

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Estrofem 2 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg estradiolu (jako hemihydrát estradiolu)

Pomocná látka se známým účinkem:

Estrofem 2 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 34,96 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Modré potahované tablety, kulaté, bikonvexní, na tabletách je vyraženo NOVO 280. Průměr 6 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční terapie (HST) symptomů deficiencie estrogenu u žen v postmenopauzálním věku.

Pro preventivní léčbu osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem budoucích fraktur, které netolerují nebo mají kontraindikovánu léčbu jinými léčivými přípravky určenými pro prevenci osteoporózy.

Estrofem je určen zvláště ženám, jimž byla provedena hysterektomie, a tudíž u nich není potřebná léčba kombinací estrogen/progestagen.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Estrofem je substituční hormonální přípravek obsahující samotný estrogen. Estrofem je určen k perorálnímu podání, jedna tableta denně bez přerušení.

Pro zahájení léčby postmenopauzálních symptomů a během ní má být použita nejnižší možná účinná dávka po co možná nejkratší dobu (viz také bod 4.4)

Přechod na vyšší či nižší dávku přípravku Estrofem lze indikovat, pokud je odpověď po třech měsících nedostatečná, co se týče uspokojivého zmírnění symptomů, nebo pokud není uspokojivá snášenlivost.

K prevenci úbytku kostního minerálu běžně postačuje dávka 1–2 mg estradiolu denně, vyšší dávky se tedy obvykle nepoužívají pro účely dlouhodobé profylaxe osteoporózy.

U žen po hysterektomii může být léčba přípravkem Estrofem zahájena v jakýkoliv vhodný den. U žen s amenoreou, jimž nebyla odňata děloha, a které přecházejí ze sekvenční HST, může léčba přípravkem Estrofem započít v pátý den krvácení, avšak pouze v kombinaci s progestagenem a to po dobu minimálně 12–14 dnů. Pokud jsou tyto ženy převáděny z kontinuální kombinované HST, může léčba přípravkem Estrofem spolu s progestagenem započít v jakýkoliv vhodný den. Typ i dávka progestagenu musejí zajistit dostatečnou inhibici proliferace endometria vlivem estrogenu (viz též bod 4.4).

Pokud pacientka zapomene užít jednu tabletu, má ji užít co nejdříve, jak je to možné a to v průběhu 12 hodin. Pokud uplynulo více než 12 hodin, nepoužitá tableta má být znehodnocena. Vynechání dávky může u žen, jimž nebyla odňata děloha, zvýšit pravděpodobnost nepravidelného krvácení a špinění.

Pokud nebyla u pacientky dříve diagnostikována endometrióza, nedoporučuje se u žen, které prodělaly hysterektomii, přidávat progestagen.

### 4.3 Kontraindikace

- Znamá, v anamnéze uváděná nebo suspektní rakovina prsu
- Znamé, v anamnéze uváděné nebo suspektní, estrogeně podmíněné maligní tumory (např. rakovina endometria)
- Nediagnostikované krvácení z genitálií
- Neléčená hyperplazie endometria
- Dřívější nebo současná venózní tromboembolie (trombóza hlubokých žil, plicní embolie)
- Znamé trombofilní poruchy (např. nedostatek proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu (viz bod 4.4))
- Aktivní nebo nedávno proběhlé arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu)
- Akutní onemocnění jater nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se testy jaterních funkcí nevrátily k normálu
- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Porfyrie.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba hormonální substituční terapií má být zahájena pouze, pokud postmenopauzální symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. V každém případě má být minimálně jednou ročně provedeno pečlivé posouzení rizik a přínosů a podávání přípravků HST má pokračovat, jen pokud přínos převažuje nad riziky.

