku) sú obmedzené, dôkazy o rizikách spojených s HSL sú tiež obmedzené v liečbe predčasnej menopauzy. Vzhľadom na nízku úroveň absolútneho rizika u mladších žien, môže byť pomer prínosu a rizika priaznivejší ako u starších žien.

Lekárske vyšetrenie/sledovanie

Pred začatím alebo obnovením HSL musí byť vykonaná úplná osobná a rodinná anamnéza pacientky. Lekárske vyšetrenia (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) môžu poukázať na kontraindikácie

a nebezpečenstvá použitia. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a zameranie sa prispôsobuje jednotlivkej pacientke. Ženy majú byť poučené, aby všetky zistené zmeny na prsníkoch oznámili lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri časť nižšie „Rakovina prsníka“). Vyšetrenia, vrátane zobrazovacích metód napr. mamografie sa majú vykonávať v súlade so súčasne akceptovanou skriningovou praxou a modifikované podľa klinických potrieb jednotlivkej pacientky.

Stavy, ktoré si vyžadujú dohľad

Ak sú prítomné nasledujúce stavy, príp. sa objavili predtým a/alebo sa zhoršili počas tehotenstva, alebo predchádzajúcej hormonálnej liečby, je treba pacientky pozorne sledovať. Je treba mať na pamäti, že tieto stavy sa môžu opakovať alebo zhoršiť počas liečby liekom Estrofem, konkrétne:

- Leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza
- Rizikové faktory tromboembolických ochorení (pozri nižšie)
- Rizikové faktory pre estrogén-dependentné nádory, napr. prvý stupeň dedičnosti nádoru prsníka
- Hypertenzia
- Ochorenie pečene (napr. adenóm pečene)
- Diabetes s postihnutím ciev alebo bez neho
- Žlčové kamene
- Migréna alebo (silné) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- Hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleróza.

Dôvody na okamžité ukončenie liečby:

Liečba musí byť ukončená v prípade objavenia sa kontraindikácie a v nasledujúcich prípadoch:

- Žltacka alebo zhoršenie pečeneových funkcií
- Významné zvýšenie krvného tlaku
- Nový výskyt migrenózných bolestí hlavy
- Gravidita

Hyperplázia endometria a rakovina

U žien s intaktnou maternicou je zvýšené riziko hyperplázie endometria a rakoviny, keď sú estrogény podávané samostatne dlhšiu dobu. Hlásené zvýšenie rizika hyperplázie endometria u žien užívajúcich samotné estrogény je 2- až 12-násobne vyššie v porovnaní s neužívajúcimi ženami, v závislosti od

dĺžky liečby a dávke estrogénov (pozri časť 4.8). Po ukončení liečby môže zostať zvýšené riziko po dobu najmenej 10 rokov.

Pridanie progestagénov počas najmenej 12 dní cyklu u nehysterektomizovaných žien zabraňuje zvýšenému riziku spojenému s HSL so samotnými estrogénmi.

Počas prvých mesiacov liečby sa môže objaviť náhle krvácanie a špinenie u žien s intaktnou maternicou. Ak sa náhle krvácanie alebo špinenie objaví po určitom čase počas liečby, alebo pretrváva po prerušení liečby, príčina musí byť zistená. Vyšetrenie môže zahŕňať biopsiu endometria na vylúčenie malignity endometria.

Nekontrolovaná estrogénová stimulácia môže viesť k premalígnej alebo malígnej transformácii vo zvyškových ohniskách endometriózy. Z tohto dôvodu pridávanie progestagénu k estragénovej substitučnej liečbe sa má zvážiť u žien ktoré podstúpili hysterektómiu kvôli endometrióze, ak majú reziduálnu endometriózu.

Rakovina prsníka

Celkové údaje dokazujú, že zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogén-progestagén alebo len estrogén, ktoré je závislé od dĺžky užívania HSL.

„Women’s Health Initiative study“ (WHI), nezistila žiadne zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien po hysterektómii užívajúcich samotnú estrogénovú HSL. Observačné štúdie väčšinou zaznamenali malé zvýšenie rizika diagnostikovania rakoviny prsníka, ktoré je nižšie ako to, ktoré sa zistilo u žien užívajúcich kombinácie estrogén-progestagén (pozri časť 4.8).

