

2/26.06.07

Ment.

**1. Име на лекарствения продукт**

Estrofem® 1 mg филмирани таблетки

Estrofem® 2 mg филмирани таблетки

**2. Количествен и качествен състав**

Всяка филмирана таблетка съдържа estradiol 1 mg или 2 mg като estradiol hemihydrate

За помощните вещества, вж. 6.1

**3. Лекарствена форма**

Филмирана таблетка.

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

Estrofem® 2 mg: сини, филмирани, двойно-изпъкнали таблетки, означени с NOVO 280 и диаметър 6 mm.

**4. Клинични данни****4.1 Терапевтични показания**

Estrofem® 1 mg/2 mg:

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

Estrofem® 1 mg/2 mg

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.

Estrofem® 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**

Estrofem® е лекарствен продукт за хормонална заместителна терапия, съдържащ само естроген. Estrofem® не трябва да се прилага при жени с интактна матка, освен ако не се комбинира с подходящ прогестаген поне през последните 10-12 дни от всеки цикъл. За започване и продължаване на лечението на постменопаузалните симптоми трябва да се прилага най-ниската ефективна доза, за най-кратка продължителност (вж. също точка 4.4).

Ако след три месеца повлияването на симптомите е недостатъчно или поносимостта е незадоволителна, може да се мисли за преминаване към по-висока или съответно по-ниска доза Estrofem®. 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.



Estrofem<sup>®</sup> се приема перорално, по една таблетка дневно, без прекъсване. Жени с аменорея, които не приемат ХЗТ или жени, които преминават от друг, съдържащ само естроген продукт или продукт за продължителна комбинирана ХЗТ на Estrofem<sup>®</sup>, могат да започнат лечението във всеки удобен ден. В случаите, когато жената преминава от секвенциална ХЗТ, лечението с Estrofem<sup>®</sup> трябва да започне на 5-ия ден от кървенето. При жени с интактна матка трябва да се обмисли възможността за продължителна или секвенциална комбинация с прогестаген поне за 10-12 дни от всеки цикъл. Типът прогестаген и дозата трябва да осигуряват достатъчно потискане на ендометриалната пролиферация, предизвикана от естрогена (вж. също точка 4.4).

Ако пациентката е забравила да вземе една таблетка, пропуснатата таблетка трябва да се вземе възможно най-бързо, в рамките на следващите дванадесет часа. В противен случай, забравената таблетка трябва да се изхвърли, а пациентката трябва да бъде посъветвана да продължи с таблетката за следващия ден. Неприетата доза при нехистеректомирани жени може да повиши вероятността от поява на пробивно кръвотечение 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 или суспектни естроген-зависими злокачествени тумори (напр. рак на ендометриума)
- Недиагностицирано генитално кръвотечение
- Нелекувана ендометриална хиперплазия
- Прекаран идиопатичен или настоящ венозен тромбемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм)
- Активна или прекарана наскоро тромбоемболична болест (например стенокардия, инфаркт на миокарда)
- Остро чернодробно заболяване или прекарано чернодробно заболяване, при което функционалните чернодробни проби не са се нормализирали
- Анамнестични данни за свръхчувствителност към активното вещество или някоя от съставките
- Порфирия

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

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

##### Медицински преглед/проследяване

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

##### Състояния, при които е необходимо проследяване

Пациентката трябва да се проследи внимателно, ако изброените по-долу състояния съществуват в момента, възникнали са в миналото или са се засилили по време на бременност или предишна



хормонална терапия. Трябва да се има предвид, че тези състояния могат да се възобновят или да се влошат по време на лечението с Estrofem<sup>®</sup>, а именно:

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

#### Причини за незабавно спиране на терапията:

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

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

#### Хиперплазия на ендометриума

Жени с интактна матка, лекувани в миналото само с естрогени, трябва да се изследват особено внимателно, за да се открие възможна хиперстимулация/малигнизация на ендометриума преди началото на терапията с Estrofem<sup>®</sup>.