Vzhledem k tomu, že s léčbou žen s předčasnou menopauzou (v důsledku selhání vaječnicků nebo operace) jsou zkušenosti omezené, jsou důkazy týkající se rizika spojeného s léčbou předčasné menopauzy hormonální substituční terapií také omezené. V důsledku nízkého absolutního rizika u mladších žen může být však poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

#### Lékařské vyšetření/kontrolní vyšetření

Před zahájením nebo obnovením hormonální substituční terapie je třeba zjistit kompletní osobní a rodinnou anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) bude vycházet ze zjištěných údajů, kontraindikací použití tohoto přípravku a upozornění. Doporučují se pravidelné prohlídky během léčby, jejichž četnost a charakter je pro jednotlivé pacientky individuální. Ženy je nutno seznámit s tím, jaké změny prsů mají oznámit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz níže „Rakovina prsu“). Vyšetření, včetně příslušných zobrazovacích vyšetření jako například mamografie, mají být prováděna v souladu se současnou běžnou screeningovou praxí, a to na základě individuálních klinických potřeb pacientky.

### Stavy vyžadující dohled

Je-li pacientka postižena dále uvedenými stavy, nebo jestliže se u ní takové stavy vyskytly již dříve a/nebo se zhoršily během těhotenství nebo při předchozí hormonální léčbě, má být pod přísným dohledem. Je nutné vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou během léčby přípravkem Estrofem projevit znovu nebo se mohou zhoršit. Jedná se především o následující stavy:

- Leiomyomy (děložní fibroidy) nebo endometrióza
- Rizikové faktory tromboembolických poruch (viz dále)
- Rizikové faktory vzniku estrogenně podmíněných nádorů např. dědičnost rakoviny prsu 1. stupně
- Hypertenze
- Jaterní poruchy (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s poškozením cév/bez poškození cév
- Cholelitiáza
- Migréna nebo (těžké) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- V anamnéze uváděná hyperplazie endometria (viz dále)
- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza

### Důvody okamžitého vysazení léčby

Léčbu je třeba vysadit, jsou-li zjištěny kontraindikace a v případě dále uvedených stavů:

- Žloutenka nebo zhoršení funkce jater
- Výrazné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt bolestí hlavy typu migrén
- Těhotenství

### Hyperplazie endometria a rakovina

U žen s intaktní dělohou se riziko hyperplazie a rakoviny endometria zvyšuje, jsou-li po delší dobu podávány samostatné estrogény. Hlášené zvýšení rizika rakoviny endometria u pacientek užívajících samotné estrogény je 2 až 12krát vyšší ve srovnání s ženami, které HST neuvžívají, a to v závislosti na délce léčby a dávce estrogenu (viz bod 4.8). Po ukončení léčby může zvýšené riziko přetrvávat nejméně 10 let.

Přidání progestagenu po dobu nejméně 12 dní cyklu u žen, jimž nebyla odstraněna děloha, zabraňuje nadměrnému riziku spojenému s hormonální substituční léčbou samotným estrogenem.

U žen s intaktní dělohou může v prvních měsících léčby docházet ke krvácení a špinění. Pokud se krvácení nebo špinění projeví po určitém období léčby nebo pokračuje i po vysazení léčby, je třeba zjistit jeho důvod. Vyšetření může zahrnovat i endometriální biopsii, aby byla vyloučena endometriální maligní neoplazie.

Stimulace samostatnými estrogény by mohla vést k premaligní či maligní transformaci reziduálních ložisek endometriózy. U žen, které prodělaly hysterektomii z důvodu endometriózy, zvláště v případech, kdy byla známa rezidua endometriózy, se tudíž doporučuje kombinovat substituční terapii estrogenem s progestageny.

### Rakovina prsu

Všeobecné důkazy prokazují zvýšené riziko rakoviny prsu u žen, které užívají kombinovanou estrogen-progestagenovou HST nebo hormonální substituční léčbu samotným estrogenem. Toto riziko je závislé na délce léčby HST.

Ve studii Women's Health Initiative (WHI) nebyl pozorován nárůst rizika rakoviny prsu u žen po hysterektomii, užívajících samotnou estrogenovou HST. Observační studie většinou hlásily malý nárůst rizika diagnostikování rakoviny prsu, které je nižší než riziko pozorované u žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HST (viz bod 4.8).

Randomizovaná placebem kontrolovaná studie Women's Health Initiative (WHI) a metaanalýza prospektivních epidemiologických studií shodně uvádějí zvýšené riziko rakoviny prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HST. Toto riziko se projevuje po cca 3 (1-4) letech léčby (viz bod 4.8).

Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HST. Pokud byla HST užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

Přípravky HST, zvláště přípravky kombinované estrogen-progestagenové léčby zvyšují denzitu mamografických nálezů, což může nepříznivě ovlivnit radiologické stanovení rakoviny prsu.

### Rakovina vaječnicků

Rakovina vaječnicků je mnohem vzácnější než rakovina prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko rakoviny vaječnicků u žen, které užívají HST obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HST může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

### Venózní tromboembolie

Hormonální substituční terapie je spojena s 1,3 až 3krát vyšším rizikem vzniku venózní tromboembolie, tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Pravděpodobnost výskytu takových případů je vyšší v prvním roce podávání HST než později (viz bod 4.8).

Pacientky, u nichž jsou známy trombofilní stavy, jsou vystaveny zvýšenému riziku venózní tromboembolie a hormonální substituční terapie může uvedené riziko zvyšovat. U těchto pacientek je proto HST kontraindikována (viz bod 4.3).

Obecně uznávanými rizikovými faktory venózní tromboembolie jsou užívání estrogenů, vyšší věk, velký chirurgický zákrok, dlouhodobá imobilizace, obezita (index tělesné hmotnosti > 30 kg/m<sup>2</sup>), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovina. O možné úloze křečových žil při venózní tromboembolii nepanuje jednotný názor.

Stejně jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit profylaktická opatření zabráňující vzniku pooperační venózní tromboembolie. Jestliže po plánovaném chirurgickém zákroku následuje dlouhodobá imobilizace, je doporučeno přechodné vysazení HST 4 až 6 týdnů před operací. Léčba by neměla být obnovena, dokud žena není opět zcela pohyblivá.

Ženám, které v anamnéze venózní tromboembolii nemají, avšak trombóza se vyskytla v mladším věku u jejich příbuzných prvního stupně, je možno nabídnout screening. Je však nutno pečlivě zvážit omezení screeningu, protože jím mohou být identifikovány pouze některé trombofilní defekty.

Je-li identifikován trombofilní defekt, kdy je vyloučena trombóza u členů rodiny, nebo pokud je tento defekt závažný (např. nedostatek antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C či se jedná o kombinaci defektů), je HST kontraindikována.

Ženy, jimž je již podávána chronická antikoagulační léčba, vyžadují pečlivé zvážení poměru přínosu a rizika při používání HST.

Vznikne-li venózní tromboembolie po zahájení léčby, je třeba léčbu přípravkem Estrofem přerušit. Pacientky je nutné informovat, aby se okamžitě obrátily na svého lékaře v případě, že si povšimnou možného příznaku tromboembolického onemocnění (např. bolestivý otok nohy, náhlá bolest na prsou, dýchavičnost).

### Choroba věnčitých tepen (CAD)

Z randomizovaných kontrolovaných studií nevyplývá důkaz o ochraně proti infarktu myokardu u žen s CAD či bez ní, jež užívaly kombinovanou estrogen-progestagenovou léčbu či léčbu samotnými estrogenovými přípravky. Data z randomizovaných kontrolovaných studií neuvádějí zvýšené riziko CAD u žen po hysterektomii, které užívají léčbu samotným estrogenem.

### Ischemická mozková příhoda

Kombinovaná estrogen-progestagenová léčba i léčba samotnými estrogeny je spojena s až 1,5násobným zvýšením rizika ischemické cévní mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem či s dobou, která uplynula od menopauzy. Avšak vzhledem k tomu, že výchozí riziko cévní mozkové příhody je silně závislé na věku, bude se celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HST zvyšovat s věkem (viz bod 4.8).

### Další stavy

Estrogeny mohou způsobit retenci tekutin, a proto pacientky se srdeční nebo ledvinovou dysfunkcí mají být pečlivě sledovány.

Ženy, u nichž byla zaznamenána předchozí hypertriglyceridemie, mají být během estrogenové nebo hormonální substituční terapie pečlivě sledovány, protože při aplikaci estrogenové terapie byly u takových pacientek zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení triglyceridů v plazmě, které vedly k pankreatitidě.

