

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Естрофем 2 mg филмирани таблетки  
Estrafem 2 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа естрадиол (*estradiol*) 2 mg (като естрадиолов хемихидрат).

Помощно вещество с известно действие:

Естрофем 2 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 36,8 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Естрофем 2 mg: сини, филмирани, кръгли, двойно-изпъкнали таблетки, гравирани с NOVO 280. Диаметър 6 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

Хормонална заместителна терапия (ХЗТ) на симптомите на естрогенен дефицит при постменопаузални жени.

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

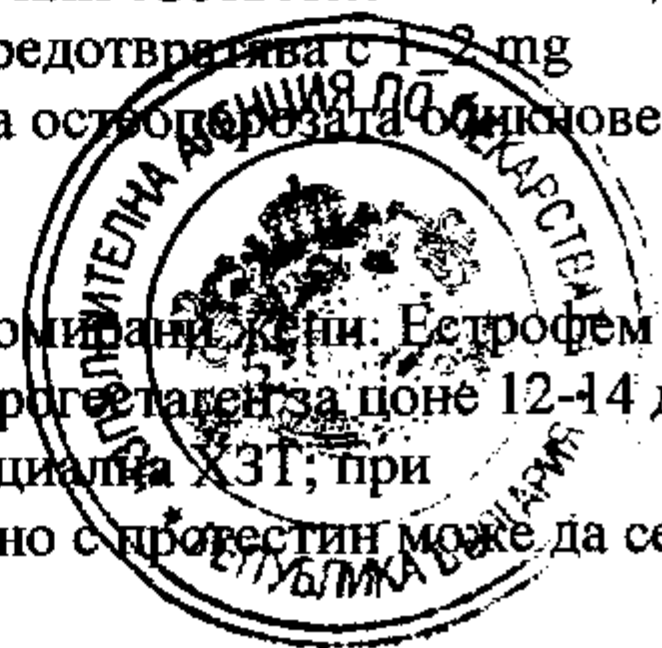
Естрофем е лекарствен продукт за хормонална заместителна терапия, съдържащ само естроген. Естрофем се прилага перорално, една таблетка дневно без прекъсване.

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 3 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 хистеректомирани жени. 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

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. № .....	9900365
Разрешение №	64393
BG/MA/MP - .....	16-01-2024
Одобрение № .....	/



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 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. Пропускането на 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)
- Доказани 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
- Доказана 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, свързвани 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 медицинската 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 някое от изброените по-долу състояния съществуват в момента, възникнали са в миналото или са се влошили 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, 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.

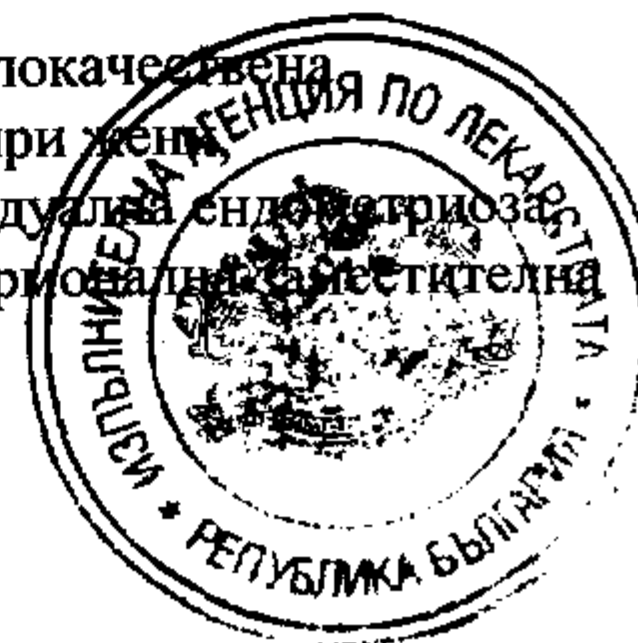
### Хиперплазия и карцином на ендометриума

При самостоятелен прием на естрогени за продължително време, рискът от хиперплазия на ендометриума и поява на карцином се увеличава при жени с интактна 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 с 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

Като цяло данните показват повишен риск от развитие на рак на гърдата при жени, приемащи комбинирана естроген-прогестаген или самостоятелна естрогенова ХЗТ, който зависи от продължителността на прием на ХЗТ.

