

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА  
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1  
№ 9960442  
№ 18542 / 02.07.2012

## 1. Име на лекарствения продукт

Estrofem® 1 mg film-coated tablets  
Естрофем® 1 mg филмирани таблетки

## 2. Количествен и качествен състав

Всяка филмирана таблетка съдържа естрадиол (*estradiol*) 1 mg като естрадиолов хемихидрат

Помощни вещества: включват лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

## 3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

Естрофем® 1 mg: червени, филмирани, двойно-изпъкнали таблетки, гравирани с NOVO 282 и диаметър 6 mm.

## 4. Клинични данни

### 4.1 Терапевтични показания

Хормонална заместителна терапия (ХЗТ) на симптомите на естрогенен дефицит при жени, които са в менопауза.

Профилактика на остеопороза при постменопаузални жени с повишен риск от бъдещи фрактури, които са показали непоносимост или са противопоказани за лечение с други лекарствени продукти, предназначени за профилактика на остеопороза.

Естрофем® е предназначен специално за жени, които са хистеректомирани и поради това не се нуждаят от комбинирана терапия с естроген/прогестаген.

Опитът при лечение на жени над 65 години е ограничен.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Естрофем® е лекарствен продукт за хормонална заместителна терапия, съдържащ само естроген. Естрофем® се прилага перорално, една таблетка дневно без прекъсване. За започване и продължаване на лечението на постменопаузалните симптоми трябва да се прилага най-ниската ефективна доза, за най-кратка продължителност (вж. също точка 4.4).

Ако след три месеца повлияването на симптомите е недостатъчно или поносимостта е незадоволителна, може да се мисли за преминаване към по-висока или съответно по-ниска доза Естрофем®. Загубата на минерално костно вещество нормално се предотвратява с 1-2 mg естрадиол дневно, поради това за продължителна профилактика на остеопорозата обикновено не се използват по-високи дози.

Естрофем® може да се започне във всеки удобен ден при жени без матка. Естрофем® може да се започне от 5 ден на кървенето и само в комбинация с прогестаген за поне 12-14 дни при жени с матка, които са с аменорея и са прехвърлени от секвенциална ХЗТ; при преминаване от продължителна комбинирана ХЗТ, Естрофем® заедно с прогестин може да се започне във всеки



удобен ден. Типът и дозата на прогестагена трябва да осигури достатъчно инхибиране на естроген-зависимата ендометриална пролиферация (вж. също точка 4.4).

Ако пациентката е забравила да вземе една таблетка, пропуснатата таблетка трябва да се вземе възможно най-бързо, в рамките на следващите 12 часа. Таблетката трябва да се изхвърли, ако са минали повече от 12 часа. Неприетата доза при жени с матка може да повиши вероятността от поява на пробивно кървотечение и зацапване.

При хистеректомирани жени не се препоръчва добавянето на прогестаген, освен ако те не са имали предшестваща диагноза ендометриоза.

#### 4.3 Противопоказания

- Доказан, прекаран или суспектен рак на гърдата
- Доказани, прекарани или суспектни естроген-зависими злокачествени тумори (напр. рак на ендометриума)
- Недиагностицирано генитално кървотечение
- Нелекувана ендометриална хиперплазия
- Прекаран или настоящ венозен тромбоемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм)
- Анамнестични данни за тромбофилни нарушения (напр. дефицит на протеин С, протеин S или антитромбин (вж. точка 4.4))
- Активна или прекарана наскоро артериална тромбоемболична болест (например стенокардия, инфаркт на миокарда)
- Остро чернодробно заболяване или анамнеза за чернодробно заболяване, при което функционалните чернодробни проби не са се нормализирали
- Анамнестични данни за свръхчувствителност към активното вещество или някоя от съставките
- Порфирия.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За лечение на постменопаузални симптоми, ХЗТ трябва да бъде започната само при симптоми, които негативно повлияват качеството на живот. Във всички случаи, трябва да се прави внимателна преценка за рисковете и ползите, поне веднъж годишно и ХЗТ да бъде продължена само, ако ползата надвишава риска.