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Estrogeny zvyšují hladinu globulinu vázajícího hormony štítné žlázy (TBG), což má za následek zvýšení celkového objemu tyroidních hormonů v krevním oběhu, který je měřen jako jód vázaný na bílkoviny (PBI), hladin T4 (podle imunologického testu pomocí radioaktivní látky nebo v koloně) nebo hladin T3 (podle imunologického testu pomocí radioaktivní látky). Vazebný poměr tyroidních hormonů T3 je snížený a tak odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a volného T3 jsou nezměněné. V séru může být zvýšený obsah i jiných vazebných bílkovin, tj. globulinu, který váže kortikoidy (CBG) a globulinu, který váže pohlavní hormony (SHBG), což má za následek zvýšení hladiny kortikosteroidů a pohlavních steroidních hormonů v krevním oběhu. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů zůstává nezměněna. Je možné rovněž zvýšení hladiny dalších proteinů v plazmě (angiotensinogen/renin substrát, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

Užívání HST nezlepšuje kognitivní funkce. Existuje určitý důkaz o zvyšujícím se riziku předpokládané demence u žen, které začaly s léčbou kontinuální kombinovanou HST či HST samotným estrogenem po 65. roku života.

## Hepatitida C

V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Kromě toho bylo také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem pozorováno zvýšení ALT, a to zejména u žen užívajících přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC. Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem. Viz bod 4.5.

Přípravek Estrofem obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Estrofem obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Při souběžném podávání látek, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů metabolizujících léky, konkrétně enzymového cytochromu P450, jako jsou antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a přípravky zabraňující vzniku infekce (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz), může dojít ke zvýšení metabolismu estrogenů.

Ritonavir a nelfinavir, i když je o nich známo, že působí jako silné inhibitory, naopak vykazují indukující vlastnosti, jsou-li užívány zároveň se steroidními hormony. Bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů.

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů vést ke sníženému účinku a změnám profilu děložního krvácení.

#### Vliv HST s estrogény na jiné léčivé přípravky

Při současném užívání hormonálních kontraceptiv obsahujících estrogény byl prokázán významný pokles plazmatických hladin lamotriginu způsobený indukcí glukuronidace lamotriginu. To může snížit kontrolu epileptických záchvatů. Ačkoli potenciální interakce mezi HST a lamotriginem nebyla studována, předpokládá se, že existuje podobná interakce, která může vést ke snížení kontroly epileptických záchvatů u žen užívajících oba léčivé přípravky současně.

#### Další interakce

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem (viz bod 4.4).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

## Těhotenství

Přípravek Estrofem není během těhotenství indikován.

Dojde-li během užívání přípravku Estrofem k otěhotnění, má být léčba okamžitě přerušena.

Výsledky většiny stávajících epidemiologických studií, které jsou významné pro neúmyslnou expozici plodu estrogenům, neukazují na žádné teratogenní či fetotoxické působení.

## Kojení

Estrofem není indikován během kojení.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Estrofem nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Klinické zkušenosti:

V klinických studiích méně než 10 % pacientek zaznamenalo nežádoucí účinky léku. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily: citlivost/bolestivost prsů, bolesti břicha, otoky a bolesti hlavy.

Níže uvedené nežádoucí účinky se vyskytly v klinických studiích během léčby přípravkem Estrofem.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté (&gt; 1/10)</b>	<b>Časté (&gt; 1/100; &lt; 1/10)</b>	<b>Méně časté (&gt; 1/1 000; &lt; 1/100)</b>	<b>Vzácné (&gt; 1/10 000; &lt; 1/1 000)</b>
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Deprese		
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolesti hlavy		
<b>Poruchy oka</b>			Abnormální vidění	
<b>Cévní poruchy</b>			Venózní tromboembolie	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Bolesti břicha nebo nauzea	Dyspepsie, zvracení, nadýmání nebo otoky	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			Cholelitiáza	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>			Vyrážka nebo kopřivka	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>		Křeče v dolních končetinách		
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>		Citlivost prsů, zvětšení prsů nebo bolesti prsů		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě vpichu</b>		Edém		

