

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Estrofem 1 mg filmom obložene tablete  
Estrofem 2 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg, odnosno 2 mg estradiola (u obliku estradiol hemihidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Estrofem 1 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 37,3 mg laktoza hidrata.

Estrofem 2 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 36,8 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Estrofem 1 mg: crvene, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete na kojima je utisnuto NOVO 282. Promjer: 6 mm.

Estrofem 2 mg: plave, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete na kojima je utisnuto NOVO 280. Promjer: 6 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) simptoma nedostatka estrogena u žena u postmenopauzi.

Estrofem je posebno namijenjen ženama u kojih je učinjena histerektomija te stoga ne trebaju uzimati kombiniranu estrogensko-progestagensku terapiju.

Iskustvo u liječenju žena starijih od 65 godina ograničeno je.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Estrofem je lijek za hormonsko nadomjesno liječenje koji sadrži samo estrogen. Estrofem se uzima peroralno, jedna tableta dnevno, bez prekida.

Za početak i nastavak liječenja simptoma menopauze mora se uzimati najniža učinkovita doza tijekom najkraćeg razdoblja (vidjeti i dio 4.4).

Prelazak na višu ili nižu dozu lijeka Estrofem može biti indiciran ako je odgovor nakon tri mjeseca nedostatan za zadovoljavajuće ublažavanje simptoma ili u slučaju nezadovoljavajuće podnošljivosti.

U žena koje nemaju maternicu, liječenje lijekom Estrofem može započeti bilo kojeg prikladnog dana. U žena koje imaju maternicu i imaju amenoreju i prelaze sa sekvencijalnog HNL-a, liječenje lijekom Estrofem može započeti 5. dana krvarenja i to samo u kombinaciji s progestagenom tijekom najmanje 12-14 dana. Ako žene prelaze s kontinuirano kombiniranog HNL-a, liječenje lijekom Estrofem

zajedno s progestagenom, može započeti bilo kojeg prikladnog dana. Vrsta progestagena i doza trebaju osigurati dovoljnu inhibiciju proliferacije endometrija izazvane estrogenom (vidjeti i dio 4.4).

Ako bolesnica zaboravi uzeti tabletu, treba je uzeti što je moguće prije unutar sljedećih 12 sati. Ako je prošlo više od 12 sati, tableta se mora baciti. Izostanak uzimanja doze, u žena s maternicom, može povećati vjerojatnost pojavljivanja probojnog krvarenja i točkastog krvarenja.

Ukoliko prethodno nije postavljena dijagnoza endometrioze, ne preporučuje se dodati progestagen histerektomiranim ženama.

### 4.3 Kontraindikacije

- rak dojke - dijagnosticirani, u anamnezi ili sumnja na njega
- zloćudni tumori ovisni o estrogenu (primjerice, rak endometrija) - dijagnosticirani, u anamnezi ili sumnja na njih
- nedijagnosticirano genitalno krvarenje
- neliječena hiperplazija endometrija
- prijašnja ili postojeća venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- dijagnosticirani trombofilijski poremećaji (primjerice, deficijencija proteina C, proteina S ili antitrombina (vidjeti dio 4.4))
- aktivna ili nedavno preboljela arterijska tromboembolijska bolest (primjerice, angina, infarkt miokarda)
- akutna bolest jetre ili bolest jetre u anamnezi, sve dok se testovi funkcije jetre ne vrate na normalu
- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- porfirija.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U liječenju simptoma postmenopauze, HNL se smije započeti samo za simptome koji štetno utječu na kvalitetu života. U svim slučajevima mora se najmanje jedanput na godinu provesti pažljiva procjena rizika i koristi liječenja te HNL nastaviti samo dok je korist veća od rizika.

Budući je iskustvo u liječenju žena u kojih je nastupila prijevremena menopauza (zbog zatajenja jajnika ili operacije) ograničeno, dokazi o rizicima povezanim s HNL-om u liječenju prijevremene menopauze su također ograničeni. Ipak, zbog niske razine apsolutnog rizika u mlađih žena, omjer koristi i rizika za te žene može biti povoljniji nego za starije žene.