Проучването Women's Health Initiative (WHI) 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 по-нисък, в сравнение с този при пациентки на естроген-прогестаген комбинации (вж. точка 4.8).

Резултатите от обширен метаанализ показват, че след спиране на лечението повишеният риск ще намалее с времето и времето, необходимо за връщане до изходното ниво, зависи от продължителността на предходно използване на ХЗТ. Когато ХЗТ е приемана в продължение на повече от 5 години, рискът може да се запази в продължение на 10 или повече години.

ХЗТ, особено комбинираната естроген-прогестаген терапия, 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.

Епидемиологичните данни от голям мета-анализ предполагат леко повишен риск при жени, приемащи ХЗТ само с естроген или комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ, който се проявява в рамките на 5 години от употребата и намалява с течение на времето след спиране на приема. Някои други проучвания, включително изпитването WHI, предполагат, че употребата на комбинирана ХЗТ може да е свързана с подобен или малко по-малък риск (вж. точка 4.8).

## Венозен тромбоемболизъм

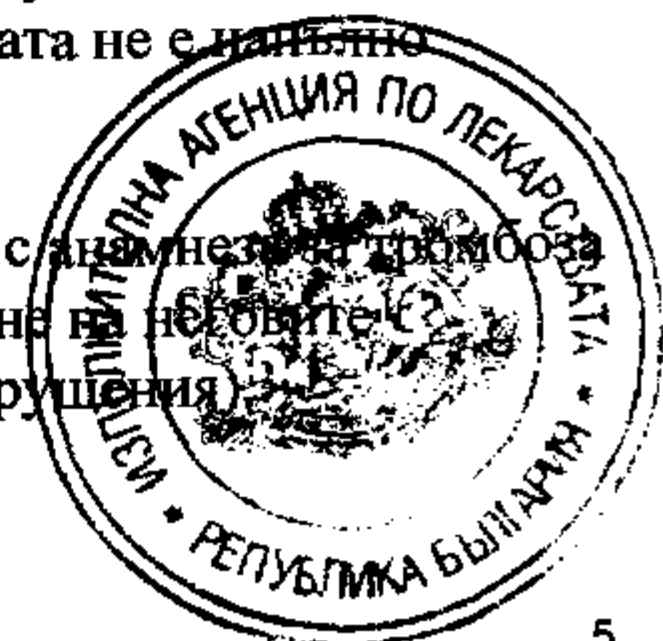
ХЗТ е свързана с 1,3 до 3 пъти по-висок риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Вероятността за появата на това усложнение е по-голяма през първата година на лечение с ХЗТ, отколкото по-късно (вж. точка 4.8).

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/следродилен 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 необходимите ограничения (чрез скрининг се откриват само част 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 C 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).

### Коронарна 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.

Екзогенните естрогени могат да индуцират или обострят симптомите на наследствен и придобит ангиоедем.

Естрогените увеличават тироксин-свързващия 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 на тироксин-свързващ глобулин (ТВГ). Нивата на свободните Т4 и Т3 не се променят. В серума могат да се повишат и други свързващи протеини, например кортикоид-свързващ 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-1-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.



## Увеличение на АЛАТ

В клинични проучвания при пациенти, лекувани от инфекции с вируса на хепатит С (HCV) с комбинирана схема от омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дасабувир, увеличение на АЛАТ повече от пет пъти над горната граница на нормата възниква значително по-често при жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК). Освен това, при пациенти, лекувани с глекапревир/пибрентасвир, също е наблюдавано увеличение на АЛАТ при жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като КХК. При жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол, има увеличение на АЛАТ подобно на тези жени, които не се лекуват с никакви естрогени; въпреки това обаче, поради ограничени брой жени, приемали тези други естрогени, се препоръчва да се подхожда с внимание при едновременно приложение с комбинираната схема от омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дасабувир и също със схемата глекапревир/пибрентасвир. Вижте точка 4.5.

## Помощни вещества

Таблетките Естрофем съдържат лактоза. Пациентки с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Филмираните таблетки Естрофем 2 mg съдържат по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържат натрий.

