

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ
Estrofem[®]/Естрофем[®] 1 mg филм-обложени таблети

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Estrofem®/Естрофем® 1 mg филм-обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи estradiol 1 mg (во форма на estradiol hemihydrate).

Помошни супстанции со познат ефект:

Секоја филм-обложена таблета содржи лактоза монохидрат 37.3 mg.

За целосна листа на помошни супстанции, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Естрофем® 1 mg: Црвени, филм-обложени, тркалезни, биконвексни таблети, со втиснато NOVO 282.

Дијаметар 6 mm.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Хормонска супституциона терапија (ХСТ) при симптоми на естрогенски недостаток кај постменопаузални жени.

Естрофем® е посебно наменет за жени кај кои е направена хистеректомија и затоа немаат потреба од комбинирана естроген/прогестагенска терапија.

Искуството со третман на жени постари од 65 години е ограничено.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Естрофем® е чист естрогенски препарат за хормонска супституција. Естрофем® се зема орално, една таблета дневно без прекин.

За започнување и продолжување на третманот на симптомите на менопауза се користи најниската ефективна доза за најкраток временски период (видете во делот 4.4).

Префрлување на повисока или пониска доза на Естрофем® може да биде индицирано ако одговорот и по три месеци е недоволен за задоволително олеснување на симптомите или пак толерантноста е незадоволителна.

Кај жени без утерус, третманот со Естрофем® може да започне кој било ден. Кај жени со утерус кои манифестираа аменореа и се префрлени од терапија со секвенциска хормонска супституциона терапија, терапијата со Естрофем® треба да започне 5-тиот ден од почетокот на крвавењето и тоа само во комбинација со прогестаген во тек на најмалку 12 - 14 дена; доколку префрлувањето е од континуирана комбинирана хормонска супституциона терапија, третманот со Естрофем® во комбинација со прогестин, може да започне во кој било ден. Типот на прогестаген и дозата треба да обезбедат доволна инхибиција на естроген индуцираната ендометријална пролиферација (видете во делот 4.4).

Ако пациентката заборави да ја земе таблетата, заборавената таблета треба да се земе што е можно поскоро во следните 12 часа. Доколку се поминати повеќе од 12 часа, таблетата треба да се фрли. Заборавањето да се земе дозата кај жени со утерус може да ја зголеми веројатноста од ненадејно крвавење и крвави дамки.

Освен при претходно дијагностицирана ендометриоза, не се препорачува да се додаде прогестаген кај хистеректомирани жени.

4.3 Контраиндикации

- Познат, минат или сомневање за карцином на дојка
- Познати, минати или сомневање за естроген-зависни малигни тумори (на пр: ендометријален карцином)
- Недијагностицирано генитално крвавење
- Нелекувана ендометријална хиперплазија
- Претходен или тековен венски тромбоемболизам (длабока венска тромбоза, пулмонална емболија)
- Познато тромбофилично нарушување (на пример протеин С, протеин S или антитромбински дефицит (видете во делот 4.4))
- Активно или неодамнешно артериско тромбоемболичко заболување (на пр. ангина пекторис, миокарден инфаркт)
- Акутно хепатално заболување или историја за хепатално заболување, сè додека хепаталните функционални тестови не се вратени во нормала
- Хиперсензитивност кон активната супстанција или кон која било од помошните состојки наведени во делот 6.1
- Порфирија.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

За третман на постменопаузални симптоми, ХСТ треба да се почне само кога симптомите имаат негативно влијание врз квалитетот на живот. Во сите случаи, треба да се направи внимателна проценка на ризикот и користа најмалку еднаш годишно и ХСТ треба да се продолжи само додека користа од лекот е поголема од ризикот.

Со оглед на тоа што искуството во третманот на жени со прематурна менопауза (како резултат на функционалност на овариумите или операција) е ограничено, доказите кои се однесуваат на ризиците асоцирани со примена на ХСТ во третман на прематурна менопауза се исто така ограничени. Како резултат на ниското ниво на апсолутен ризик кај млади жени, балансот на корист-ризик за овие жени може да биде е поповолен споредено со постари жени.