#### Liječnički pregled/praćenje

Prije početka ili ponovnog uvođenja HNL-a mora se uzeti potpuna osobna i obiteljska anamneza. Fizikalni pregled (uključujući pregled zdjeličnih organa te pregled dojki) mora se provoditi vodeći računa o tome, kao i o kontraindikacijama i upozorenjima za uporabu. Tijekom liječenja preporučuju se periodični pregledi, a njihovu vrstu i učestalost treba prilagoditi svakoj ženi zasebno. Žene se mora savjetovati o kakvim promjenama na dojkama moraju obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru (vidjeti 'Rak dojke' dolje). Pretrage, uključujući odgovarajuće metode prikaza, primjerice mamografiju, moraju se provoditi u skladu s trenutno prihvaćenim načelima probira i prilagoditi kliničkim potrebama svake pojedine osobe.

#### Stanja koja zahtijevaju nadzor

Ako je bilo koje od sljedećih stanja prisutno, prethodno je nastupilo i/ili se pogoršalo za vrijeme trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, bolesnicu se mora pomno nadzirati. Mora se voditi računa o tome da se ova stanja mogu ponovo pojaviti ili pogoršati tijekom liječenja lijekom Estrofem, a to se osobito odnosi na:

- leiomiom (fibroidi maternice) ili endometrioza

- faktore rizika za tromboembolijske poremećaje (vidjeti dolje)
- faktore rizika za tumore ovisne o estrogenu, primjerice rak dojke u srodstvu prvoga stupnja
- hipertenziju
- poremećaje jetre (primjerice, adenom jetre)
- šećernu bolest s krvožilnim komplikacijama ili bez njih
- kolelitijazu
- migrenu ili (jaku) glavobolju
- sistemski lupus eritematodes
- hiperplaziju endometrija u anamnezi (vidjeti dolje)
- epilepsiju
- astmu
- otoskleroza.

### Razlozi za trenutni prekid liječenja

Terapija se mora prekinuti ako se otkrije kontraindikacija, kao i u sljedećim situacijama:

- žutica ili pogoršanje funkcije jetre
- znatan porast krvnog tlaka
- nova pojava glavobolje migrenskog tipa
- trudnoća.

### Hiperplazija endometrija i karcinom

U žena s očuvanom maternicom dugotrajno liječenje samim estrogenima povećava rizik od hiperplazije endometrija i karcinoma. Prijavljeno povećanje rizika od raka endometrija u žena koje uzimaju same estrogene je 2 do 12 puta veće nego u žena koje ne uzimaju te lijekove, ovisno o trajanju liječenja i dozi estrogena (vidjeti dio 4.8). Nakon prestanka liječenja rizik može ostati povećan tijekom najmanje 10 godina.

Dodavanje progestagena tijekom najmanje 12 dana u ciklusu žena u kojih nije učinjena histerektomija, sprječava povećani rizik povezan s HNL-om sa samim estrogenom.

Probojno krvarenje i točkasto krvarenje može nastupiti tijekom prvih mjeseci liječenja u žena s očuvanom maternicom. Ako se probojno krvarenje ili točkasto krvarenje pojavi nakon stanovitog razdoblja tijekom liječenja ili se nastavi nakon što je liječenje prekinuto, mora se ispitati razlog tome, pri čemu će možda biti potrebna biopsija endometrija kako bi se isključile zloćudne bolesti endometrija.

Stimulacija samim estrogenima može dovesti do premaligne ili maligne transformacije u rezidualnim žarištima endometrioze. Stoga treba razmotriti dodatak progestagena estrogenskoj nadomjesnoj terapiji u žena u kojih je učinjena histerektomija zbog endometrioze, ukoliko im je dijagnosticirana rezidualna endometrioza.

### Rak dojke

Sveukupni dokazi pokazuju povećani rizik od raka dojke u žena koje uzimaju kombinaciju estrogen-progestagen ili HNL sa samim estrogenom, a taj rizik ovisi o trajanju HNL-a.