Тъй като опитът при лечението на жени с преждевременна менопауза (поради увреждане на яйчниците или операция) е ограничен, доказателствата относно рисковете, свързани с ХЗТ при лечението на преждевременна менопауза, са също ограничени. Поради ниското ниво на абсолютен риск при по-млади жени, обаче, балансът между ползи и рискове при тези жени може да бъде по-благоприятен, отколкото при по-възрастни.

##### Медицински преглед/проследяване

Преди началото или при възобновяване на ХЗТ е необходимо да се снесе пълна лична и фамилна анамнеза. Физикалното изследване (вкл. на таза и гърдите) трябва да се съобрази с нея, а също така и с противопоказанията и предпазните мерки при употреба. По време на лечението е препоръчително да се извършват периодични прегледи, като честотата и естеството им се определят индивидуално за всяка жена. Жените трябва да се съветват за кои промени в гърдите е необходимо да съобщават на лекуващия лекар или сестра (“Рак на гърдата” по-долу). Трябва да се направят изследвания, включително подходящи инструменти за образна диагностика, напр. мамография, съобразени с клиничните нужди на пациентката и според възприетата понастоящем скринингова практика.

Състояния, при които е необходимо проследяване



Пациентката трябва да се проследи внимателно, ако изброените по-долу състояния съществуват в момента, възникнали са в миналото или са се засилили по време на бременност или предишна хормонална терапия. Трябва да се има предвид, че тези състояния могат да се възобновят или да се влошат по време на лечението с Естрофем<sup>®</sup>, а именно:

- Лейомиома (фиброми на матката) или ендометриоза
- Рискови фактори за тромбоемболични нарушения (вж. по-долу)
- Рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. наследственост по първа линия за рак на гърдата
- Хипертония
- Чернодробни нарушения (напр. аденом на черния дроб)
- Захарен диабет със или без засягане на кръвоносните съдове
- Холелитиаза
- Мигрена или (силно) главоболие
- Системен лупус еритематозус
- Анамнестични данни за хиперплазия на ендометриума (вж. по-долу)
- Епилепсия
- Астма
- Отосклероза.

#### Причини за незабавно спиране на терапията:

Терапията трябва да се прекрати, ако се открие противопоказание или в някой от следните случаи:

- Жълтеница или влошаване на чернодробната функция
- Значително повишаване на кръвното налягане
- Новопоявило се мигреноподобно главоболие
- Бременност.

#### Хиперплазия на ендометриума и карцином

При самостоятелен прием на естрогени за продължително време, рискът от хиперплазия на ендометриума и поява на карцином се увеличава при жени, които имат матка. Докладваното увеличение на риска от рак на ендометриума при пациентки на самостоятелно естрогеново лечение варира от 2 до 12 пъти повече в сравнение с неизползващите, в зависимост от продължителността на лечението и естрогеновата доза (вж. точка 4.8). След прекратяване на лечението, рискът може да остане повишен за поне 10 години.

Добавянето на прогестаген най-малко за 12 дни от всеки цикъл при нехистеректомирани жени предотвратява прекомерния риск, свързан със самостоятелната естрогенова ХЗТ.

При жени с интактна матка през първите месеци на лечението може да се наблюдава пробивно кръвотечение и зацапване. Ако те се появят след известно време или продължат след спирането на терапията, трябва да се търси причината, което може да наложи биопсия на ендометриума с оглед изключване на малигнен ендометриален процес.

Стимулацията само с естроген може да доведе до преканцерозна или злокачествена трансформация на резидуалните ендометриозни гнезда. Поради това, при жени, хистеректомирани по повод на ендометриоза, ако се знае, че имат резидуална ендометриоза, трябва да се обмисли добавянето на прогестагени към естрогенната хормонална заместителна терапия.