<b>Vyšetření</b>		Zvyšování tělesné hmotnosti		
------------------	--	-----------------------------	--	--

#### Zkušenosti z postmarketingového sledování

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků léku byly spontánně hlášeny i dále uvedené nežádoucí účinky, o nichž panuje názor, že mohou s léčbou přípravkem Estrofem souviset. Uváděný výskyt těchto spontánních nežádoucích účinků léku je velmi vzácný (< 1/10 000, není známo (z dostupných údajů nelze určit)). Zkušenosti z postmarketingového sledování jsou ovlivněny nedostatečným hlášením nežádoucích účinků léku, a to především nežádoucích účinků běžných a dobře známých. Uváděná četnost proto musí být posuzována v tomto světle:

- Poruchy imunitního systému: generalizované reakce přecitlivělosti (např. anafylaktická reakce/šok)
- Poruchy nervového systému: zhoršení migrény, cévní mozková příhoda, závratě, deprese
- Gastrointestinální poruchy: průjem
- Poruchy kůže a podkožní tkáně: alopecie
- Poruchy reprodukčního systému a prsu: nepravidelné vaginální krvácení\*
- Vyšetření: zvýšení krevního tlaku.

Další nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti s léčbou jiným typem estrogenu:

- Infarkt myokardu, městnavá choroba srdeční
  - Venózní tromboembolické onemocnění, tj. venózní trombóza hlubokých žil či pánve a plicní embolie
  - Onemocnění žlučníku
  - Poruchy kůže a podkožní tkáně: chloasma, multifonní erytém, nodózní erytém, vaskulární purpura, pruritus
  - Vaginální kandidóza
  - Estrogenně podmíněná neoplazie benigní a maligní, např. rakovina endometria (viz bod 4.4.), hyperplazie endometria či zvětšení děložních fibroidů\*
  - Nespavost
  - Epilepsie
  - Nespecifikované poruchy libida
  - Zhoršení astmatu
  - Pravděpodobná demence (viz bod 4.4.)
- \* u žen, jimž nebyla odňata děloha

#### Riziko karcinomu prsu

Zvýšení rizika u uživatelék léčby samotným estrogenem je nižší než riziko pozorované u uživatelék kombinace estrogen/progestagen.

Míra rizika je závislá na době užívání (viz bod 4.4).

Odhady absolutního rizika založené na výsledcích nejrozsáhlejší randomizované placebem kontrolované studie (WHI) a nejrozsáhlejší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií jsou prezentovány dále.

#### **Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií**

##### **Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

<b>Věk při zahájení HST (roky)</b>	<b>Incidence na 1 000 žen, které HST nikdy neužívaly,</b>	<b>Poměr rizik</b>	<b>Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST po pětiletém období</b>
------------------------------------	---	--------------------	--



	v pětiletém období (50-54 let)*		
<b>HST obsahující samotný estrogen</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinovaná estrogen-progestagenová terapie</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Odvozeno ze základní incidence karcinomu prsu v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Pozn.: Protože se výchozí incidence karcinomu prsu liší v jednotlivých zemích EU, bude se také počet případů karcinomu prsu navíc proporcionálně měnit.

### Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po desetiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Věk při zahájení HST (roky)	Incidence na 1 000 žen, které HST nikdy neužívaly, v desetiletém období (50–59 let) *	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST po desetiletém období
<b>HST obsahující samotný estrogen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinace estrogen-progestagen</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Pozn.: Protože se výchozí incidence karcinomu prsu liší v jednotlivých zemích EU, bude se také počet případů karcinomu prsu navíc proporcionálně měnit.

### US WHI studie – dodatečné riziko karcinomu prsu po pěti letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větví užívající placebo	Poměr rizika a 95% CI	Případy navíc za dobu 5 let na 1 000 žen užívajících HST (95% CI)
<b>CEE samotný estrogen</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>CEE+MPA estrogen-progestagen**</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

\* WHI studie u žen, jimž byla odňata děloha a které nevykazovaly zvýšené riziko karcinomu prsu.

\*\* Pokud byla analýza omezena na ženy, které před započítáním studie neužívaly HST, nebylo během prvních 5 let léčby zjevné zvýšené riziko. Po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen neužívajících HST.