*Women's Health Initiative study* (WHI), (ispitivanje Inicijative za žensko zdravlje) pokazalo je da ne dolazi do porasta rizika od raka dojke u histerektomiranih žena koje uzimaju HNL sa samim estrogenom. Opservacijska ispitivanja su uglavnom pokazala mali porast rizika od dijagnoze raka dojke koji je niži nego u žena koje koriste kombinaciju estrogen-progestagen (vidjeti dio 4.8).

Rezultati velike metaanalize pokazali su da će se nakon prekida terapije dodatni rizik s vremenom smanjiti, a vrijeme potrebno za povratak na početnu vrijednost ovisi o trajanju prethodne primjene HNL-a. Kada se HNL primjenjivao više od 5 godina, rizik može trajati 10 ili više godina.

HNL, osobito liječenje kombinacijom estrogen-progestagen, povećava gustoću mamografskih snimaka, što može nepovoljno utjecati na radiološko otkrivanje raka dojke.

### Rak jajnika

Rak jajnika mnogo je rjeđi od raka dojke.

Epidemiološki dokazi na osnovi velike meta-analize ukazuju na blago povećani rizik u žena koje uzimaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) koja sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena i progesterona, što postaje vidljivo unutar 5 godina uporabe, dok se rizik s vremenom smanjuje nakon prestanka primanja terapije.

Neke druge studije, uključujući studiju WHI, ukazuju na to da uporaba kombiniranih hormonskih nadomjesnih terapija (HNT) može biti povezana sa sličnim ili neznatno manjim rizikom (vidjeti dio 4.8).

### Venska tromboembolija

HNL je povezano sa 1,3 do 3 puta većim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini uzimanja HNL-a nego kasnije (vidjeti dio 4.8).

Bolesnice s dijagnosticiranim trombofilijским stanjima imaju povećan rizik od VTE, a HNL može pridonijeti tom riziku. Stoga je HNL kontraindiciran u tih bolesnica (vidjeti dio 4.3).

Opće poznati faktori rizika za VTE uključuju uzimanje estrogena, stariju dob, veću operaciju, dugotrajnu nepokretnost, pretilost (ITM >30 kg/m<sup>2</sup>), trudnoću/razdoblje nakon porođaja, sistemski lupus eritematosus (SLE) i rak. Nema usklađenog mišljenja o mogućoj ulozi varikoznih vena na razvoj VTE.

Kao i u svih bolesnika nakon operacije treba razmotriti profilaktičke mjere kako bi se spriječila VTE nakon operacije. Kad se očekuje dugotrajna nepokretnost nakon elektivnog operacijskog zahvata, preporučuje se privremeni prekid HNL-a 4 do 6 tjedana prije operacije. Liječenje se ne smije ponovno početi sve dok žena ne bude potpuno pokretna.

Ženama koje u osobnoj anamnezi nemaju VTE, ali imaju srodnika prvog stupnja koji je imao trombozu u mlađoj dobi, može se ponuditi probir nakon pomnog savjetovanja vezanog za ograničenja probira (samo dio trombofilijских poremećaja utvrđen je tijekom probira).

Ako je identificiran trombofilijский poremećaj uz trombozu u članova obitelji ili je poremećaj težak (primjerice deficijencija antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija poremećaja) HNL je kontraindiciran.

U žena koje već primaju kroničnu terapiju antikoagulansima potrebna je pomna procjena koristi i rizika primjene HNL-a.

Ako VTE nastupi nakon početka liječenja, uzimanje lijeka mora se prekinuti. Bolesnicama se mora reći da se odmah jave liječniku čim postanu svjesne mogućih tromboembolijskih simptoma (primjerice, bolno oticanje nogu, iznenadna bol u prsištu, dispneja).

### Koronarna arterijska bolest (KAB)

Nema dokaza iz randomiziranih, kontroliranih ispitivanja o zaštiti od infarkta miokarda u žena koje imaju ili nemaju KAB, a koje su primale HNL s kombinacijom estrogen-progestagen ili samim estrogenom.

Podaci iz randomiziranih, kontroliranih ispitivanja nisu pokazali povećan rizik za KAB u histerektomiranih žena koje su koristile samo estrogensku terapiju.