## **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.

## Ефект на ХЗТ с естрогени върху други лекарствени продукти

Доказано е, че хормоналните контрацептиви, съдържащи естрогени, значително намаляват плазмената концентрация на ламотрижин при едновременно приложение поради индуциране на глюкуронирането на ламотрижин. Това може да намали контрола на гърчовете. Въпреки че потенциалното взаимодействие между хормоналната заместителна терапия и ламотрижин не е проучвана, се очаква, че съществува подобно взаимодействие, което може да доведе до намаляване на контрола на гърчовете при жени, приемащи двата лекарствени продукта едновременно.

## Фармакодинамични взаимодействия

В клинични проучвания с комбинираната лекарствена схема за HCV от омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дасабувир, увеличение на АЛАТ повече от пет пъти над горната граница на нормата възниква значително по-често при жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК). При жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол, има увеличение на АЛАТ подобно на тези жени,



които не се лекуват с никакви естрогени; въпреки това обаче, поради ограничения брой жени, приемали тези други естрогени, се препоръчва да се подхожда с внимание при едновременно приложение с комбинираната схема от омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дасабувир и също със схемата глекапревир/пибрентасвир (вж. точка 4.4).

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Естрофем не е показан за употреба по време на бременност. В случай на бременност по време на приема на Естрофем, 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 не е показан за употреба по време на кърмене.

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

Естрофем няма известен ефект 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 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 възпроизводителната 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

### Риск от рак на гърдата

Повишеният риск при жени на самостоятелна естрогенова 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).



Оценки на абсолютния риск въз основа на резултатите от най-голямото рандомизирано плацебо-контролирано проучване (WHI) и най-обширният метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания (MWS) са представени по-долу.

### Най-обширният метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания

#### Оценка на допълнителния риск от рак на гърдата след 5 години употреба при жени с ИТМ 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Възраст в началото на ХЗТ (години)	Заболеваемост на 1 000 жени, които изобщо не са приемали ХЗТ, за период от 5 години (50-54 години)*	Съотношение на рисковете	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ след 5 години
<b>ХЗТ само с естроген</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Комбинирана терапия с естроген-прогестаген</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Взети от изходните стойности на заболеваемостта в Англия през 2015 г. при жени с ИТМ 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Забележка: Тъй като фоновата честота на рак на гърдата се различава в страните от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също ще се променя пропорционално.

#### Оценка на допълнителния риск от рак на гърдата след 10-годишна употреба при жени с ИТМ 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Възраст в началото на ХЗТ (години)	Заболеваемост на 1 000 жени, които изобщо не са приемали ХЗТ, за период от 10 години (50-59 години)*	Съотношение на рисковете	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ, след 10 години
<b>ХЗТ само с естроген</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Комбинирана терапия с естроген-прогестаген</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Взети от изходните стойности на заболеваемостта в Англия през 2015 г. при жени с ИТМ 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Забележка: Тъй като фоновата честота на рак на гърдата се различава в страните от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също се променя пропорционално.

#### 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	Съотношение на рисковете и 95% CI	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ за 5 години (95% CI)
<b>CEE само естроген</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>CEE+MPA естроген-прогестаген**</b>			
50-79	17	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

##### Постменопаузални жени с матка

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

Прилагането на ХЗТ само с естроген или комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ е свързано с леко повишен риск да бъде диагностициран рак на яйчника (вж. точка 4.4).

Мета-анализ на 52 епидемиологични проучвания, показва повишен риск от рак на яйчника при жени, които приемат ХЗТ към момента, в сравнение с жени, които никога не са приемали ХЗТ (ОР 1,43; 95% ДИ 1,31 – 1,56). При жени на възраст между 50 и 54 години, които приемат ХЗТ в продължение на 5 години, това води до 1 допълнителен случай на 2 000 лекувани. При жени на възраст между 50 и 54 години, които не приемат ХЗТ, би имало около 2 на 2 000 жени, диагностицирани с рак на яйчника за период от 5 години.

#### 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 за 5 години употреба**

Възрастови граници (години)	Заболеваемост на 1 000 жени на плацебо за 5 години	Съотношение на рисковете и 95% CI	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи 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 се повишава с възрастта (вж. точка 4.4).