При самостоятелен прием на естрогени за продължително време, рискът от хиперплазия на ендометриума и поява на карцином се увеличава (вж. точка 4.8). Добавянето на прогестаген най-малко за 12 дни от всеки цикъл при нехистеректомирани жени значително намалява този риск.

За перорални дози на естрадиол по-високи от 2 mg безопасността по отношение на ендометриума от прибавянето на прогестагени не е проучена.

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

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

#### Рак на гърдата

Рандомизираното плацебо-контролирано проучване Women's Health Initiative Study (WHI) и епидемиологични изследвания, вкл. Million Women Study (MWS) показват увеличен риск от



развитие на рак на гърдата при жени, приемащи естрогени, комбинация естроген/прогестаген или тиболол за ХЗТ за няколко години (вж. точка 4.8).

За всички ХЗТ, ексесивният риск става видим в рамките на няколко години употреба и се повишава с продължителността на приема на ХЗТ, но се връща до изходните стойности за няколко (за най-много 5) години след спиране на лечението.

В проучването MWS, относителният риск за рак на гърдата с конюгирани конски естрогени (CEE) или естрадиол (E2) е по-голям, когато се добави прогестаген, независимо секвенциално или непрекъснато, и независимо от типа на прогестагена. Няма доказателства за разлика в риска между различните начини на приложение.

В проучването WHI, продължителната комбинирана терапия, с конюгирани конски естрогени и медроксипрогестерон ацетат (CEE +MPA), се свързва с рак на гърдата, който е малко по-голям по размери и по-често има метастази в регионалните лимфни възли в сравнение с плацебо.

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

### Венозен тромбемболизъм

ХЗТ е свързана с по-висок относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. на тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Едно рандомизирано контролирано проучване и епидемиологични изследвания откриват 2-3 пъти по-висок риск за жени, които приемат ХЗТ, в сравнение с такива, които не употребяват. За неполучаващите ХЗТ е установено, че броят на случаите с ВТЕ, които биха се появили за период от 5 години, е около 3 на 1 000 за жените на възраст 50-59 години и 8 на 1 000 за жените между 60 и 69 години. Изчислено е, че при здрави жени, които 5 години са били на ХЗТ, допълнителните случаи с ВТЕ за 5 години ще бъдат между 2 и 6 (най-близка оценка =4) на 1 000 за жените на възраст 50-59 години и между 5 и 15 (най-близка оценка =9) на 1 000 за жените на възраст 60-69 години. Вероятността за появата на това усложнение е по-голяма през първата година на лечение с ХЗТ, отколкото по-късно.

Общопризнатите рискови фактори за ВТЕ включват лична или фамилна анамнеза, висока степен на затлъстяване (индекс на телесната маса > 30 kg/m<sup>2</sup>) и системен лупус еритематозус (СЛЕ). Няма постигнат консенсус дали варикозните вени допринасят за ВТЕ.

Пациенти с анамнеза за ВТЕ или тромбофилни състояния са с повишен риск от развитие на ВТЕ. ХЗТ може да допринесе за увеличение на този риск. За да се изключи предиспозиция към тромбофилия, трябва да бъдат проучени лична и пълна фамилна анамнеза за тромбемболизъм или повтарящи се спонтанни аборти. Докато не се извърши пълно изследване на тромбофилните фактори или не се започне антикоагулантна терапия, приложението на ХЗТ трябва да се смята за противопоказано. Жените които вече са на антикоагулантна терапия изискват внимателна преоценка с оглед ползата и риска от ХЗТ.

Рискът от ВТЕ може временно да се увеличи при дълготрайна имобилизация, голяма травма или голяма хирургична операция. При всички пациентки в постоперативен стадий трябва да се отдава голямо значение на мерките за профилактика на ВТЕ след хирургичната намеса. При случаи на продължителна имобилизация след хирургична интервенция, особено при коремни или ортопедични операции на долните крайници, трябва да се има предвид временно преустановяване на ХЗТ, по възможност четири до шест седмици по-рано. Лечението не може да се възобнови, докато жената не е напълно раздвижена.