### Ishemijski moždani udar

Liječenje kombinacijom estrogen-progestagen i samim estrogenom povezano je s do 1,5 puta većim porastom rizika od ishemijskog moždanog udara. Relativni rizik se ne mijenja sa starosnom dobi ni s vremenom proteklom od menopauze. Međutim, budući da je osnovni rizik od moždanog udara snažno ovisan o dobi, ukupni rizik od moždanog udara u žena koje uzimaju HNL povećat će se s dobi (vidjeti dio 4.8).

### Ostala stanja

Estrogeni mogu izazvati zadržavanje tekućine pa se stoga bolesnice s oštećenom srčanom ili bubrežnom funkcijom mora pomno nadzirati.

Žene s prethodno utvrđenom hipertrigliceridemijom mora se pomno pratiti tijekom liječenja nadomjescima estrogena ili tijekom hormonske nadomjesne terapije, jer su uz estrogensku terapiju u tom stanju zabilježeni rijetki slučajevi velikog povećanja razine triglicerida u plazmi, što je dovelo do pankreatitisa.

Egzogeni estrogeni mogu izazvati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Estrogeni povećavaju globulin koji veže tiroksin (TBG), što dovodi do povećanih razina ukupnih hormona štitnjače u cirkulaciji mjerenih kao jod vezan za protein (PBI), razina T4 (izmjenjenog u koloni ili radioimunološkim testom) ili razina T3 (izmjenjenog radioimunološkim testom). Smanjuje se vezanje T3 na smolu, što odražava povišeni TBG. Koncentracije slobodnog T4 i slobodnog T3 ostaju nepromijenjene. Ostali vezni proteini u serumu mogu biti povišeni, tj. globulin koji veže kortikoide (CBG) i globulin koji veže spolne hormone (SHBG), što dovodi do povećanih razina kortikosteroida odnosno spolnih steroida u cirkulaciji. Koncentracije slobodnih ili biološki aktivnih hormona ostaju nepromijenjene. Ostali proteini plazme mogu biti povišeni (supstrat angiotenzinogen/renin, alfa-I-antitripsin, ceruloplazmin).

Primjena HNL-a ne poboljšava kognitivnu funkciju. Postoje stanoviti dokazi za povećani rizik od vjerojatne demencije u žena koje započnu uzimati kontinuirano kombinirano ili samo estrogensko HNL nakon dobi od 65 godina.

### Povišene razine ALT-a

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja infekcije virusom hepatitisa C (HCV) ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom s dasabuvirom ili bez njega, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Nadalje, i među bolesnicama liječenima glekaprevirom/pibrentasvirom opažena su povišenja ALT-a u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene s kombiniranim režimom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom s dasabuvirom ili bez njega kao i kod istodobne primjene s režimom liječenja glekaprevirom/pibrentasvirom. Vidjeti dio 4.5.

### Pomoćne tvari

Estrofem tablete sadrže laktozu. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

Estrofem 2 mg filmom obložene tablete sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metabolizam estrogena može se pojačati istodobnom primjenom tvari za koje se zna da induciraju enzime koji metaboliziraju lijekove, osobito enzime citokroma P450, kao što su antikonvulzivi (primjerice, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) i antiinfektivi (primjerice, rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir i nelfinavir, iako poznati kao snažni inhibitori, suprotno tome pokazuju inducirajuća svojstva kad ih se uzima istodobno sa steroidnim hormonima. Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) mogu inducirati metabolizam estrogena.

Klinički, pojačani metabolizam estrogena može dovesti do smanjenog učinka i promjena u profilu uterinog krvarenja.

Učinak estrogenskog HNL-a na druge lijekove

Pokazalo se da hormonski kontraceptivi koji sadrže estrogene značajno smanjuju koncentracije lamotrigina u plazmi pri istodobnoj primjeni zbog indukcije glukuronidacije lamotrigina. To može smanjiti kontrolu napadaja. Iako potencijalna interakcija između hormonskog nadomjesnog liječenja i lamotrigina nije ispitivana, očekuje se postojanje slične interakcije, što može dovesti do smanjene kontrole napadaja u žena koje istodobno uzimaju oba lijeka.