#### Рак на гърдата

Според общите доказателства, приемът на комбинирана естроген-прогестаген, както и вероятно на самостоятелна естрогенова ХЗТ, увеличава риска от развитие на рак на гърдата в зависимост



от продължителността на прием на ХЗТ. Women's Health Initiative (WHI) проучване не показва увеличен риск от развитие на рак на гърдата при хистеректомирани жени на самостоятелна естрогенова ХЗТ. Обсервационни проучвания предимно докладват леко увеличение на риска от диагностициране на рак на гърдата, който е значително по-нисък, в сравнение с този при пациентки на естроген-прогестаген комбинации(вж. точка 4.8).

Увеличеният риск става видим след около 3 години употреба, но се връща до изходните стойности за няколко (за най-много 5) години след спиране на лечението.

ХЗТ, особено комбинираната естроген-прогестаген, повишава плътността на мамографските изображения, което може да повлияе неблагоприятно радиологичното откриване на рака на гърдата.

#### Рак на яйчника

Ракът на яйчника е много по-рядък от рака на гърдата. Приемът на ХЗТ продукти, съдържащи само естроген за дълъг период от време (поне 5 или 10 години), води до леко повишен риск от развитие на рак на яйчника (вж. точка 4.8). Някои проучвания, включително WHI, предполагат, че приемът на комбинирана ХЗТ за дълъг период от време може да доведе до подобен или малко по-малък риск (вж. точка 4.8).

#### Венозен тромбоемболизъм

ХЗТ е свързана с 1,3 до 3 пъти по-висок риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Вероятността за появата на това усложнение е по-голяма през първата година на лечение с ХЗТ, отколкото по-късно (вж. точка 4.8).

Пациенти с тромбофилни състояния са с повишен риск от развитие на ВТЕ и ХЗТ може да допринесе за увеличение на този риск. Затова ХЗТ е противопоказана при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Общопризнатите рискови фактори за ВТЕ включват употреба на естрогени, напреднала възраст, голяма хирургична операция, продължителна имобилизация, затлъстяване (ИТМ > 30 kg/m<sup>2</sup>), бременност/следодродилен период, системен лупус еритематозус (СЛЕ) и рак. Няма постигнат консенсус дали варикозните вени допринасят за ВТЕ.

При всички пациентки в постоперативен стадий трябва да се предприемат профилактични мерки за предотвратяване на ВТЕ след хирургичната намеса. При случаи на продължителна имобилизация след хирургична интервенция се препоръчва временно преустановяване на ХЗТ 4 до 6 седмици по-рано. Лечението не може да се възобнови, докато жената не е напълно раздвижена.

При жени без анамнеза за ВТЕ, но с наличие на роднина по първа линия с анамнеза за тромбоза в млада възраст, може да се направи скрининг след внимателно обмисляне на неговите ограничения (чрез скрининг се откриват само част от от тромбофилните нарушения). При откриване на тромбофилно нарушение, което се различава от тромбоза при членове на семейството или ако нарушението е „тежко“ (напр. дефицит на антитромбин, протеин S, протеин С или комбинирани нарушения) ХЗТ е противопоказана.

При жени, които вече са на антикоагулантно лечение, се изисква внимателно проучване на полза-риск от употребата на ХЗТ.

Ако ВТЕ се развие след започване на терапията, лекарството трябва да се спре. Пациентките трябва да бъдат посъветвани веднага да се свържат със своя лекар, ако усетят наличието на потенциален тромбоемболичен симптом (напр. болезнен оток на крака, внезапна болка в гърдите, задух).



### Коронална болест на сърцето (КБС)

Няма доказателства от рандомизирани контролирани проучвания за предпазване от миокарден инфаркт при жени с или без съществуваща КБС, които са лекувани с комбинирана естроген-прогестаген или само естрогенова ХЗТ.

Рандомизирани контролирани данни не показват увеличен риск от КБС при хистеректомирани жени, приемащи самостоятелна естрогенова терапия.