Лекарски прегледи/следења

Пред почнувањето или повторното воведување на ХСТ, треба да се земе целосна лична и семејна медицинска историја. Физикалниот преглед (вклучувајќи ги органите во карлицата и градите) треба да биде воден од ова и од контраиндикациите и предупредувањата за употреба. За време на третманот се препорачуваат периодични контроли со честота и природа прилагодени индивидуално на секоја жена. Жените треба да бидат советувани какви промени на градите треба да пријават на нивниот лекар или медицинска сестра (видете во „Канцер на дојка“ подолу). Испитувањата, вклучувајќи ги соодветните дијагностички методи како на пример мамографијата, треба да бидат изведени во согласност со прифатената практика за скрининг и прилагодени индивидуално во однос на клиничките потреби.

Состојби за кои е потребен надзор

Ако која било од следиве состојби се присутни, се манифестирале претходно и/или се влошиле во текот на бременоста или во текот на претходната хормонска терапија, пациентката треба внимателно да се следи. Треба да се земе предвид дека овие состојби може повторно да се појават или да се влошат при терапија со Естрофем[®], а особено:

- Леомиом (утерини фиброиди) или ендометриоза
- Ризик фактори за тромбоемболиски заболувања (видете подолу)
- Ризик фактори за естроген зависни тумори, на пр. 1 линија на наследување за карцином на дојка
- Хипертензија
- Хепатални нарушувања (на пр. хепатален аденом)
- Дијабетес мелитус со или без вклученост на васкуларниот систем
- Холелитијаза
- Мигрена или (силна) главоболка
- Системски лупус еритематозус
- Историја на ендометријална хиперплазија (видете подолу)
- Епилепсија
- Астма
- Отосклероза.

Причини за моментален прекин со терапијата:

Терапијата треба да се прекине во случај на откриена контраиндикација, како и во следниве ситуации:

- Жолтица или нарушување на хепаталната функција
- Значително покачување на крвниот притисок
- Нова ненадејна мигренозна главоболка
- Бременост.

Ендометријална хиперплазија и карцином

Кај жените со интактен утерус ризикот од ендометријална хиперплазија и карцином се зголемува кога се применуваат само естрогени во тек на подолг период. Пријавеното зголемување на ризикот за ендометријален канцер помеѓу корисниците само на естроген, варира од 2 до 12 пати поголем споредено со оние кои не користат, зависно од времетраењето на третманот и дозата на естроген (видете го делот 4.8). По прекин на терапијата ризикот може да остане зголемен најмалку 10 години потоа.

Додавањето на прогестаген најмалку 12 дена во тек на циклусот кај жени без хистеректомија, го превенира зголемениот ризик кај чисто естрогенската ХСТ.

Ненадејно крвавење или крвави дамки може да се јават во првите месеци од терапијата кај жени со интактен утерус. Ако ненадејното крвавење или крвавите дамки се појават и по извесно време во тек на терапијата, или продолжат и по прекилот на терапијата, причините треба да бидат испитани, што може да вклучи и ендометријална биопсија за да се исклучи ендометријален малигнитет.

Чистата (неопонирана) естрогенска стимулација може да доведе до предмалигнитет или малигна трансформација на резидуалните фокуси на ендометриоза. Затоа, додавањето на прогестагени кон естрогенската супституционата терапија треба да се земе предвид кај жени кај кои е извршена хистеректомија поради ендометриоза ако е познато дека имаат резидуална ендометриоза.

Карцином на дојка

Целокупните докази покажуваат зголемен ризик за појава на карцином на дојката кај жени кои земаат комбинирана терапија естроген-прогестаген, или чисто естрогенска терапија како ХСТ кој зависи од времетраењето на ХСТ терапијата.

Студијата, Иницијатива за здравјето на жените (The Women's Health Initiative study (WHI)), не покажа зголемување на ризикот за карцином на дојката кај жените со хистеректомија кои користат чист естроген како ХСТ. Опсервациските студии, во најголем број на случаи покажаа мало зголемување на ризикот за добивање на карцином на дојка кај жени кои земаат естрогени, кој е помал од оној забележан кај жените кои користат комбинација од естроген-прогестаген (видете во делот 4.8).