##### Farmakodinamičke interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja HCV-a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom s dasabuvirom ili bez njega, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene s kombiniranim režimom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom s dasabuvirom ili bez njega, kao i kod istodobne primjene s režimom liječenja glekaprevirom/pibrentasvirom (vidjeti dio 4.4).

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Estrofem nije indiciran tijekom trudnoće.

Ako se trudnoća dogodi tijekom liječenja lijekom Estrofem, liječenje se mora smjesta prekinuti.

Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških ispitivanja važnih za nenamjernu izloženost fetusa estrogenima nisu ukazali na teratogeni ili fetotoksični učinak.

##### Dojenje

Estrofem nije indiciran tijekom dojenja.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Estrofem nema poznatog utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Kliničko iskustvo

Tijekom kliničkih ispitivanja, nuspojave su nastupile u manje od 10% bolesnica. Najčešće prijavljivane nuspojave su osjetljivost/bolnost dojki, abdominalni bolovi, edem i glavobolja.

Dolje navedene nuspojave prijavljene su u kliničkim ispitivanjima tijekom liječenja lijekom Estrofem.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često &gt; 1/10</b>	<b>Često &gt; 1/100; &lt; 1/10</b>	<b>Manje često &gt; 1/1000; &lt; 1/100</b>	<b>Rijetko &gt; 1/10 000; &lt; 1/1000</b>
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		Depresija		
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		Glavobolja		
<b>Poremećaji oka</b>			Poremećaji vida	
<b>Krvožilni poremećaji</b>			Venska embolija	
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		Abdominalni bolovi ili mučnina	Dispepsija, povraćanje, flatulencija ili nadutost	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			Kolelitijaza	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			Osip ili urtikarija	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		Grčevi u nogama		
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>		Osjetljivost dojki, povećanje dojki ili bolovi u dojkama		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		Edem		
<b>Pretrage</b>		Povećanje tjelesne težine		

#### Iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište

Uz prethodno navedene nuspojave, dolje navedene nuspojave prijavljene su spontano i prema sveukupnoj procjeni smatra se da je njihova povezanost s liječenjem lijekom Estrofem moguća. Učestalost ovih spontano prijavljenih nuspojava vrlo je rijetka (< 1/10 000, učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)). Iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište povezana su s nižom stopom prijavljivanja nuspojava osobito kad se radi o manje značajnim i dobro poznatim nuspojavama pa u tom svjetlu treba tumačiti i ovdje prikazanu učestalost.

- poremećaji imunološkog sustava: generalizirane reakcije preosjetljivosti (primjerice, anafilaktička reakcija/šok)
- poremećaji živčanog sustava: pogoršanje migrene, moždani udar, omaglica, depresija
- poremećaji probavnoga sustava: proljev
- poremećaji kože i potkožnog tkiva: alopecija
- poremećaji reproduktivnog sustava i dojki: nepravilno vaginalno krvarenje\*

- pretrage: povećanje krvnoga tlaka.

Ove nuspojave prijavljene su vezano za liječenje s drugim estrogenima:

- infarkt miokarda, kongestivna bolest srca
- venska tromboembolija, primjerice duboka venska tromboza nogu ili zdjelice i plućna embolija
- bolest žučnog mjehura
- poremećaji kože i potkožnog tkiva: kloazma, multiformni eritem, nodozni eritem, vaskularna purpura, svrbež
- vaginalna kandidijaza
- dobroćudne i zloćudne novotvorine ovisne o estrogenu, primjerice, rak endometrija (vidjeti dio 4.4), hiperplazija endometrija ili povećanje veličine fibroida maternice\*
- nesаница
- epilepsija
- poremećaj libida (koji nije drukčije specificiran)
- pogoršanje astme
- vjerojatna demencija (vidjeti dio 4.4).

\* u žena u kojih nije učinjena histerektomija

### Rizik od raka dojke

Povećani rizik u žena koje uzimaju samo estrogensku terapiju niži je od onoga u korisnica estrogensko-progestagenske terapije.