Výsledky rozsiahlej meta-analýzy preukázali, že po ukončení liečby sa zvýšené riziko časom zníži a čas potrebný na návrat k východiskovej hodnote závisí od trvania predchádzajúceho používania HSL. Ak sa HSL používala dlhšie ako 5 rokov, riziko môže pretrvávajúť 10 rokov alebo viac.

HSL, hlavne kombinovaná estrogén-progestagénová liečba zvyšuje hustotu mamografického zobrazenia, čo môže mať nepriaznivý vplyv na rádiologickú detekciu rakoviny prsníka.

Ovariálny karcinóm

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka.

Z epidemiologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HSL obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje.

Niektoré iné štúdie, vrátane skúšania Iniciatívy pre zdravie žien (WHI), naznačujú, že užívanie kombinovaných liekov HSL môže byť spojené s podobným alebo trochu nižším rizikom (pozri časť 4.8).

Žilový tromboembolizmus

HSL je spojená s 1,3- až 3-násobným rizikom rozvinutia žilovej tromboembólie (VTE), napr. hlboká žilová tromboza alebo pľúcna embólia. Objavenie sa takýchto prípadov je pravdepodobnejšie v prvom roku HSL ako neskôr (pozri časť 4.8).

Pacientky so známymi trombofilickými stavmi majú zvýšené riziko VTE a HSL môže prispievať k tomuto riziku. HSL je preto kontraindikovaná u týchto pacientok (pozri časť 4.3).

Všeobecne známe rizikové faktory VTE zahŕňajú užívanie estrogénov, vyšší vek, veľký chirurgický zákrok, dlhú imobilizáciu, obezitu (BMI > 30 kg/m²) graviditu/popôrodné obdobie, systémový lupus

erythematosus (SLE) a rakovinu. Neexistuje žiadny jednotný názor na možnú úlohu varikózných žíl pri VTE.

U všetkých pacientov po operácii sa má pamätať na profylaktické opatrenia na predchádzanie VTE po operáciách. Ak nasleduje dlhodobá imobilizácia po elektívnej chirurgii odporúča sa dočasné prerušenie HSLna 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba má byť obnovená až po úplnej mobilizácii pacientky.

U žien, ktoré nemajú v osobnej anamnéze VTE, ale ktoré majú trombózu v anamnéze u príbuzných prvého stupňa v mladom veku, sa môže uvažovať o skríningu, po starostlivom zvážení s ohľadom na jeho obmedzenia (iba časť trombofilických defektov je identifikovaná skríningom).

Ak je identifikovaná trombofilická porucha, ktorá sa vylučuje s trombózou u rodinných príslušníkov alebo je „závažná“ (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S, alebo proteínu C alebo kombinácia defektov), HSL je kontraindikovaná.

Ženy, ktoré sú už na chronickej antikoagulačnej liečbe, vyžadujú starostlivé posúdenie prínosu/rizika užívania HSL.

Ak sa VTE vyvíja po začatí liečby, liek má byť vysadený. Pacientky hneď ako zbadajú možné tromboembolické príznaky (napr. bolestivé opuchy nohy, náhla bolesť v hrudi, dýchavičnosť) majú okamžite navštíviť svojho lekára.

Ischemická choroba srdca (ICHS)

V randomizovaných kontrolných štúdiách nie je žiaden dôkaz o ochrane pred infarktomyokardu u žien s existujúcim ochorením ICHS alebo bez ICHS, ktoré dostávali kombinovanú estrogén-progestagénovú alebo len estrogénovú HSL.

Randomizované kontrolné údaje nepoukazujú na zvýšené riziko ICHS u žien po hysterektómii liečených samotnými estrogénmi.

Ischemická cievna mozgová príhoda

Kombinovaná estrogén-progestagénová liečba a liečba samotnými estrogénmi sú spojené až s 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Toto relatívne riziko sa nemení vekom alebo časom od menopauzy. Avšak, pretože základné riziko mozgovej príhody je silne závislé od veku, celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL bude rásť s vekom (pozri časť 4.8).

Iné stavy

Estrogény môžu spôsobovať zadržiavanie tekutín a preto je potrebná opatrnosť u pacientok so srdcovou alebo obličkovou dysfunkciou.

Ženy s už skôr existujúcou hypertriglyceridémiou majú byť častejšie sledované počas liečby estrogénom alebo HSL, pretože v zriedkavých prípadoch dochádza k veľkému zvýšeniu triglyceridov, čo vedie k pankreatitíde ako to bolo popísané pri liečbe estrogénom.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy hereditárneho alebo získaného angioedému.