### Ишемичен инсулт

Комбинираното естроген-прогестаген или само естрогеново лечение се свързва с до 1,5 пъти по-висок риск от ишемичен инсулт. Относителният риск не се променя с възрастта или времето от настъпване на менопаузата. Тъй като, общият риск от инсулт силно зависи от възрастта, цялостният риск от инсулт при жени на ХЗТ ще нараства с възрастта (вж. точка 4.8).

### Други състояния

Пациентки със сърдечни и бъбречни проблеми трябва внимателно да бъдат проследявани, тъй като естрогените могат да предизвикат задържане на течности. Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на заместителното лечение с естроген или хормонална заместителна терапия, тъй като във връзка с лечението с естроген са наблюдавани редки случаи на изразено увеличение на плазмените триглицериди, водещи до панкреатит.

Естрогените увеличават тироксинсвързващия глобулин (ТВГ), което води до повишаване на циркулиращия тотален тиреоиден хормон, измерен чрез протеин-свързан йод (РВІ), нивата на Т4 (чрез колонна или чрез радиоимунологична методика) или Т3 нивата (чрез радиоимунологичен метод). Поглъщането на Т3 от смола е намалено в резултат на увеличаване тироксинсвързващ глобулин (ТВГ). Нивата на свободните Т4 и Т3 не се променят. В серума могат да се повишат и други свързващи протеини, например кортикоидсвързващ глобулин (СВГ), глобулин, свързващ половите хормони (SHBG), което съответно води до увеличение на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активни хормони са непроменени. Други плазмени белтъци могат да бъдат увеличени (ангиотензиноген/ренин субстрат, алфа-І-антитрипсин, церулоплазмин).

Употребата на ХЗТ не подобрява когнитивната функция. Има някои доказателства за повишен риск от възможна деменция при жени, които след 65 годишна възраст са започнали да приемат продължителна комбинирана или само естрогенова ХЗТ.

Таблетките Естрофем<sup>®</sup> съдържат лактоза монохидрат. Пациентки с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lарр или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Обмяната на естрогените може да се ускори при съвместно приложение с вещества, които индуцират лекарство-метаболизиращите ензими, особено цитохром Р450 ензими като антиконвулсанти (напр. фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозни агенти (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц).

Обратно, ритонавир и нелфинавир, известни като силни инхибитори, се проявяват като индуктори, когато се прилагат съвместно със стероидни хормони. Билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат да индуцират метаболизма на естрогените.



Клинично, ускореният метаболизъм на естрогените може да доведе до намален ефект и промяна в профила на маточното кръвотечение.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Естрофем<sup>®</sup> не е показан за употреба по време на бременност. В случай на бременност по време на приема на Естрофем<sup>®</sup>, лечението трябва веднага да се преустанови.

Резултатите от повечето епидемиологични проучвания досега, свързани с непреднамерено излагане на плода на въздействието на естрогени, не показват тератогенни или фетотоксични ефекти.

##### Кърмене.

Естрофем<sup>®</sup> не е показан за употреба по време на кърмене.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Естрофем<sup>®</sup> няма известни ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции\*

##### Клиничен опит:

В клинични проучвания по-малко от 10% от пациентките са получили нежелани лекарствени реакции. Най-често съобщаваните нежелани реакции са напрежение в гърдите/болка в гърдите, коремна болка, оток и главоболие.

По време на лечението с Естрофем<sup>®</sup> могат да възникнат изложените по-долу нежелани реакции.