Stupanj rizika ovisi o trajanju liječenja (vidjeti dio 4.4).

U nastavku su prikazane procjene apsolutnog rizika na temelju rezultata najvećeg randomiziranog, placebom kontroliranog ispitivanja (WHI ispitivanje) i najveće metaanalize prospektivnih epidemioloških ispitivanja.

### **Najveća metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja**

#### **Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene u žena s indeksom tjelesne mase (ITM) 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Dob na početku HNL-a (u godinama)	Incidencija na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNL tijekom razdoblja od 5 godina (50 - 54 godine)*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL nakon 5 godina
<b>samo estrogenski HNL</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. u žena s ITM-om od 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u državama članicama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke proporcionalno će se mijenjati.

#### **Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 10 godina primjene u žena s ITM-om od 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Dob na početku HNL-a (u godinama)	Incidencija na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNL tijekom 10 godina (50 – 59 godina)*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL, nakon 10 godina
<b>samo estrogenski HNL</b>			



50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. u žena s ITM-om od 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u državama članicama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se proporcionalno mijenjati.

### WHI ispitivanja u SAD-u - dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL tijekom 5 godina (95% CI)
<b>KKE sami estrogen</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>KKE+MPA estrogen-progestagen**</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

\*WHI ispitivanje u žena bez maternice, koje nije pokazalo povećani rizik od raka dojke.

\*\*Kada je analiza ograničena na žene koje prije ispitivanja nisu primjenjivale HNL nije bilo očitog povećanja rizika tijekom prvih 5 godina primjene. Nakon 5 godina, rizik je bio veći nego u žena koje nisu primjenjivale HNL.

### Rizik od raka endometrija

*U žena s maternicom u postmenopauzi*

Rizik od raka endometrija je otprilike 5 na svakih 1000 žena s maternicom koje ne koriste HNL.

U žena s maternicom, primjena HNL-a sa samim estrogenom se ne preporučuje jer povećava rizik raka endometrija (vidjeti dio 4.4).

Ovisno o trajanju liječenja samim estrogenom i dozi estrogena, povećanje rizika od raka endometrija u epidemiološkim ispitivanjima variralo je između 5 i 55 dodatnih slučajeva dijagnosticiranih na svakih 1000 žena u dobi od 50 do 65 godina.

Dodavanjem progestagena terapiji samim estrogenom tijekom najmanje 12 dana u ciklusu može se spriječiti taj povećani rizik. U ispitivanju Million Women Study, primjenom kombiniranog HNL-a (sekvencijalnog ili kontinuiranog) tijekom 5 godina, nije se povećao rizik raka endometrija (RR od 1,0 (0,8-1,2)).

### Rak jajnika

Uporaba hormonske nadomjesne terapije (HNT) koje sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena i progestagena povezuje se s blago povećanim rizikom od dijagnoze raka jajnika (vidjeti dio 4.4.). Meta-analiza 52 epidemiološke studije ukazala je na povećani rizik od nastanka raka jajnika u žena koje trenutno primaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) u usporedbi sa ženama koje nikada nisu primale hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) (RR 1,43, 95 % CI, 1,31-1,56). U žena u dobi od 50 do 54 godine koje primaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) 5 godina to rezultira otprilike jednim dodatnim slučajem na 2000 korisnica. U žena u dobi od 50 do 54 godine koje ne primaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT), otprilike dvjema ženama od 2000 bit će dijagnosticiran rak jajnika u razdoblju od 5 godina.

### Rizik od venske tromboembolije

HNL je povezano sa 1,3 do 3 puta većim relativnim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), odnosno duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini primjene HNL-a (vidjeti dio 4.4). Rezultati WHI ispitivanja prikazani su niže:

## WHI ispitivanja - dodatni rizik od VTE tijekom 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL tijekom 5 godina (95% CI)
<b>Sami peroralni estrogen*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Peroralna kombinacija estrogen-progestagen</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

\*Ispitivanje u žena bez maternice

### Rizik od koronarne arterijske bolesti

Rizik od koronarne arterijske bolesti lagano je povećan u korisnica kombiniranog estrogeno-progestagenskog HNL-a nakon dobi od 60 godina (vidjeti dio 4.4).