Резултатите од голема мета анализа покажаа дека по прекин на третманот, зголемениот ризик ќе се намали со тек на време и времето потребно да се врати на почетната состојба зависи од времетраењето на претходната употреба на ХСТ. Кога ХСТ се употребувала повеќе од 5 години, ризикот може да трае 10 години или повеќе.

ХСТ, особено естроген-прогестаген комбинираниот третман, го зголемува дензитетот на мамографските слики што може негативно да влијае на радиолошкото откривање на карциномот на дојка.

Оваријален карцином

Оваријалниот карцином е многу поредок од карциномот на дојката. Епидемиолошките докази од голема мета-анализа, наведуваат на мало зголемување на ризикот кај жени кои земаат чист естроген или комбинација естроген-прогестагенска ХСТ, што се појавува после 5 години од користење и исчезнува со тек на време после прекин на терапијата. Некои други студии, вклучително WHI студијата, наведуваат дека употребата од комбинирана ХСТ може да биде асоцирана со сличен или малку помал ризик (видете во дел 4.8)

Венски тромбоемболизам

ХСТ е асоцирана со 1.3 до 3-пати повисок ризик за развој на венска тромбоемболија (ВТЕ), т.е. длабока венска тромбоза или пулмонална емболија. Појавата на ваква состојба е поверојатна во првата година на ХСТ отколку подоцна (видете го делот 4.8).

Пациентите со познати тромбофилни состојби имаат зголемен ризик од ВТЕ и ХСТ може да придонесе за зголемување на овој ризик. Поради ова ХСТ е контраиндицирана кај овие пациенти (видете го делот 4.3)

Општо прифатените ризик фактори за ВТЕ вклучуваат употреба на естрогени, постара возраст, голем оперативен зафат, продолжена имобилизација, обезност (индекс на телесна маса $> 30 \text{ kg/m}^2$), бременост/постпартален период, системски лупус еритематозус (СЛЕ) и карцином. Сè уште нема консензус за можната улога на варикозните вени кај ВТЕ.

Како и кај сите постоперативни пациенти, треба да се земат предвид профилактички мерки за превенција на ВТЕ по оперативниот зафат. Ако по елективниот хируршки зафат следува продолжена имобилизација, се препорачува привремено прекинување на ХСТ четири до шест

недели пред оперативниот зафат. Со третманот не треба повторно да се почнува сè додека жената не е комплетно подвижна.

Кај жени кои немаат лична историја на ВТЕ но имаат роднина од прво колено со историја на тромбоза на млада возраст, може да им се понуди скринирање после внимателно разгледување на ограничувањата на оваа техника (само дел од тромбофилните дефекти се идентифицираат со скринирање). Ако се идентифицираат тромбофилни дефекти кои се поврзани со тромбоза кај членови од семејството или ако дефектот е 'сериозен' (на пр. антитромбин, протеин S, или протеин C дефифиција или комбинација од дефекти), ХСТ е контраиндицирана.

Жените кои веќе се на хронична антикоагулантна терапија бараат внимателно проценување на корист-ризик односот од употреба на ХСТ.

Ако ВТЕ се развие по почнувањето на терапијата, лекот треба да се прекине. На пациентите треба да им се каже веднаш да ги контактираат нивните лекари штом ќе станат свесни за некој потенцијален тромбоемболичен симптом (на пр. болно отекување на ногата, ненадејна болка во градите, диспнеа).

Коронарна артериска болест (КАБ)

Нема докази од рандомизирани контролирани студии за превенција од миокарден инфаркт кај жени со или без постоечка коронарна артериска болест кои примаат прогестаген или чиста естрогенска ХСТ. Податоците од рандомизирани-контролирани студии не укажуваат на зголемен ризик од КАБ кај жени со хистеректомија кои користат чиста естрогенска терапија.