### Riziko rakoviny endometria

#### Postmenopauzální ženy s intaktní dělohou

U žen s intaktní dělohou neužívajících HST je riziko rakoviny endometria cca 5 případů na každých 1 000 žen.

U žen s intaktní dělohou není užívání HST na bázi samotných estrogenů doporučeno, neboť to zvyšuje riziko rakoviny endometria (viz bod 4.4).

V závislosti na délce užívání samotných estrogenů a na dávce estrogenů roste riziko rakoviny endometria v epidemiologických studiích v rozsahu 5 až 55 diagnostikovaných případů navíc na každých 1 000 žen ve věku 50 až 65 let.

Přidání progestagenu k terapii samotnými estrogeny po dobu minimálně 12 dní v cyklu může zabránit tomuto zvýšenému riziku. V MWS nevyšlo užívání kombinované (sekvenční nebo kontinuální) HST po dobu 5 let riziko rakoviny endometria (RR =1,0 (0,8-1,2)).

### Riziko rakoviny vaječníků

Užívání HST obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogen-progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy rakoviny vaječníků (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HST, zvýšené riziko rakoviny vaječníků oproti ženám, které HST nikdy neužívaly (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HST po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HST neužívají, bude během 5letého období diagnostikována rakovina vaječníků přibližně u 2 žen z 2 000.

### Riziko venózní tromboembolie

HST je spojena s 1,3 až 3násobným zvýšením relativního rizika vzniku venózní tromboembolie, tj. trombóza hlubokých žil nebo plicní embolie. Vznik těchto případů je více pravděpodobný během prvního roku užívání HST (viz bod 4.4). Výsledky studie WHI jsou prezentovány níže.

#### **WHI studie – dodatečné riziko venózního tromboembolického onemocnění po pěti letech užívání**

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větvi užívající placebo	Poměr rizika a 95% CI	Případy navíc za dobu 5 let na 1 000 žen užívajících HST (95% CI)
<b>Samotný estrogen podávaný perorálně*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Kombinace estrogen-progestagen podávaná perorálně</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

\* Studie u žen, jimž byla odňata děloha

### Riziko ischemické choroby srdeční

Riziko ischemické choroby srdeční je u žen nad 60 let užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HST lehce zvýšeno (viz bod 4.4)

### Riziko ischemické cévní mozkové příhody

Léčba samotným estrogenem či estrogen/progestagenem je spojena s až 1,5násobným zvýšením relativního rizika ischemické cévní mozkové příhody. Riziko hemoragické cévní mozkové příhody se užíváním HST nezvyšuje.

Relativní riziko není závislé na věku nebo době trvání léčby, ale výchozí riziko je silně závislé na věku. Celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HST se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.4).

#### **WHI studie kombinované – dodatečné riziko ischemické cévní mozkové příhody\* po 5 letech užívání**

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větvi užívající placebo	Poměr rizika a 95% CI	Případy navíc za dobu 5 let na 1 000 žen užívajících HST (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* Nebyl činitel rozdíl mezi ischemickou a hemoragickou cévní mozkovou příhodou.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

#### **4.9 Předávkování**

Předávkování se může projevit nevolností a zvracením. Specifická protilátka neexistuje a léčba je symptomatická.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Přírodní a semisyntetické estrogény, samotné, ATC kód: G03CA03

Léčivá látka, syntetický 17 $\beta$ -estradiol je chemicky a biologicky identický s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje úbytek produkce estrogenu u žen v menopauze a zmírňuje symptomy menopauzy.

Úlevy od postmenopauzálních symptomů je dosaženo během několika prvních týdnů léčby.

Estrogen brání úbytku kostní tkáně v důsledku menopauzy nebo ovariektomie.

Nedostatek estrogenu v menopauze souvisí se zvýšením kostního metabolismu a úbytkem kostní hmoty. Účinek estrogenů na denzitu kostního minerálu je závislý na výši dávky. Ochrana je účinná, dokud léčba pokračuje. Po ukončení HST je rychlost úbytku kostní hmoty podobná jako u žen, které HST neužívaly.