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 тромбемболически симптом (напр. болезнен оток на крака, внезапна болка в гърдите, задух).

### Коронарна болест на сърцето (КБС)

Няма доказателства от рандомизирани контролирани проучвания за благоприятен ефект на продължителната комбинирана терапия с конюгирани естрогени и медроксипрогестерон ацетат (МРА) върху сърдечно-съдовата система. Две големи клинични проучвания (WHI и HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)) са показали възможен повишен риск от сърдечно-съдова заболяемост през първата година от употребата и липса на полза като цяло. За другите продукти за ХЗТ има само ограничени данни от рандомизирани, контролирани проучвания, оценяващи ефекта върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Поради това не е сигурно дали тези резултати се отнасят и за други ХЗТ продукти.

### Инсулт

Едно голямо рандомизирано проучване (WHI) установява като вторичен резултат, повишен риск от исхемичен инсулт при здрави жени по време на лечение с продължителна комбинирана терапия с конюгирани естрогени и МРА. За жени, не използващи ХЗТ е изчислено, че броят на случаите, които биха получили инсулт за 5 годишен период е около 3 на 1 000 жени на възраст 50-59 години и 11 на 1 000 жени на възраст 60-69 години. Изчислено е, че при жени приемащи 5 години конюгирани естрогени и МРА, броят на допълнителните случаи ще бъде между 0 и 3 (най-близка оценка =1) на 1 000 за възраст 50-59 години и между 1 и 9 (най-близка оценка =4) на 1 000 за възраст 60-69 години. Не е известно дали този повишен риск се отнася и за други ХЗТ продукти.

### Рак на яйчника

В някои епидемиологични проучвания продължителната (поне 5-10 години) ХЗТ с лекарствени продукти, съдържащи само естроген при хистеректомирани жени се свързва с увеличен риск от развитие на рак на яйчника. Малко вероятно е, продължителният прием на комбинирана ХЗТ да води до някакво увеличаване на риска от рак на яйчника.

### Други състояния

Пациентки със сърдечни и бъбречни проблеми трябва внимателно да бъдат проследявани, тъй като естрогените могат да предизвикат задръжка на течности. Пациентки с терминална бъбречна недостатъчност, трябва също да бъдат следени по-често, защото при тях може да се очаква повишаване на нивата на активните циркулиращи съставки на Estrofem®.

Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на заместителното лечение с естроген или хормонална заместителна терапия, тъй като във връзка с лечението с естроген са наблюдавани редки случаи на изразено увеличение на плазмените триглицериди, водещи до панкреатит.

Естрогените увеличават тироксинсвързващия глобулин (ТВГ), което води до повишаване на циркулиращия тотален тироиден хормон, измерен чрез протеин-свързан йод (РВИ), 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 тироксинсвързващ глобулин (ТВГ). Нивата на свободните Т4 и Т3 не се променят. В серума могат да се повишат и други свързващи протеини, например кортикоидсвързващ глобулин (СВГ), глобулин, свързващ половите хормони (SHBG), което съответно води до увеличение на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активни хормони са непроменени. Други плазмени белтъци могат да бъдат увеличени (ангиотензиноген/ренин субстрат, алфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).



Няма убедителни доказателства за подобряване на когнитивната функция. Има някои доказателства от проучването WHI за повишен риск от възможна деменция при жени, които след 65 годишна възраст са започнали да приемат продължително комбинирани СБЕ и МРА. Не е известно дали това се отнася за по-млади жени в постменопауза или за други продукти за ХЗТ.