Исхемичен мозочен удар

Комбинираната естроген-прогестаген и чиста-естрогенска терапија се асоцирани со зголемување на ризикот за исхемичен мозочен удар до 1.5 пат. Релативниот ризик не се менува со годините или времето од менопауза. Како и да е, бидејќи основниот ризик за мозочен удар е силно зависен од годините, вкупниот ризик за исхемичен мозочен удар кај жени кои користат ХСТ ќе се зголемува со годините (видете во делот 4.8).

Други состојби

Естрогените можат да предизвикаат задржување на течностите, и оттука пациентите со срцева или ренална дисфункција треба внимателно да се следат.

Жените со веќе присутна хипертриглицеридемија треба да бидат внимателно следени при супституција со естроген или при хормонската супституциона терапија, бидејќи се пријавени ретки случаи на големо покачување на плазматските триглицериди кои доведуваат до панкреатитис при употребата на естрогенска терапија кај оваа состојба.

Егзогени естрогени може да предизвикаат или да ги влошат симптомите на наследен и стекнат ангиоедем.

Естрогените го покачуваат тиреоидно врзувачкиот глобулин (thyroid binding globulin (TBG)), што доведува до зголемено циркулирање на вкупниот тиреоиден хормон, мерен преку протеински врзаниот јод (protein-bound iodine (PBI)), нивото на T4 (со колона или радиоимуно есеј) или нивото на T3 (со радиоимуно есеј). Апсорпцијата на T3 резин се намалува, одразувајќи го покачениот TBG. Концентрациите на слободниот T4 и слободниот T3 се непроменети. Останатите врзувачки протеини може да се покачени во серумот, т.е. кортикоид врзувачкиот глобулин (corticoid binding globulin (CBG)), полов-хормон-врзувачкиот глобулин (sex-hormone-binding globulin (SHBG)), што доведува до покачени циркулирачки кортикостероиди и полови стероиди, соодветно. Концентрациите на слободниот или биолошки активниот хормон се непроменети. Останатите

плазматски протеини може да се покачени (ангиотензиноген/ренин супстрат, алфа-I-антитрипсин, церулоплазмин).

Употребата на ХСТ не ја подобрува когнитивната функција. Постојат некои докази за зголемен ризик од можна деменција кај жени што почуваат да употребуваат континуирано комбинирана или чиста-естрогенска ХСТ по 65 годишна возраст.

ALT покачувања

За време на клиничките испитувања кај пациенти лекувани за инфекции со вирусот на хепатитис Ц (HCV) со комбинацијата омбитасвир/паритапревир/ритонавир со и без дасабувир, покачувањата на ALT за повеќе од 5 пати над горната граница на нормално ниво (ULN) беа значително почести кај жени кои користеле лекови што содржат етинилестрадиол, како што се комбинираниите хормонски контрацептиви (КХК). Дополнително, исто така, кај пациенти лекувани со глекапревир/пибрентасвир, забележани се покачувања на ALT кај жените кои користеле лекови кои содржат етинилестрадиол, како што се КХК. Жените кои користеле лекови што содржат естрогени кои не се од групата на етинилестрадиол, како што е естрадиол, имаа стапка на покачување на ALT слична со оние кои не примаат кои не примаат никакви естрогени. Сепак, поради ограничениот број на жени кои земале други медицински препарати кои содржат естроген, се препорачува претпазливост при истовремена употреба со комбиниран режим (омбитасвир/паритапревир/ритонавир со и без дасабувир, како и со комбиниран режим глекапревир/пибрентасвир). Видете го делот 4.5.

Експципенти

Естрофем[®] таблетите содржат лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на галактозна интолеранција, дефицит на вкупна лактаза или глукозно-галактозна малапсорбција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Метаболизмот на естрогените може да се зголеми при напоредна употреба на супстанции за кои е познато дека ги индуцираат ензимите за метаболизирање на лекови, особено цитохром П450 ензимите, како што се антиконвулзивите (на пр. фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфективите (на пр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц).

И покрај тоа што ритонавир и нелфинавир се познати како силни инхибитори, спротивно на тоа покажуваат индуцирачки својства кога се употребуваат напоредно со стероидни хормони. Растителните препарати што содржат кантарион (*Hypericum perforatum*) може да го индуцираат метаболизмот на естрогените.