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroxín (TBG), čo spôsobuje zvýšenie cirkulujúcich hormónov štítnej žľazy merané ako jód viazaný na bielkovinu (PBI), hladiny T4 (na kolóne alebo radioimunoanalýzou) alebo hladiny T3 (radioimunoanalýzou). Absorpcia T3 je znížená odzrkadľujúc zvýšený TBG. Koncentrácie T4 a voľnej T3 sú nezmenené. Ostatné viažuce bielkoviny môžu byť v sére

zvýšené napr. kortikoid viažuci globulín (CBG), pohlavný hormón viažuci globulín (SHBG) vedúce k zvýšeniu cirkulujúcich kortikosteroidov príp. pohlavných steroidov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Ďalšie bielkoviny plazmy môžu byť zvýšené (angiotensinogen/renín substrát, alfa 1 antitrypsín, ceruloplazmín).

HSL nezlepšuje kognitívne funkcie. Existujú dôkazy o zvýšení rizika možnej demencie u žien, ktoré začali užívať kontinuálnu kombinovanú liečbu alebo HSL so samotnými estrogénmi po 65. roku života.

Zvýšené hodnoty ALT

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými s kombinovaným liečebným režimom proti vírusu hepatitídy typu C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho, sa u žien používajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol ako je CHC (kombinovaná hormonálna antikoncepcia/liečba) významne častejšie vyskytla zvýšená hodnota ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normálu (upper limit of normal, ULN).

Ženy používajúce lieky s obsahom estrogénov iných ako etinylestradiol, ako napr. estradiol, mali mieru zvýšenia ALT podobnú ženám, ktoré nedostávali žiadne estrogény, avšak kvôli obmedzenému počtu žien používajúcich iné estrogény, je pri súbežnom podávaní s kombinovaným liečebným režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho a tiež s liečebným režimom glekaprevir/pibrentasvir potrebná opatrnosť, pozri časť 4.5.

Pomocné látky

Estrofem obsahuje laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus estrogénov môže byť zvýšený, ak sú súčasne podávané látky, o ktorých je známe, že stimulujú liek metabolizujúce enzýmy, konkrétne enzýmy cytochróm P 450, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a protiinfekčné látky (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz).

Ritonavir a nelfinavír, hoci sú známe ako silné inhibítory, naopak vykazujú indukujúce vlastnosti, keď sú podávané súčasne so steroidnými hormónami. Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov a progestagénov.

Klinicky, zvýšený metabolizmus estrogénov môže zapríčiniť zníženie účinku a zmeny v intenzite maternicového krvácania.

Účinok HSL s estrogénmi na iné lieky

Ukázalo sa, že hormonálne kontraceptíva obsahujúce estrogény významne znižujú plazmatickú hladinu koncentrácie lamotrigínu pri súbežnom podávaní v dôsledku indukcie glukuronidácie lamotrigínu. To môže znížiť kontrolu záchvatov. Aj keď potenciálna interakcia medzi HSL a lamotrigínom sa neskúmala, predpokladá sa, že existuje podobná interakcia, ktorá môže viesť k zníženiu kontroly záchvatov u žien užívajúcich oba lieky súbežne.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s kombinovaným liečebným režimom proti HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho, sa u žien používajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC, významne častejšie vyskytli zvýšenia ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normálu (upper limit of normal, ULN). Ženy používajúce lieky s obsahom estrogénov iných ako etinylestradiol, ako napr. estradiol, mali mieru zvýšenia ALT podobnú ženám,

ktoré nedostávali žiadne estrogény, avšak kvôli obmedzenému počtu žien používajúcich tieto iné estrogény, je pri súbežnom podávaní s kombinovaným liečebným režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho a tiež s liečebným režimom glekaprevir/pibrentasvir potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Estrofem nie je indikovaný počas gravidity. Ak sa gravidita zistí počas liečby liekom Estrofem, liečba musí byť okamžite prerušená.

Výsledky väčšiny epidemiologických štúdií popisujúce neúmyselnú expozíciu plodu estrogénom nepreukázali teratogénny alebo embryotoxický účinok.

Laktácia

Estrofem nie je indikovaný počas laktácie.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Estrofem nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické skúsenosti:

V klinických štúdiách menej ako 10% pacientok malo skúsenosti s nežiaducimi reakciami. Najčastejšie popisované nežiaduce reakcie boli bolesť/prsníkov/citlivosť prsníkov, bolesť brucha, opuch, a bolesť hlavy.