MedDRA-база данни на системно-органични класове	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100; <1/10	Нечести ≥1/1 000; <1/100	Редки ≥1/10 000; <1/1 000
Психични нарушения		Депресия		
Нарушения на нервната система		Главоболие		
Нарушения на очите			Нарушено зрение	
Съдови нарушения			Венозна емболия	
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка или гадене	Диспепсия, повръщане, флатуленция или подуване	
Хепато-билиарни нарушения			Холелитиаза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив или уртикария	
Нарушения на мускулно-скелетната		Крампи на краката		



<b>система и съединителната тъкан</b>				
<b>Нарушения на възпроизводителн ата система и гърдата</b>		Напрежение в гърдите, увеличаване на гърдите или болка в гърдите		
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		Оток		
<b>Изследвания</b>		Увеличение на теглото		

#### Пост-маркетингов опит

В допълнение към споменатите вече нежелани лекарствени реакции, посочените по-долу са спонтанно докладвани и като цяло се счита, че може да са свързани с лечението с Естрофем®. Честотата на докладване на тези спонтанни нежелани реакции е много ниска (<1/10 000, неизвестна (не може да се изчисли от наличните данни)). Пост-маркетинговият опит се характеризира с нецялостно докладване, особено по отношение на тривиалните и добре познати нежелани лекарствени реакции. Представените честоти трябва да се интерпретират в тази светлина:

- Нарушения на имунната система: реакции на генерализирана свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция/шок)
- Нарушения на нервната система: влошаване на мигрена, инсулт, замайване, депресия
- Стомашно-чревни нарушения: диария
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: алопеция
- Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: ненормално вагинално кървене\*
- Изследвания: повишено кръвно налягане

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при друго естрогеново лечение:

- Инфаркт на миокарда, конгестивно сърдечно заболяване
- Венозен тромбоемболизъм, напр. дълбока венозна тромбоза на крака или таза, както и белодробен емболизъм
- Болест на жлъчния мехур
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: хлоазма, мултиформена еритема, еритема нодозум, васкуларна пурпура, сърбеж
- Вагинални гъбички
- Естроген-зависими доброкачествени и злокачествени неоплазми, напр. рак на ендометриума (вж. точка 4.4), ендометриална хиперплазия или увеличение размера на фибромите на матката\*
- Безсъние
- Епилепсия
- Нарушено либидо – NOS (not otherwise specified)
- Влошаване на астма
- Вероятна деменция (вж. точка 4.4).

\* При нехистеректомирани жени

#### Рак на гърдата



Всеки повишен риск при пациентки на самостоятелна естроенова терапия е значително по-нисък от наблюдавания при пациентките на естроген-прогестаген комбинации.

Степента на риска зависи от продължителността на употреба (вж. точка 4.4).

Резултатите от най-голямото рандомизирано плацебо-контролирано проучване (WHI-study) и най-голямото епидемиологично проучване (MWS) са представени по-долу.

**Million Women проучване – оценка на допълнителния риск от рак на гърдата след 5 години употреба**

Възрастови граници (години)	Случаи на 1 000 пациентки неупотребяващи ХЗТ за 5 годишен период*	Относителен риск и 95% CI**	Допълнителни случаи на 1 000 пациентки, употребяващи ХЗТ за 5 години (95% CI)
<b>Самостоятелна естроенова ХЗТ</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Комбинирана естроген-прогестаген</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
<p>* Взети от основния ръст на заболяемост в развитите страни.</p> <p>** Общ относителен риск. Относителният риск не е постоянен и ще се увеличава с увеличаване на продължителността на употребата.</p> <p>Забележка: Тъй като основната заболяемост от рак на гърдата се различава в страните от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също ще се променя пропорционално.</p>			

**US WHI проучване – допълнителен риск от рак на гърдата след 5 години употреба**

Възрастови граници (години)	Заболеваемост на 1 000 жени на плацебо за 5 години	Относителен риск и 95% CI	Допълнителни случаи на 1 000 пациентки, употребяващи ХЗТ за 5 години (95% CI)
<b>СЕЕ само естроген</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>СЕЕ+МРА естроген-прогестаген**</b>			
50-79	14	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)
* Проучване WHI при жени без матка, без увеличение на риска от рак на			





гърдата.