Клинички, зголемениот метаболизам на естрогените може да доведе до намален ефект и промени во профилот на крвењето на матката.

Ефект на ХСТ со естрогени врз други лекови

Се покажа дека хормоналните контрацептиви кои содржат естрогени значително ја намалуваат плазматската концентрација на ламотригин кога се администрираат истовремено поради индукција на глукуронидација на ламотригин.

Ова може да ја намали контролата на нападите. Иако потенцијалната интеракција помеѓу хормонската супституциона терапија и ламотригинот не е проучена, се очекува да постои слична интеракција, која може да доведе до намалување на контролата на нападите кај жените кои ги земаат двата лека заедно.

Фармакодинамски интеракции

За време на клиничките испитувања со комбинираниот режим за лекување на HCV омбитасвир/паритапревир/ритонавир со и без дасабувир, покачувањата на ALT поголеми од 5 пати над горната граница на нормално ниво (ULN) беа значително почести кај жените кои користеле лекови што содржат етинилестрадиол, како што се комбинираните хормонални контрацептиви (КХК). Жените кои користеле лекови што содржат естрогени различни од етинилестрадиол, како што е естрадиол, имале стапка на покачување на ALT слична на оние кои не примале естрогени; сепак, поради ограничениот број на жени кои ги земаат овие други естрогени, потребна е претпазливост при истовремена употреба со комбинираниот режим на лекови омбитасвир/паритапревир/ритонавир со или без дасабувир, како и со комбиниран режимот со гликапревир/пибрентасвир (видете дел 4.4).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Естрофем® не е индициран за време на бременост.

Доколку бременоста се појави при третман со Естрофем®, третманот треба веднаш да се прекине.

Резултатите од најголемиот број епидемиолошки студии до сега во врска со ненамерно изложување на фетусот на естрогени, не покажуваат тератогени или фетотоксични ефекти.

Лактација

Естрофем® не е индициран за време на лактација.

4.7 Влијание врз способноста за возење и користење машини

Естрофем® нема познат ефект врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Клинички искуства

Во клиничките студии повеќе од 10% пациенти почувствувале несакани дејства на лекот. Најчесто пријавени несакани дејства се пречувствителност во дојките/болка во дојките, абдоминална болка, едем и главоболка.

Несаканите дејства наведени подолу се појавиле за време на клиничките испитувања при третманот со Естрофем®.

Класификација по органски системи	Многу вообичаени > 1/10	Вообичаени > 1/100; < 1/10	Помалку чести > 1/1,000; < 1/100	Ретки > 1/10,000; < 1/1,000
Психијатриски нарушувања		Депресија		
Нарушувања на нервниот систем		Главоболка		
Нарушувања на очите			Абнормалност во видот	

Класификација по органски системи	Многу вообичаени > 1/10	Вообичаени > 1/100; < 1/10	Помалку чести > 1/1,000; < 1/100	Ретки > 1/10,000; < 1/1,000
Васкуларни нарушувања			Венска емболија	
Гастроинтестинални нарушувања		Абдоминална болка или гадење	Диспепсија, повраќање, флатуленција или надуеност	
Хепатобилијарни нарушувања			Холелитијаза	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			Осип или уртикарија	
Нарушувања на мускулноскелетниот систем и сврзните ткива		Грчеви во нозете		
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките		Пречувствителност во градите, зголемување на дојките или болка во дојките		
Општи нарушувања и состојби на местото на администрање		Едем		
Испитување		Зголемување на телесната тежина		

Пост-маркетиншко искуство

Како дополнение на погоре споменатите несакани дејства на лекот, подолу изнесените се спонтано пријавени и според општата оценка се сметаат за можно поврзани со третманот со Естрофем®. Стапката на пријавување на овие спонтани несакани дејства на лекот е многу ретка (<1/10 000, не познати (не може да бидат пресметани од расположливите податоци)). Во пост-маркетиншкото искуство пријавувањето на несаканите дејства е помало во однос на актуелното случување, особено во однос на тривијалните и добро познатите несакани дејства на лекот. Презентираните фреквенции треба да бидат интерпретирани во таа смисла:

- Нарушување на имуниот систем: Генерализирани хиперсензитивни реакции (на пр. анафилактичка реакција/шок)
- Нарушување на нервниот систем: Влошување на мигрената, мозочен удар, зашеметеност, депресија
- Гастроинтестинални нарушувања: Дијареа

- Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво: Алопеција
- Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките: Нерегуларни вагинални крвавења*
- Испитувања: Зголемен крвен притисок.