Počas liečby liekom Estrofem sa objavili nižšie uvedené nežiaduce účinky.

Triedy orgánových systémov	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100; <1/10	Menej časté ≥1/1000; <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 <1/1000
Psychické poruchy		Depresia		
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy		
Poruchy oka			Abnormálne videnie	
Poruchy ciev			Cievna embólia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha alebo nevoľnosť	Dyspepsia, nadúvanie alebo meteorizmus	
Poruchy pečene a žlčových ciest			Žlčové kamene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Vyrážka alebo žihľavka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Krče v nohách		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Citlivosť prsníkov, zväčšenie		

		alebo bolestivosť prsníkov		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Edém		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie telesnej hmotnosti		

Post-marketingové skúsenosti

Okrem hore spomenutých nežiaducich reakcií sú nižšie uvedené tie, ktoré boli spontánne popísané a sú podľa všeobecného úsudku možným dôsledkom liečby liekom Estrofem. Výskyt hlásení nežiaducich reakcií je veľmi zriedkavý (< 1/10000, neznámy (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)). Post-marketingové skúsenosti sú predmetom nižšej miery hlásenia, zvlášť s ohľadom k bežným a dobre známym nežiaducim reakciám lieku. Uvedená frekvencia má byť interpretovaná z tohto pohľadu:

- Poruchy imunitného systému: Generalizované hypersenzitívne reakcie (napr. anafylaktická reakcia/šok)
- Poruchy nervového systému: Zhoršenie migrény, mozgová príhoda, závraty, depresia
- Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu: Hnačka
- Poruchy kože a podkožného tkaniva: Alopécia
- Poruchy reprodukčného systému a prsníkov: Nepravidelné vaginálne krvácanie*
- Abnormálne laboratórne vyšetrenia a funkčné vyšetrenia: Zvýšenie krvného tlaku

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené v spojitosti s inou estrogénovou liečbou:

- Infarkt myokardu, kongestívne ochorenie srdca
- Žilový trombembolizmus, napr. hlboká žilová trombóza v nohe alebo panve a pľúcna embólia
- Ochorenie žlčníka
- Kožné a podkožné poruchy: chloazma, multiformný erytém, uzlovitý erytém, cievna purpura, svrbenie
- Vaginálna kandidóza
- Estrogén dependentné neoplazmy nezhubné a zhubné: napr.: rakovina endometria (pozri časť 4.4), hyperplázia endometria alebo zväčšenie veľkosti myómov na maternici*
- Nespavosť
- Epilepsia
- Poruchy libida (nie sú bližšie špecifikované)

- Zhoršenie astmy
- Pravdepodobná demencia (pozri časť 4.4)

* U žien bez hysterektómie

Riziko rakoviny prsníka

Zvýšené riziko u žien užívajúcich samotnú liečbu estrogénmi je nižšie ako u tých, ktoré užívali estrogén-progestagénové kombinácie.

Úroveň rizika závisí od dĺžky užívania (pozri časť 4.4).

Uvedené nižšie sú odhady absolútneho rizika na základe výsledkov najväčšieho randomizovaného, placebo kontrolovaného skúšania (štúdia WHI) a najväčšej meta-analýzy prospektívnych epidemiologických štúdií.

Najväčšia meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií

Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m²)

Vek pri začatí HSL (roky)	Výskyt na 1000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 5-rokov (50 – 54)*	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1000 žien užívajúcich HSL po 5-rokoch
HSL obsahujúca len estrogény			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinácia estrogén-progestagén			
50	13,3	1,6	8,0

* Odvodené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m²)

Poznámka: Vzhľadom na to, že východisková incidencia karcinómu prsníka sa v jednotlivých krajinách EU líši, proporcionálne sa zmení aj počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.

Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 10 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m²)

Vek pri začatí HSL (roky)	Výskyt na 1000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 10-rokov (50 – 59 rokov)*	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1000 žien užívajúcich HSL po 10-rokoch
HSL obsahujúca len estrogény			
50	26,6	1,3	7,1
Liečba kombináciou estrogén-progestagén			
50	26,6	1,8	20,8

* Odvodené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m²)

Poznámka: Vzhľadom na to, že východisková incidencia karcinómu prsníka sa v jednotlivých krajinách EU líši, proporcionálne sa zmení aj počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.

