

© Iné	✓ <b>Estrofem 1 mg tbl flm 3x28x1 mg</b>	⊖ Možno vydávať
-------	--	--------------------

Dispenza?ný protokol 6.D

**Interné údaje:**

Dátum ostatnej revízie:	<b>2019-05-28 12:22:27</b>
Interné číslo záznamu:	<b>1565</b>

**Registračné informácie:**

Aplikačná forma:	<b>filmom obalené tablety</b>
Registračné číslo produktu:	<b>56/0303/91-CS</b>
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	<b>26705</b>
ATC klasifikácia III. stupňa:	<b>HLG03C - Estrogény</b>
ATC klasifikácia IV. stupňa:	<b>HLG03CA - Prirodzené a semisyntetické estrogény, samotné</b>
Stav:	✓ <b>Aktívny</b>
Výdaj:	★ <b>Viazaný</b>
V SR od:	<b>09/1991</b>
Cena orientačne [€]:	

**Súhrn charakteristických vlastností lieku [SPC]:**

**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 ako hemihydrát estradiolu.

Pomocné látky: obsahujú monohydrát 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 podania**

### 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 obyčajne 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

#### **• 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
- Otokleróza.

Dôvody na okamžité ukončenie liečby:

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

- Žltacka alebo zhoršenie pečeňových 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 dôkazy upozornili na zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich estrogén-progestagén, a možnosť, že tiež HSL so samotnými estrogénmi závisí 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 podstatne nižšie ako to, ktoré sa zistilo u žien užívajúcich kombinácie estrogén-progestagén (pozri časť 4.8).

Nadmerné riziko sa stáva evidentné po 3 rokoch užívania, ale návrat k normálnym hodnotám je po pár (najviac 5) rokoch od ukončenia liečby.

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 ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) 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 infarktom myokardu 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.

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.

Estrofem obsahuje monohydrát laktózy. Pacientky so zriedkavou dedičnou intoleranciou galaktózy, Lapp laktázovou deficienciou alebo glukózovo-galaktózovou malabsorpciou nemajú tento liek užívať.

#### **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.

#### **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 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nie je známy vplyv lieku Estrofem na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky\***

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 prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V\*.

Klinické skúsenosti:

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

Počas liečby liekom Estrofem sa objavili nižšie uvedené nežiaduce účinky.

	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>
<b>Triedy orgánových systémov</b>	<b>≥1/10</b>	<b>≥1/100;</b>	<b>≥1/1000;</b>	<b>≥1/10 000</b>
		<b>&lt;1/10</b>	<b>&lt;1/100</b>	<b>&lt;1/1000</b>
<b>Psychické poruchy</b>		Depresia		