Следните несакани дејства се пријавени во врска со друг естрогенски третман:

- Миокарден инфаркт, конгестивно срцево заболување
- Венски тромбоемболизам, на пр. длабока венска тромбоза на нозе или во пределот на карлицата и пулмонален емболизам
- Заболување на жолчното кесе
- Кожни и супкутани ткивни нарушувања: холазма, еритема мултиформе, еритема нодозум, васкуларна пурпура, пруритус
- Вагинална кандидијаза
- Естроген-зависни неоплазми, бенигни и малигни на пр. ендометријален карцином (видете го делот 4.4), ендометријална хиперплазија или пораст во големината на утерините фиброиди*
- Инсомнија
- Нарушувања во либидото (поинаку неспецифицирано)
- Влошување на астмата
- Можна деменција (видете во делот 4.4).

*Кај не-хистеректомизирани жени

Ризик од карцином на дојката

Зголемениот ризик кај корисниците на чиста-естрогенска терапија е понизок отколку тој забележан кај корисниците на комбинирана естроген-прогестагенска терапија.

Нивото на ризик е зависен од времетраењето на примената (видете во делот 4.4).

Проценките на апсолутен ризик врз основа на резултатите од најголемата рандомизирана плацебо-контролирана студија (WHI) и најголемата мета-анализа од проспективни епидемиолошки студии се наведени подолу.

Најголема мета-анализа од проспективни епидемиолошки студии

Пресметан додатен ризик за карцином на дојката после 5-годишна употреба кај жени со BMI 27 (kg/m²)

Возраст на почеток со ХСТ (години)	Инциденца на 1 000 испитанички кои не користеле ХСТ во 5 годишен период (50-54 години)*	Сооднос на ризик	Дополнителни случаи на 1 000 корисници на ХСТ по 5 годишна употреба
Чиста-естрогенска ХСТ			
50	13.3	1.2	2.7
Комбинирана естроген-прогестагенска ХСТ			
50	13.3	1.6	8.0

*Земено од основната стапка на инциденца во Англија во 2015 кај жени со BMI 27 (kg/m²).

Забелешка: Бидејќи основната инциденца за карцином на дојката се разликува во ЕУ земјите, бројот на дополнителни случаи на карцином на дојката исто така ќе се менува пропорционално.

Пресметан додатен ризик за карцином на дојка по 10-годишна употреба кај жени со BMI 27 (kg/m²)

Возраст на почеток со ХСТ (години)	Инциденца на 1 000 испитанички кои не користеле ХСТ во 10 годишен период (50-59 години)*	Стапка на ризик	Дополнителни случаи на 1 000 корисници на ХСТ по 10 годишна употреба
Чиста-естрогенска ХСТ			
50	26.6	1.3	7.1
Комбинирана естроген-прогестагенска ХСТ			
50	26.6	1.8	20.8

*Земено од основната стапка на инциденца во Англија во 2015 кај жени со BMI 27 (kg/m²).

Забелешка: Бидејќи основната инциденца за карцином на дојката се разликува во ЕУ земјите, бројот на дополнителни случаи на карцином на дојката исто така ќе се менува пропорционално.

САД WHI Студии – Дополнителен ризик за карцином на дојка после 5-годишна употреба

Опсег на возраст (години)	Инциденца на 1 000 жени во плацебо група после 5 години	Сооднос на ризик и 95% CI	Дополнителни случаи на 1 000 кориснички на ХСТ во тек на 5 годишна употреба (95% CI)
CEE чист-естроген			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA естроген-прогестаген**			
50-79	17	1.2 (1.0-1.5)	4 (0-9)

*WHI студија кај жени без утерус што не покажала зголемување на ризикот за карцином на дојката.