US WHI štúdie – Dodatočné riziko vzniku rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidencia na 1,000 žien v ramene s placebo po 5 rokoch	Pomer rizika a 95%CI	Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSL po 5-rokoch* (95% CI)

CEE samotné estrogény			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA estrogén-progestagén**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* WHI štúdiá so ženami bez matrice, ktoré nevykazujú zvýšené riziko rakoviny prsníka.

** Keď bola analýza obmedzená na ženy, ktoré neužívali HSL pred štúdiou, nezistilo sa zjavne zvýšené riziko počas prvých 5 rokov liečby. Po 5 rokoch bolo riziko vyššie ako u žien, ktoré neužívali HSL.

Riziko rakoviny endometria

Postmenopauzálne ženy s maternicou

Riziko rakoviny endometria je asi 5 na každých 1000 žien s maternicou, ktoré neužívajú HSL.

U žien s maternicou sa užívanie HSL so samotnými estrogénmi neodporúča, pretože to zvyšuje riziko vzniku rakoviny endometria (pozri časť 4.4).

V závislosti od dĺžky užívania samotných estrogénov a dávke estrogénov, nárast rizika rakoviny endometria sa v epidemiologických štúdiách menil v rozsahu od 5 do 55 ďalších prípadov diagnostikovaných na každých 1000 žien vo veku 50 až 65 rokov.

Pridanie progestagénu k liečbe samotnými estrogénmi počas najmenej 12 dní cyklu môže zabrániť tomuto zvýšenému riziku. V štúdií Million Women Study užívanie kombinovanej (sekvenčnej alebo kontinuálnej) HSL počas 5 rokov, nezvýšilo riziko rakoviny endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Ovariálny karcinóm

Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu HSL sa spája s mierne zvýšeným rizikom, že sa diagnostikuje ovariálny karcinóm (pozri časť 4.4).

Pri metaanalýze z 52 epidemiologických štúdií sa zistilo zvýšené riziko výskytu ovariálneho karcinómu u žien, ktoré v súčasnosti užívajú HSL, v porovnaní so ženami, ktoré HSL nikdy neužívali (RR 1,43; 95 % IS 1,31 – 1,56). U žien vo veku 50 – 54 rokov, ktoré užívajú HSL počas piatich rokov, pripadá na 2 000 žien približne jeden prípad navyše. Približne u dvoch žien z 2 000 vo veku 50 – 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, bude v priebehu piatich rokov diagnostikovaný ovariálny karcinóm.

Riziko vzniku žilovej trombembólie

HSL je spojená s 1,3 až 3-násobným zvýšením relatívneho rizika výskytu žilovej trombembólie (VTE), napr. hlboká žilová trombembólia alebo pľúcna embólia. Výskyt takýchto príhod je pravdepodobnejší v prvých rokoch užívania HSL (pozri časť 4.4). Výsledky štúdií sú uvedené dolu.

WHI štúdie – Dodatočné riziko vzniku VTE po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidencia na 1,000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch	Pomer rizika a 95%CI	Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSL po 5-rokoch* (95% CI)
Perorálne samotné estrogény*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Perorálna kombinácia estrogén-progestagén			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*Štúdiá so ženami bez matrice

Riziko vzniku ischemickej choroby srdca

Riziko vzniku ischemickej choroby srdca je mierne vyššie u žien vo veku nad 60 rokov, ktoré užívali kombinovanú HSL estrogén-progestagén (pozri časť 4.4).

Riziko vzniku ischemickej cievnej mozgovej príhody

Užívanie samotných estrogénov a estrogén-progestagénová liečba je spojená s až 1,5-násobným nárastom relatívneho rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody sa nezvýšilo počas užívania HSL.

Toto relatívne riziko nezávisí od veku alebo od dĺžky užívania, ale prvotné riziko je silne závislé od veku. Celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL bude stúpať s vekom (pozri časť 4.4).

WHI Kombinovaná Štúdia – Dodatočné riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody* po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidencia na 1,000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch	Pomer rizika a 95%CI	Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSL po 5-rokoch* (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Žiadna diferenciacia medzi ischemickou a hemoragickou cievnu mozgovou príhodou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie sa môže prejaviť pocitom nevoľnosti a vracaním. Liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, prirodzené a semisyntetické estrogény, samotné, ATC kód: G03CA03

Liečivo, syntetický 17 β -estradiol je chemicky a biologicky identický s endogénnym ľudským estradiolom. U žien v menopauze nahrádza stratu produkcie estrogénu a tak zmiernuje postmenopauzálny príznaky.

