LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
Dilectio Dei honorabilis sapientia.

Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

⑥ Iné	✔ **Estrofem 1 mg tbl flm 28x1 mg**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-05-28 12:23:50**
Interné číslo záznamu:	**1566**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**filmom obalené tablety**
Registračné číslo produktu:	**56/0303/91-CS**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**26704**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03C - Estrogény**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03CA - Prirodzené a semisyntetické estrogény, samotné**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**09/1991**
Cena orientačne [€]:	

Súhrn charakteristických vlastností lieku

1. **Názov lieku**

Estrofem 1mg filmom obalené tablety

2. **2. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie lieku**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1mg estradiolu ako hemihydrát estradiolu.

Pomocné látky: obsahujú monohydrát laktózy.

Úplny zoznam pomocných látok so známym účinkom, pozri časť 6.1.

3. **3. Lieková forma**

Filmom obalené tablety.

Estrofem 1mg: Červené, filmom obalené, okrúhle bikonvexné tablety s vyrytým NOVO 282. Priemer: 6 mm.

4. **Klinické údaje**

4.1 Terapeutické indikácie

Hormonálna substitučná liečba (HSL) príznakov nedostatku estrogénov u žien v postmenopauze.

Na prevenciu osteoporózy u žien v postmenopauze, so zvýšeným rizikom vzniku fraktúr, ktoré netolerujú, alebo sú pre ne kontraindikované iné lieky schválené na prevenciu osteoporózy.

Estrofem sa hlavne indikuje u žien po hysterektómii, ktoré z tohto dôvodu nevyžadujú kombinovanú liečbu estrogén/progestagén.

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie

Estrofem je liek na hormonálnu substitúciu s obsahom samotných estrogénov. Estrofem sa užíva perorálne, jedna tableta denne bez prerušenia. Na začatie a pokračovanie liečby menopauzálnych príznakov má byť použitá najnižšia účinná dávka počas najkratšej doby trvania liečby (pozri tiež časť 4.4).

Prestavenie pacientky na vyššiu alebo nižšiu dávku lieku Estrofem môže byť indikované, ak je klinická odpoveď pacientky nedostatočná po troch mesiacoch liečby alebo nie je dostatočne tolerovaná.. Dávka postačujúca na prevenciu osteoporózy je 1-2 mg estradiolu denne, preto sa obyčajne sa nepoužíva vyššia dávka na dlhodobú profylaxiu osteoporózy.

U žien bez maternice liečba liekom Estrofem môže začať v ľubovoľný deň. U žien s maternicou a prítomnou amenoreou a ktoré sú prestavené zo sekvenčnej HSL liečba liekom Estrofem môže začať na 5. deň krvácania a len v kombinácii s progestagénom, najmenej počas 12-14 dní; ak prechádzajú z kontinuálnej kombinovanej HSL. Liečba liekom Estrofem spolu s progestínom môže začať v ktorýkoľvek deň. Typ a dávka progestagénu má zabezpečiť dostatočnú inhibíciu proliferácie endometria vyvolanú estrogénmi. (pozri tiež časť 4.4).

Ak pacientka zabudla užiť tabletu, má túto tabletu užiť hneď ako je to možné do nasledujúcih 12 hodín. Ak prešlo viac ako 12 hodín táto tableta má byť znehodnotená.

Zabúdanie užitia dávky u žien s maternicou môže zvýšiť pravdepodobnosť náhleho krvácania a špinenia.

Pokiaľ nebola pred tým diagnostikovaná endometrióza, u hysterektomovaných žien sa neodporúča pridávať gestagén.

4.3 Kontraindikácie

– Potvrdená, prekonaná alebo suspektná rakovina prsníka

– Potvrdené, prekonané alebo suspektné estrogén - dependentné zhubné nádory (napr. rakovina endometria)

– Nediagnostikované krvácanie z pošvy

– Neliečená hyperplázia endometria

– Predchádzajúca alebo súčasná žilová trombembólia (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia)

– Známe trombofilné chorobné poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu (pozri časť 4.4))

– Aktívne alebo prekonané arteriálne trombembolické ochorenie (napr. angína pectoris, infarkt myokardu)

– Akútne alebo prekonané ochorenie pečene, ak pečeňové testy stále nedosiahli normálne hodnoty

– Známa precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek zložku lieku

– Porfýria

- **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Liečba postmenopauzálnych symptómov s HSL sa má začať len pri príznakoch, ktoré majú nepriaznivý vplyv na kvalitu života. Vo všetkých prípadoch musí byť aspoň raz ročne starostlivo posúdené riziko a prínos a v HSL sa má pokračovať len tak dlho, pokým prínos prevažuje nad rizikom.

Pretože skúsenosti s liečbou žien s predčasnou menopauzou (kvôli zlyhávaniu vaječníkov alebo chirurgickému zákroku) sú obmedzené, dôkazy o rizikách spojených

s HSL sú tiež obmedzené v liečbe predčasnej menopauzy. Vzhľadom na nízku úroveň absolútneho rizika u mladších žien, môže byť pomer prínosu a rizika priaznivejší ako u starších žien.

Lekárske vyšetrenie/sledovanie

Pred začatím alebo obnovením HSL musí byť vykonaná úplná osobná a rodinná anamnéza pacientky. Lekárske vyšetrenia (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) môžu poukázať na kontraindikácie a nebezpečenstvá použitia. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a zameranie sa prispôsobuje jednotlivej pacientke. Ženy majú byť poučené, aby všetky zistené zmeny na prsníkoch oznámili lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri časť nižšie „ Rakovina prsníka“). Vyšetrenia, vrátane zobrazovacích metód napr. mamografie sa majú vykonávať v súlade so súčasne akceptovanou skríningovou praxou a modifikované podľa klinických potrieb jednotlivej pacientky.