При пациентки с лактазна недостатъчност, сериозността на състоянието трябва внимателно да се прецени преди да се назначи лечение с Estrofem<sup>®</sup>. Те трябва внимателно да се проследяват. Пациентки с рядка наследствена галактозна непоносимост или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

Обмяната на естрогените може да се ускори при съвместно приложение с вещества, които индуцират лекарство-метаболизиращите ензими, особено цитохром Р450 ензими като антиконвулсанти (напр. фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозни агенти (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц).  
Обратно, ритонавир и нелфинавир, известни като силни инхибитори, се проявяват като индуктори, когато се прилагат съвместно със стероидни хормони. Билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат да индуцират метаболизма на естрогените.

Клинично увеличеният метаболизъм на естрогените може да доведе до намален ефект и промяна в профила на маточното кървотечение.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Estrofem<sup>®</sup> не е показан за употреба по време на бременност. В случай на бременност по време на приема на Estrofem<sup>®</sup>, лечението трябва веднага да се преустанови. Резултатите от повечето епидемиологични проучвания досега, свързани с непреднамерено излагане на плода на въздействието на естрогени, не показват тератогенни или фетотоксични ефекти.

##### Кърмене

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

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

Не са известни такива ефекти

#### 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 Estrofem<sup>®</sup> могат да възникнат изложените по-долу странични реакции.

Система орган клас	Много чести >1/10	Чести >1/100; <1/10	Нечести >1/1 000; <1/100	Редки >1/10 000; <1/1 000
Психиатрични нарушения		Депресия		
Нарушения на		Главоболие		



нервната система				
Очни нарушения			Нарушено зрение NOS (not otherwise specified)	
Съдови нарушения			Венозен емболизъм NOS (not otherwise specified)	
Гастроинтестинални нарушения		Коремна болка или гадене	Диспепсия, повръщане, флатуленция или подуване	
Хепато-билиарни прояви			Холелитиаза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив или уртикария	
Скелетно-мускулни и съединително-тъканни нарушения		Крампи на долните крайници		
Нарушения на репродуктивните органи и гърдите		Напрежение в гърдите, увеличаване на гърдите или болка в гърдите		
Общи нарушения и такива според мястото на приложение		Оток		
Изследвания		Увеличение на теглото		

#### Рак на гърдата

Според данни от голям брой епидемиологични проучвания и едно рандомизирано плацебо-контролирано проучване, Million Women Study (MWS), рискът от рак на гърдата като цяло нараства с увеличаване на продължителността на използване на ХЗТ при приемащи или приемали доскоро лекарството пациентки.

За самостоятелна естрогенна ХЗТ преценката на относителния риск (RR) при преанализирането на оригиналните данни от 51 епидемиологични проучвания (при които > 80% от употребата на ХЗТ е за самостоятелна ХЗТ) и от епидемиологичното проучване Million Women Study (MWS) са подобни при 1,35 (95% CI: 1,21 – 1,49) и 1,30 (95% CI: 1,21 – 1,40) съответно.

Няколко епидемиологични проучвания докладват, общ повишен риск от рак на гърдата за естроген-прогестин комбинирана ХЗТ в сравнение със самостоятелната естрогенна терапия.

MWS докладва, че в сравнение с никога неупотребявалите, употребата на различни видове естроген-прогестин комбинирани ХЗТ се свързва с по-висок риск от рак на гърдата (RR=2,00, 95% CI: 1,88 – 2,12) в сравнение със самостоятелната употреба на естрогени (RR=1,30; 95% CI: 1,21 – 1,40) или употребата на тиболон (RR=1,45; 95% CI 1,25-1,68).