### Rizik od ishemijskog moždanog udara

Primjena samo estrogenske i estrogeno-progestagenske terapije povezana je s do 1,5 puta većim relativnim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Rizik od hemoragijskog moždanog udara nije povećan tijekom uzimanja HNL-a.

Ovaj relativni rizik nije ovisan o dobi ili trajanju terapije, ali osnovni rizik snažno ovisi o dobi. Ukupan rizik od moždanog udara u žena koje uzimaju HNL povećat će se s dobi (vidjeti dio 4.4).

## WHI ispitivanja kombinacija - dodatni rizik od ishemijskog moždanog udara\* tijekom 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL tijekom 5 godina (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\*Nije napravljena razlika između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Predoziranje se može očitovati mučninom i povraćanjem. Nema specifičnog protulijeka pa je potrebno simptomatsko liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: prirodni i polusintetski estrogene, čisti. ATK oznaka: G03CA03.

Djelatna tvar, sintetski 17 $\beta$ -estradiol, kemijski je i biološki jednak endogenom humanom estradiolu. On nadomješta gubitak stvaranja estrogena u žena u menopauzi i ublažava simptome menopauze.

Olakšanje simptoma menopauze postiže se tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nakon peroralne primjene Novo Nordiskova 17 $\beta$ -estradiola u mikroniziranom obliku iz Estrofem tableta dolazi do brze i učinkovite apsorpcije iz probavnoga trakta. Vršna koncentracija u plazmi od otprilike 44 pg/ml (raspon 30-53 pg/ml) postiže se unutar 4-6 sati nakon uzimanja 2 mg. Poluvijek 17 $\beta$ -estradiola iznosi otprilike 14-16 sati. Više od 90% 17 $\beta$ -estradiola veže se na proteine plazme.

17 $\beta$ -estradiol oksidacijom prelazi u estron, koji se potom konvertira u estron-sulfat. Obje transformacije događaju se uglavnom u jetri. Estrogeni se izlučuju u žuč te se potom reapsorbiraju iz probavnoga trakta. Tijekom te enterohepatičke cirkulacije dolazi do razgradnje. 17 $\beta$ -estradiol i njegovi metaboliti izlučuju se mokraćom (90-95%) u obliku biološki inaktivnih konjugata glukuronida i sulfata ili fecesom (5-10%) većinom u nekonjugiranom obliku.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Akutna toksičnost estrogena je niska. Zbog izrazitih razlika među životinjskim vrstama i između životinja i ljudi, rezultati nekliničkih ispitivanja ne mogu u potpunosti predvidjeti štetne učinke primjene estrogena u ljudi.

Ispitivanja estradiola ili estradiolvalerata na životinjama pokazala su embrioletalne učinke već pri relativno niskim dozama; također je zapažena malformacija urogenitalnoga trakta i feminizacija muških fetusa.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala osim onih navedenih u drugim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Jezgra tableta obiju jačina sadrži:

laktozu hidrat  
kukuruzni škrob  
hidroksipropilcelulozu  
talk  
magnezijev stearat

Film-ovojnica:

Estrofem 1 mg: hipromeloza, željezov oksid, crveni (E172), titanijev dioksid (E171), propilenglikol i talk.

Estrofem 2 mg: hipromeloza, indigokarmin (E132), talk, titanijev dioksid (E171) i makrogol 400.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne odlagati u hladnjak.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

1 x 28 tableta ili 3 x 28 tableta u kalendarskom kružnom pakiranju.

Kalendarsko pakiranje sa 28 tableta sastoji se od 3 dijela:

- podloge načinjene od obojenog neprozirnog polipropilena,
- prstenastog poklopca načinjenog od prozirnog polistirena,
- središnjeg diska načinjenog od obojenog neprozirnog polistirena.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd, Danska

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Estrofem 1 mg: HR-H-704743488  
Estrofem 2 mg: HR-H-810329935

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 31. ožujka 2014.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. svibnja 2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

25.09.2024.