**\*\*** При стесняване на анализа до жени, неизползвали ХЗТ преди проучването, през първите 5 години на лечение не се забелязва увеличен риск. След 5 години, рискът става по-висок отколкото при жени, неизползвали ХЗТ.

#### Риск от рак на ендометриума

Рискът от ендометриален рак е около 5 на всеки 1 000 жени с матка, неупотребяващи ХЗТ.

При жени с матка употребата на самостоятелна естрогенова ХЗТ не се препоръчва, защото увеличава риска от ендометриален рак (вж. точка 4.4).

В зависимост от продължителността на употреба на самостоятелна естрогенова ХЗТ и дозата естроген, повишението на риска от ендометриален рак в епидемиологични проучвания варира между 5 и 55 допълнителни случая, диагностицирани на всеки 1 000 жени на възраст между 50 и 65 години.

Добавянето на прогестаген към самостоятелната естрогенова терапия за най-малко 12 дни на цикъл може да предотврати този повишен риск. В проучването Million Women Study, при употреба на комбинирана (секвенциална или продължителна) ХЗТ за 5 години, няма повишаване на риска от ендометриален рак (ОР от 1,0 (0,8-1,2)).

#### Риск от рак на яйчника

Продължителната употреба на самостоятелна естрогенова и комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ се свързва с леко повишен риск от рак на яйчника. В Million Women проучването, след 5 години на ХЗТ има 1 допълнителен случай на 2 500 пациентки.

#### Риск от венозен тромбоемболизъм

ХЗТ се свързва с 1,3 до 3 пъти повишен относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм. Появата на такова нарушение е по-вероятна през първата година от употребата на ХЗТ (вж. точка 4.4). Резултатите от проучванията WHI са представени по-долу.

#### **Проучвания WHI – допълнителен риск от ВТЕ след 5 години употреба**

Възрастови граници (години)	Заболеваемост на 1 000 жени на плацебо за 5 години	Относителен риск и 95% CI	Допълнителни случаи на 1 000 пациентки, употребяващи ХЗТ за 5 години (95% CI)
<b>Само перорален естроген*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Перорална комбинация естроген-прогестаген</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
* Проучване при жени без матка			



### Риск от коронарна болест на сърцето

Рискът от коронарна болест на сърцето е слабо повишен при пациентки на комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ над 60 годишна възраст (вж. точка 4.4).

### Риск от исхемичен инсулт

Употребата на самостоятелна естрогенова и комбинирана естроген-прогестаген терапия се свързва с до 1,5 пъти повишен относителен риск от исхемичен инсулт. Рискът от хеморагичен инсулт не се повишава при употреба на ХЗТ.

Този относителен риск не зависи от възрастта или продължителността на употреба, но общият риск е силно зависим от възрастта. Цялостният риск от инсулт при жени на ХЗТ ще се повишава с възрастта (вж. точка 4.4).

### **Комбинирано проучване WHI – допълнителен риск от исхемичен инсулт\* след 5 години употреба**

Възрастови граници (години)	Заболеваемост на 1 000 жени на плацебо за 5 години	Относителен риск и 95% CI	Допълнителни случаи на 1 000 пациентки, употребяващи ХЗТ за 5 години (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* Не е правено диференциране между исхемичен и хеморагичен инсулт

## **4.9 Предозиране**

Свърхдозирването може да се прояви с гадене и повръщане. Лечението трябва да бъде симптоматично.

## **5. Фармакологични свойства**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Естествени и полусинтетични естрогени, АТС код: G 03 CA 03

Активното вещество, синтетичен 17 $\beta$ -естрадиол, е химично и биологично идентично с ендогенния човешки естрадиол. Той замества загубената способност за естрогенна продукция при жени в менопауза и облекчава менопаузалните симптоми.

Естрогените предотвратяват загубата на костна тъкан след менопауза или овариектомия.