Проучването WHI докладва оценка на риска от 1,24 (95% CI: 1,01 – 1,54) след 5,6 години употреба на естроген-прогестин комбинирана ХЗТ (CEE+MPA) при всички приемащи в сравнение с плацебо



Абсолютният риск, изчислен от MWS и WHI проучванията, е представен по долу:

MWS оценява от известното средно разпространение на рак на гърдата в развитите страни следното:

- За жени неупотребяващи ХЗТ, приблизително 32 на всеки 1 000 се очаква да имат рак на гърдата, диагностициран във възрастта между 50 и 64 години.
- За 1 000 жени употребявали наскоро или понастоящем ХЗТ броят на допълнителните случаи по време на съответния период ще бъде
  - За тези на самостоятелна естроген заместваща терапия:
    - Между 0 и 3 (най-близка оценка=1,5) за 5 годишна употреба
    - Между 3 и 7 (най-близка оценка=5) за 10 годишна употреба.
  - За тези на естроген-прогестин комбинирана ХЗТ:
    - Между 5 и 7 (най-близка оценка=6) за 5 годишна употреба
    - Между 18 и 20 (най-близка оценка=19) за 10 годишна употреба.

WHI проучване изчислява, че след 5,6 годишно проследяване на жени на възраст между 50 и 79 години допълнителни 8 случая на инвазивен рак на гърдата ще се дължат на естроген-прогестин комбинирана ХЗТ (CEE+MPA) на 10 000 човеко-години).

Според изчисления от данни от проучването се оценява, че:

- За 1 000 жени в плацебо групата,
  - около 16 случая на инвазивен рак на гърдата ще се диагностицират за 5 години.
- За 1 000 жени, които използват естроген-прогестин комбинирана ХЗТ (CEE+MPA), броят на допълнителните случаи ще бъде:
  - Между 0 и 9 (най-близка оценка=4) за 5 годишна употреба.

Броят на допълнителните случаи на рак на гърдата при жени, които приемат ХЗТ, е много подобен на този на жените, които започват ХЗТ независимо от възрастта на започване на употребата (между 45-65 години) (вж. точка 4.4).

#### Рак на ендометриума

При жени с интактна матка, рискът от ендометриална хиперплазия и рак на ендометриума нараства с увеличаване на продължителността на самостоятелната употреба на небалансирани естрогени. Според данните от епидемиологичните проучвания, най-близката оценка на риска от рак на ендометриума са, че за жени неупотребяващи ХЗТ, за 5 на всеки 1 000 се очаква да имат рак на ендометриума, диагностициран на възраст между 50 и 65 години. В зависимост от продължителността на лечението и дозата естроген, докладваното увеличение на риска от ендометриален рак при приемащите само естроген варира от 2 до 12 пъти повече в сравнение с неупотребявалите. Добавянето на прогестаген към самостоятелната терапия с естроген значително намалява този увеличен риск.

#### 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 Estrofem®. Честотата на докладване на тези спонтанни нежелани реакции е много ниска (<1/10 000 пациенто-години). 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:

- Увреждания на репродуктивната система и гърдата: Нередовно вагинално кръвотечение\*
- Нарушения на нервната система: Влошаване на мигрена, инсулт, замаяване, депресия\*
- Гастроинтестинални смущения: Диария
- Увреждания на кожата и подкожната тъкан: Алопеция
- Изследвания: Повишено кръвно налягане





Следните нежелани реакции са докладвани във връзка с използването на други естрогенни продукти:

- Инфаркт на миокарда, застойна сърдечна недостатъчност
- Венозният тромбоемболизъм, например тромбоза на дълбоките вени на крака или таза и белодробен емболизъм, е по-често срещан при пациентки, които приемат ХЗТ, в сравнение с такива, които не употребяват. За повече информация вижте точка 4.3 Противопоказания и точка 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба
- Заболяване на жлъчния мехур
- Увреждания на кожата и подкожната тъкан: хлоазма, мултиформена еритема, еритема нодозум, васкуларна пурпура, сърбеж
- Вагинална кандидоза
- Естроген-зависими доброкачествени и злокачествени неоплазми като рак на ендометриума (вж. точка 4.4), хиперплазия на ендометриума или увеличение на размера на фибромите образувания на матката\*
- Безсъние
- Епилепсия
- Нарушение на либидото NOS (not otherwise specified)
- Влошаване на астма
- Вероятна деменция (вж. точка 4.4)

\* При нехистеректомирани жени

#### 4.9 Предозиране

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

### 5. Фармакологични свойства

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код G 03 CA 03

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

Облекчаване на симптомите на менопаузата се постига през първите няколко седмици от лечението.