**Кога анализите беа ограничени на жени кои не користеле ХСТ пред студијата, не беше забележано зголемување на ризикот за време на првите 5-години од третманот. По 5 години од третманот ризикот беше повисок отколку кај оние жени кои не користеле ХСТ.

Ризик од ендометријален карцином

Постменопаузални жени со интактен утерус

Ризикот за ендометријален карцином изнесува 5 на секоја 1 000-та жена со утерус која не користи ХСТ.

Кај жени со утерус, употребата на чиста естрогенска ХСТ не се препорачува затоа што го зголемува ризикот од ендометријален карцином (видете во делот 4.4).

Во зависност од времетраењето на употребата на чистата-естрогенска терапија и дозата на естрогенот, зголемувањето на ризикот за ендометријален карцином во епидемиолошките студии варира помеѓу 5 и 55 дополнителни дијагностицирани случаи на секоја 1 000 жена на возраст помеѓу 50 и 65 години.

Додавањето на прогестаген на чистата-естрогенска терапија најмалку 12 дена во тек на циклусот може да го превенира овој зголемен ризик. Во Студијата со Милион Жени (Million Women Study) употребата на комбинирана (секвенционална или континуирана) ХСТ во тек на 5 години не го зголеми ризикот од ендометријален канцер (RR од 1.0 (0.8-1.2)).

Ризик од оваријален канцер

Употреба на чист-естроген или комбинација естроген-прогестагенска ХСТ е асоцирано со мало покачување на ризикот за дијагноза на оваријален карцином (видете во делот 4.4).

Мета-анализа од 52 епидемиолошки студии покажала зголемен ризик за оваријален карцином кај жени кои моментално земаат ХСТ, во споредба со жени кои никогаш не земале ХСТ (RR 1, 43%, 95% CI 1,31-1,56). Кај жени на возраст од 50-54 години кои земале 5 години ХСТ, ова резултираше со појава на 1 дополнителен случај на 2 000 кориснички. Кај жени на возраст од 50-54 години кои не земале ХСТ, околу 2 жени на 2 000 ќе бидат дијагностицирани со оваријален канцер во период од 5 години.

Ризик од венски тромбоемболизам

ХСТ е асоцирана со 1.3 - до 3 - пати зголемен релативен ризик за развој на венски тромбоемболизам (ВТЕ), на пр. длабока венска тромбоза или пулмонален емболизам. Појавата на ваков настан е поверојатна во првата година од употреба на ХСТ (видете во делот 4.4). Резултатите од WHI Студиите се прикажани подолу.

WHI Студии - Дополнителен ризик за ВТЕ после 5-годишна употреба

Опсег на возраст (години)	Инциденца на 1 000 жени во плацебо групата после 5 години	Стапка на ризик и 95% CI	Дополнителни случаи на 1 000 кориснички на ХСТ после 5 години употреба (95% CI)
Орално чист-естроген*			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)
Орална комбинација естроген-прогестаген			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

* Студија кај жени без утерус

Ризик од коронарна артериска болест

Ризикот од коронарна артериска болест е малку покачен кај корисници на комбинирана естроген-прогестагенска ХСТ на возраст над 60 години (видете во делот 4.4).

Ризик од исхемичен мозочен удар

Употребата на чиста-естрогенска и естроген-прогестагенска терапија е асоцирана со зголемување на релативниот ризик од исхемичен мозочен удар до 1.5 пат. Ризикот од хеморагичен мозочен удар не е зголемен за време на употребата на ХСТ.

Релативниот ризик не е зависен од годините или времетраењето на употреба, но основниот ризик е силно зависен од годините. Вкупниот ризик од удар кај жени кои користат ХСТ ќе се зголемува со годините (видете го делот 4.4).