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

Възрастови граници (години)	Заболеваемост на 1 000 жени на плацебо за 5 години	Съотношение на рисковете и 95% CI	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи 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.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9 Предозиране

Предозирането 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: G03CA03.

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.

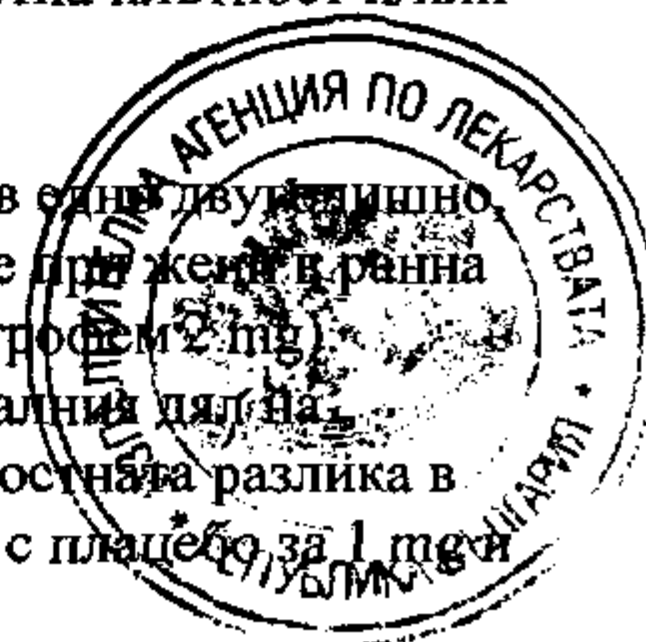
Облекчаването на менопаузалните симптоми се постига през първите няколко седмици на лечението.

Естрогените предотвратяват загубата на костна тъкан след менопауза или овариектомия.

Есторогенният 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 предимно на 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 върху минералната костна плътност са изследвани в едно-двойно слепено, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при жени в ранна менопауза (n=166, включващо 41 жени на Естрофем 1 mg и 42 жени на Естрофем 2 mg). Естрофем 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



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.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Перорално прилаганият микронизиран 17 $\beta$ -естрадиол на Ново Нордиск, както се съдържа в Естрофем, се абсорбира бързо и ефикасно от стомашно-чревния тракт, достигайки пикова плазмена концентрация от приблизително 44 pg/ml (диапазон 30-53 pg/ml) в рамките на 4-6 часа след приема на 2 mg. 17 $\beta$ -естрадиолът има полуживот приблизително 14-16 часа. Повече от 90% от 17 $\beta$ -естрадиола се свързва с плазмените протеини.

17 $\beta$ -естрадиолът се окислява до естрон, който от своя страна се превръща в естрон сулфат. И двете трансформации се извършват главно в черния дроб. Естрогените се екскретират в жлъчката и след това претърпяват реабсорбция от червата. По време на тази ентерохепатална циркулация настъпва разграждане. 17 $\beta$ -естрадиолът и неговите метаболити се екскретират в урината (90-95%) като биологично неактивни глюкуронидни и сулфатни конюгати или във фекалиите (5-10%), предимно неконюгирани.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на естрогените е ниска. Поради значимите разлики между животинските видове и между животни и хора, предклиничните резултати имат ограничено прогнозно значение относно приложението на естрогените при хората.

При експериментални животни естрадиол или естрадиолов валерат показват ембриолетален ефект дори в относително ниски дози; наблюдавани са малформации на урогениталния тракт и феминизация на мъжките зародиши.

Предклиничните данни, базирани на конвенционални проучвания за токсичност при повтарящи се дози, генотоксичност и карциногенен потенциал показват, че няма специфични рискове при хора извън тези, дискутирани 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, индиго кармин (E132), талк, титанов диоксид (E171) и макрогол 400

### 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 Вид и съдържание на опаковката**

1x28 таблетки в календарна дискова опаковка.

Календарната дискова опаковка с 28 таблетки 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 лекарствен 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  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Дания

### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Номер на РУ: П-11808/20.01.2011  
Регистрационен номер: 9900365

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 17 ноември 1999 г.  
Дата на последно подновяване: 20 януари 2011 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

11/2023