Zmiernenie menopauzálnych symptómov sa dosiahne počas prvých niekoľkých týždňov liečby.

Estrogény zabráňujú strate kostnej hmoty, ktorá nasleduje po menopauze alebo po odstránení vaječníkov.

Nedostatok estrogénu po menopauze je spojený s rastúcim úbytkom kostnej hmoty a poklesom kostnej hmoty. Účinok estrogénov na hustotu kostnej hmoty je závislý od dávky. Ochrana je účinná tak dlho

pokiaľ liečba trvá. Po prerušení liečby s HSL sa kostná hmota stráca v podobnej miere ako u neliečených žien.

Údaje z WHI štúdie a meta-analyzovaných štúdií ukazujú, že súčasné užívanie HSL, samotné alebo v kombinácii s gestagénom – podávané prevažne zdravým ženám – znižuje riziko zlomenín bedra, chrbtice a iných osteoporotických zlomenín. HSL môže tiež slúžiť na prevenciu zlomenín u žien s nízkou hustotou kostí a/alebo získanej osteoporózy, ale dôkaz o tom je nedostatočný.

Pôsobenie lieku Estrofem na obsah kostných minerálov bolo sledované v dvojročnej, randomizovanej, dvojito slepej, placebom kontrolovanej štúdií u žien na začiatku menopauzy (n=166, zahrňujúcich 41 žien liečených Estrofem 1 mg a 42 žien liečených Estrofem 2 mg). Estrofem 1 mg a 2 mg významne predchádzal strate kostnej hmoty v driekovej chrbtici a v bedre v porovnaní so ženami užívajúcimi placebo. Celkový rozdiel v percentuálnom priemere zmeny v hustote kostných minerálov ku placebo bol jednotlivo pre 1 mg a 2 mg 4,3% a 5,3% pre driekovú chrbticu, 4,0% a 3,9% pre krčok stehnovej kosti. Po 2 rokoch liečby, zodpovedajúce hodnoty pre trochanter boli 3,3 % a 3,2 %.

Percento žien ktoré si udržali alebo získali hustotu kostných minerálov v driekovej časti počas liečby jednotlivo s 1 mg a 2 mg liekom Estrofem bolo 61% a 68%

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní 17β- estradiolu v mikronizovanej forme, je rýchlo absorbovaný z tráviaceho traktu. Prvá extenzívna metabolizácia je v pečeni a iných vnútorných orgánoch a dosiahne maximum koncentrácie v plazme približne 44 pg/ml (rozsah 30-53 pg/ml) za 6 hodín po podaní 2 mg. Polčas 17β-estradiolu je okolo 18 hodín. Viaže sa na SHBG (37%) a na albumín (61%), kým neviazaného ostane približne 1-2 %. Metabolizmus 17β- estradiolu prebieha prevažne v pečeni a čreve, ale tiež v cieľových orgánoch a zahrňuje aj vznik menej aktívnych alebo neaktívnych metabolitov vrátane estrónu, katecholestrogénov a viacerých síranov estrogénu a glukuronidov. Estrogény sú vylučované žľazou, kde sú hydrolyzované a znovu absorbované (enterohepatálnym obehom) a hlavne močom v biologicky neaktívnej forme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Profil toxicity estradiolu je veľmi dobre známy. Nie sú žiadne predklinické údaje, ktoré by bolo potrebné dodať k tým, ktoré sú zahrnuté v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety obsahuje:

Monohydrát laktózy

Kukuričný škrob

Hydroxypropylcelulóza

Mastenec

stearát horečnatý

Filmová vrstva:

Hypromelóza, mastenec, dioxid titaničitý (E171), propylénglykol a červený oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Neuchovávajúte v chladničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 x 28 tabliet alebo 3 x 28 tabliet v kalendárne číslovanom otáčavom kruhovom balení.

Balenie s 28 tabletami v kalendárne číslovanom otáčavom kruhovom balení pozostáva z nasledujúcich 3 častí:

- Základ tvorí sfarbený, nepriehľadný polypropylén
- Viečko kruhového tvaru je z priehľadného polystyrénu
- Otáčavá kruhová stupnica umiestnená v strede je vyrobená zo sfarbeného nepriehľadného polystyrénu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

NovoNordisk A/S
DK- 2880 Bagsvaerd
Dánsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0303/91-C/S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/POSLEDNÉHO PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. september 1991

Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. október 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023