Естрогенният дефицит през менопаузата е свързан с увеличено разграждане на костите и редуциране на костната маса. Ефектът на естрогените върху костната минерална плътност е дозозависим. Протекцията е ефективна докато продължава лечението. След прекратяване на ХЗТ, костната маса се губи в степен подобна на тази на нелекуваните жени.

Доказателствата от проучването WHI и мета-анализите на проучванията показват, че настоящата употреба на ХЗТ, самостоятелно или в комбинация с прогестаген - давани на предварително здрави жени - намалява риска от остеопоротични фрактури на таза, прешлените и



други. ХЗТ също така може да предпази от фрактури при жени с ниска костна плътност и/или установена остеопороза, но доказателствата за това са ограничени.

Ефектите на Естрофем<sup>®</sup> върху минералната костна плътност са изследвани в едно двугодишно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при жени в ранна менопауза (n=166, включващо 41 жени на Естрофем<sup>®</sup> 1 mg и 42 жени на Естрофем<sup>®</sup> 2 mg). Естрофем<sup>®</sup> 1 mg и 2 mg значително е предотвратил костната загуба от лумбалния дял на гръбначния стълб и бедрото в сравнение с жените, приемали плацебо. Цялостната разлика в средната процентна промяна на костната минерална плътност в сравнение с плацебо за 1 mg и 2 mg е била респективно 4,3% и 5,3% за лумбалния дял на гръбначния стълб, 4,0% и 3,9% за шийката на фемура. Съответните стойности за трохантера са били 3,3% и 3,2% след 2 години лечение.

Процентът на жените, запазили или увеличили минералната костна плътност в лумбалната зона по време на лечението е бил съответно 61% и 68% след 2 години терапия респективно с 1 mg и 2 mg Естрофем<sup>®</sup>.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

При перорално приложение микронизираният 17 $\beta$ -естрадиол се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт. Той претърпява екстензивен "first-pass" метаболизъм в черния дроб и други коремни органи и достига максимална плазмена концентрация от приблизително 44 pg/ml (като варира между 30 и 53 pg/ml) за 6 часа след прием на 2 mg. Времето на полуживот на 17 $\beta$ -естрадиола е приблизително 18 часа. 37% от него циркулира свързан с SHBG (протеините, свързващи половите хормони), 61% с албуминовата фракция и само приблизително 1-2% циркулира в свободно състояние. Метаболизирането на 17 $\beta$ -естрадиола се извършва главно в черния дроб и червата, а също и в таргетните органи, и води до образуване на по-слабо активни или неактивни метаболити, каквито са естроена, катехолестрогените, някои сулфатни форми на естрогена и глюкоронидите. Естрогените се екскретират в жлъчката, където се хидролизират и претърпяват обратна абсорбция от червата (ентерохепатален кръговрат) и в основна степен с урината като биологично неактивни метаболити.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Профилът на токсичност на естрадиола е добре познат. Няма предклинични данни от значение за лекаря, които могат да се добавят към вече включените в другите точки на КХП.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевината на таблетката съдържа:

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Хидроксипропилцелулоза

Талк

Магнезиев стеарат

Обвивка:

Хипромелоза, талк, титанов диоксид (E171), пропиленгликол и червен железен оксид (E172).



## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

4 години.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C. Да не се съхранява в хладилник.

## **6.5 Данни за опаковката**

1 x 28 таблетки в календарна дискова опаковка.

Календарната дискова опаковка съдържа 28 таблетки и се състои от следните 3 части:

- Основа от цветен непрозрачен полипропилен
- Кръгло капаче от прозрачен полистирен
- Централна диаграма за набиране от цветен непрозрачен полистирен.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. Притежател на разрешението за употреба**

Novo Nordisk A/S  
DK-2880 Bagsværd  
Дания

## **8. Номер на разрешението за употреба**

Номер на РУ: П-11807/20.01.2011  
Регистрационен номер: 9900447

## **9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба**

30.12.1999/20.01.2011

## **10. Дата на актуализация на текста**

01/2012