Důkazy ze studie WHI a meta-analytických studií dokládají, že HST podávaná převážně zdravým ženám, ať již samotného estrogenu nebo kombinovaného s progestagenem, redukuje riziko zlomenin kyčle, páteře a jiných osteoporotických zlomenin. HST také může zabránit zlomeninám u žen s nízkou hustotou kostní hmoty a/nebo zjištěnou osteoporózou, avšak údaje o tom jsou omezené.

Účinek přípravku Estrofem na denzitu kostního minerálu byl sledován ve dvouleté, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované klinické studii na ženách krátce po menopauze (n = 166, včetně 41 pacientek užívajících Estrofem 1 mg a 42 užívajících Estrofem 2 mg). Preventivní působení přípravku Estrofem 1 mg a 2 mg proti úbytku kostní hmoty v bederní páteři a v celé kyčli bylo ve srovnání s ženami užívajícími placebo významné. Celkový rozdíl v průměrném podílu změn v denzitu kostního minerálu, oproti placebo, činil u 1 mg 4,3 % a u 2 mg 5,3 % v případě bederní páteře, a v případě krčku femuru pak 4,0 % u 1 mg a 3,9 % u 2 mg. Odpovídající hodnoty u trochantéru činily po dvouleté léčbě 3,3 % a 3,2 %.

Podíl žen, u nichž denzita kostního minerálu v bederní oblasti během léčby zůstala zachována nebo se zvýšila, představoval 61 % u žen léčených přípravkem Estrofem 1 mg a 68 % u žen léčených přípravkem Estrofem 2 mg.

#### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po perorálním podání mikronizovaného 17 $\beta$ -estradiolu obsaženého v přípravku Estrofem společnosti Novo Nordisk dochází k rychlému a účinnému vstřebání z gastrointestinálního traktu. Maximální plazmatické koncentrace přibližně 44 pg/ml (rozmezí 30–53 pg/ml) je dosaženo během 4–6 hodin po příjmu 2 mg. Poločas 17 $\beta$ -estradiolu je cca 14–16 hodin. Více než 90 % 17 $\beta$ -estradiolu je vázáno na proteiny v plazmě.

17 $\beta$ -estradiol je oxidován na estron, který je dále přeměněn na estron-sulfát. K oběma přeměnám dochází hlavně v játrech. Estrogeny jsou vylučovány do žluče, a poté zpětně vstřebávány ze střeva. Během tohoto enterohepatického oběhu dochází k odbourávání. 17 $\beta$ -estradiol a jeho metabolity jsou vylučovány močí (90–95 %) jako biologicky inaktivní glukuronid a síranové konjugáty nebo stolicí (5–10 %), většinou v nekonjugované formě.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

Akutní toxicita estrogenů je nízká. Z důvodu výrazných rozdílů mezi různými živočišnými druhy a mezi zvířaty a člověkem mají předklinické výsledky z hlediska aplikace estrogenů u člověka jen omezenou predikční hodnotu.

U pokusných zvířat byl zjištěn embryoletní účinek estradiolu a estradiol-valerátu již při relativně nízkých dávkách; byly zjištěny malformace urogenitálního traktu a feminizace plodů mužského pohlaví.

Předklinické údaje vycházející z klasických studií toxicity opakovaných dávek, genotoxicity a kancerogenity nedokládají zvláštní riziko pro člověka kromě rizik uvedených v dalších částech souhrnu údajů o přípravku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety obsahuje:

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Hyprolosa

Mastek

Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Hypromelosa, indigokarmín (E 132), mastek, oxid titaničitý (E 171) a makrogol 400

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před chladem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

1× 28 tablet nebo 3× 28 tablet v kalendářním otočném balení.

Kalendářní otočné balení s 28 tabletami se skládá ze tří částí:

- podklad vyrobený z barevného neprůhledného polypropylenu
- prstencové víčko z průhledného polystyrenu
- centrální číselník z barevného neprůhledného polystyrenu

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novo Nordisk A/S  
DK-2880 Bagsvaerd  
Dánsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/303/91-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 11.9. 1991

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 3. 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

11. 12. 2023