Ендогенният 17 $\beta$ -естрадиол причинява и поддържа първичните и вторични полови белези. Биологичният ефект на 17 $\beta$ -естрадиол се осъществява посредством голям брой специфични естрогенни рецептори. Стероидният рецепторен комплекс се свързва с ДНК на клетката и предизвиква синтеза на специфични протеини.

17 $\beta$ -естрадиол увеличава SHBG-BC (протеините, свързващи половите хормони) и CBG-BC (протеините, свързващи кортикостероидите). Гонадотропините - FSH (фоликулостимулиращ хормон) и LH (лутеинизиращ хормон) се потискат.

Естрогените предотвратяват загубата на костна тъкан след менопауза или овариектомия.

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



Доказателствата от проучването WHI и мета-анализите на проучванията показват, че настоящата употреба на ХЗТ, самостоятелно или в комбинация с прогестин - давани на предварително здрави жени - намалява риска от остеопоротични фрактури на таза, прешлените и други. ХЗТ също така може да предпази от фрактури при жени с ниска костна плътност и/или установена остеопороза, но доказателствата за това са ограничени.

Ефектите на Estrofem<sup>®</sup> върху минералната костна плътност са изследвани в едно двугодишно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при жени в ранна менопауза (n=166 включващо 41 жени на Estrofem<sup>®</sup> 1 mg и 42 жени на Estrofem<sup>®</sup> 2 mg).

Estrofem<sup>®</sup> 1 mg и 2 mg значително е предотвратил костната загуба от лумбалния дял на гръбначния стълб и бедрото в сравнение с жените, приемали плацебо. Цялостната разлика в средната процентна промяна на костната минерална плътност в сравнение с плацебо за 1 mg и 2 mg е била респективно 4,3% и 5,3% за лумбалния дял на гръбначния стълб, 4,0% и 3,9% за шийката на фемура. Съответните стойности за трохантера са били 3,3% и 3,2% след 2 години лечение.

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичният профил на естрадиола е добре познат. Няма значими предклинични данни, които могат да се добавят към вече включените в другите точки на КХП.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката и на двете концентрации съдържа:

Lactose monohydrate  
Maize starch  
Gelatin  
Talc  
Magnesium stearate

Филмово покритие:

Estrofem<sup>®</sup> 1 mg: Hypromellose, talc, titanium dioxide (E171), propylene glycol и red iron oxide (E172).

Estrofem<sup>®</sup> 2 mg: Hypromellose, talc, titanium dioxide (E171), macrogol 400 и indigo carmine (E132).



## 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

## 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. Съхранявайте календарната дискова опаковка във външната картонена опаковка.

## 6.5 Данни за опаковката

1 x 28 таблетки или 3 x 28 таблетки в календарна дискова опаковка.

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

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Указания за употреба

Няма специални изисквания.

## 7. Притежател на разрешението за употреба

Novo Nordisk A/S  
DK-2880 Bagsvaerd  
Дания

## 8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

Estrofem® 1 mg: 9900447  
Estrofem® 2 mg: 9900365

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

Estrofem® 1 mg: Дата на първо разрешаване за употреба: П-1765/30.12.1999  
Дата на последно подновяване на разрешението за употреба:  
П-10278/02.02.2005  
Estrofem® 2 mg: Дата на първо разрешаване за употреба: П-1682/17.11.1999  
Дата на последно подновяване на разрешението за употреба:  
П-10279/02.02.2005

## 10. Дата на актуализация на текста

Септември 2006