WHI Студии Комбиниран - Дополнителен ризик од исхемичен мозочен удар* во тек на 5-годишна употреба

Опсег на возраст	Инциденца на 1 000 жени во плацебо групата после 5	Стапка на ризик и	Дополнителни случаи на 1 000 кориснички на ХСТ
------------------	--	-------------------	--

(години)	години	95% CI	после 5 години употреба (95% CI)
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)

*Не беше направена диференцијација помеѓу исхемичен и хеморагичен мозочен удар.

Пријавување сомнеж за несакани реакции

Пријавувањето на сомнежи за несакани реакции по добиеното одобрение за ставање на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуирано следење на балансот корист/ризик на самиот лек. Здравствените работници може да ги пријават кои било несакани реакции на лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. „Кирил и Методиј“ бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Предозирањето може да се манифестира со гадење и повраќање. Не постои специфичен антидот и третманот треба да е симптоматски.

5 ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Природни и полусинтетски естрогени, АТС код: G03CA03.

Активната состојка, синтетскиот 17 бета-естрадиол, е хемиски и биолошки идентичен со ендогениот хуман естрадиол. Тој е замена за губитокот на продукција на естрогени кај менопаузалните жени и ги ублажува менопаузалните симптоми.

Олеснувањето на менопаузалните симптоми се постигнува во текот на првите неколку недели на третманот.

5.2 Фармакокинетски својства

По оралната примена на Ново Нордиск-овиот 17 бета-естрадиол кој што е содржан во микроенизирана форма во Естрофем®, настанува рапидна и ефикасна апсорпција од гастроинтестиналниот тракт, постигнувајќи го пикот на плазма концентрација од речиси 44 pg/ml (граница 30-35 pg/ml) за 4-6 часа после земање на 2 mg. Полуживотот на 17 бета-естрадиол е околу 14-16 часа. Повеќе од 90% на 17 бета-естрадиол е врзан за плазма протеините.

17 бета-естрадиол се оксидира до естрон, кој понатаму се конвертира во естрон сулфат. Двете трансформации се одвиваат главно во црниот дроб. Естрогените се екскретираат во жолчката и потоа се реапсорбираат во интестинумот. За време на оваа ентерохепатална циркулација, се појавува деградација. 17 бета-естрадиол и неговите метаболити се излачуваат преку урината (90-95%) во форма на биолошки неактивни глукурониди и сулфатни конјугати или преку фецесот (5-10%), главно како неконјугирани.

5.3 Предклинички податоци за безбедност

Акутната токсичност на естрогените е мала. Поради значајните разлики помеѓу анималните видови и помеѓу животните и луѓето, предклиничките резултати имаат лимитирана предиктивна вредност за апликација на естрогените кај луѓето.

Кај анималните испитувања, естрадиол или естрадиол валерат покажа ембриолетален ефект уште при релативно мали дози; малформации на уrogenиталниот тракт и феминизација на машките фетуси кои беа следени.

Предклиничките податоци базирани на конвенционални испитувања од повторувана дозна токсичност, генотоксичност и карциноген потенцијал не покажаа одредени ризици кај луѓето покрај оние кои веќе се содржани во другите делови на Збирниот извештај за особините на лекот.

6 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Список на помошни супстанции

Таблетното јадро содржи:

Лактоза монохидрат
Пченкарен скроб
Хидроксипропилцелулоза
Талк
Магнезиум стеарат

Филм за обложување:

Естрофем® 1 mg: Хипромелоза, црвен железен оксид (E172), титаниум диоксид (E171), пропилен гликол и талк.

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

4 години.

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Да не се чува во фрижидер.

6.5 Природа и состав на контејнерот

28 таблети во календарско пакување.

Календарското пакување со 28 таблети се состои од следните 3 дела:

- Основа направена од обоен не-просирен полипропилен
- Капак во форма на прстен направен од просирен полистирен
- Централен-бирач направен од обоен не-просирен полистирен.

6.6 Посебни мерки за отстранување:

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се фрли во согласност со локалните барања.

7 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Ново Нордиск Фарма дооел

Ул. „Никола Кљусев“ 11
1 000 Скопје, Република Северна Македонија

8 БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

11-441/15

9 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ /ОБНОВА НА ОДОБРЕНИТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

27.04.2015

10 ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари 2025