Stavy, ktoré si vyžadujú dohľad

Ak sú prítomné nasledujúce stavy, príp. sa objavili predtým a/alebo sa zhoršili počas tehotenstva, alebo predchádzajúcej hormonálnej liečby, je treba pacientky pozorne sledovať. Je treba mať na pamäti, že tieto stavy sa môžu opakovať alebo zhoršiť počas liečby liekom Estrofem, konkrétne:

– Leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza

– Rizikové faktory trombembolických ochorení (pozri nižšie)

– Rizikové faktory pre estrogén-dependentné nádory, napr. prvý stupeň dedičnosti nádoru prsníka

– Hypertenzia

– Ochorenie pečene (napr. adenóm pečene)

– Diabetes s postihnutím ciev alebo bez neho

– Žlčové kamene

– Migréna alebo (silné) bolesti hlavy

– Systémový lupus erythematosus

– Hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie)

– Epilepsia

– Astma

– Otoskleróza.

Dôvody na okamžité ukončenie liečby:

Liečba musí byť ukončená v prípade objavenia sa kontraindikácie a v nasledujúcich prípadoch:

– Žltačka alebo zhoršenie pečeňových funkcií

– Významné zvýšenie krvného tlaku

– Nový výskyt migrenóznych bolestí hlavy

– Gravidita

Hyperplázia endometria a rakovina

U žien s intaktnou maternicou je zvýšené riziko hyperplázie endometria a rakoviny, keď sú estrogény podávané samostatne dlhšiu dobu. Hlásené zvýšenie rizika hyperplázie endometria u žien užívajúcich samotné estrogény je 2- až 12-násobne vyššie v porovnaní s neužívajúcimi ženami, v závislosti od dĺžky liečby a dávke estrogénov (pozri časť 4.8). Po ukončení liečby môže zostať zvýšené riziko po dobu najmenej 10 rokov.

Pridanie progestagénov počas najmenej 12 dní cyklu u nehysterektomizovaných žien zabraňuje zvýšenému riziku spojenému s HSL so samotnými estrogénmi.

Počas prvých mesiacov liečby sa môže objaviť náhle krvácanie a špinenie u žien s intaktnou maternicou. Ak sa náhle krvácanie alebo špinenie objaví po určitom čase počas liečby, alebo pretrváva po prerušení liečby, príčina musí byť zistená. Vyšetrenie môže zahŕňať biopsiu endometria na vylúčenie malignity endometria.

Nekontrolovaná estrogénová stimulácia môže viesť k premalígnej alebo malígnej transformácii vo zvyškových ohniskách endometriózy. Z tohto dôvodu pridávanie progestagénu k estragénovej substitučnej liečbe sa má zvážiť u žien ktoré podstúpili hysterektómiu kvôli endometrióze, ak majú reziduálnu endometriózu.

Rakovina prsníka

Celkové dôkazy upozornili na zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich estrogén-progestagén, a možnosť, že tiež HSL so samotnými estrogénmi závisí od dĺžky užívania HSL.„Women’s Health Initiative study“ (WHI), nezistila žiadne zvýšenie

rizika rakoviny prsníka u žien po hysterektómii užívajúcich samotnú estrogénovú HSL. Observačné štúdie väčšinou zaznamenali malé zvýšenie rizika diagnostikovania rakoviny prsníka, ktoré je podstatne nižšie ako to, ktoré sa zistilo u žien užívajúcich kombinácie estrogén-progestagén (pozri časť 4.8).

Nadmerné riziko sa stáva evidentné po 3 rokoch užívania, ale návrat k normálnym hodnotám je po pár (najviac 5) rokoch od ukončenia liečby.

HSL, hlavne kombinovaná estrogén-progestagénová liečba zvyšuje hustotu mamografického zobrazenia, čo môže mať nepriaznivý vplyv na rádiologickú detekciu rakoviny prsníka.

Ovariálny karcinóm

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka.

Z epidiemologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HSL obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje.

Niektoré iné štúdie, vrátane skúšania Iniciatívy pre zdravie žien (WHI), naznačujú, že užívanie kombinovaných liekov HSL môže byť spojené s podobným alebo trochu nižším rizikom (pozri časť 4.8).

Žilový trombembolizmus

HSL je spojená s 1,3- až 3-násobným rizikom rozvinutia žilovej trombembólie (VTE), napr. hlboká žilová trombóza alebo pľúcna embólia. Objavenie sa takýchto prípadov je pravdepodobnejšie v prvom roku HSL ako neskôr (pozri časť 4.8).

Pacientky so známymi trombofilickými stavmi majú zvýšené riziko VTE a HSL môže prispievať k tomuto riziku. HSL je preto kontraindikovaná u týchto pacientok (pozri časť 4.3).

Všeobecne známe rizikové faktory VTE zahŕňajú užívanie estrogénov, vyšší vek, veľký chirurgický zákrok, dlhú imobilizáciu, obezitu (BMI > 30 kg/m^2) graviditu/popôrodné obdobie, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Neexistuje žiadny jednotný názor na možnú úlohu varikóznych žíl pri VTE.

U všetkých pacientov po operácii sa má pamätať na profylaktické opatrenia na predchádzanie VTE po operáciách. Ak nasleduje dlhodobá imobilizácia po elektívnej chirurgii odporúča sa dočasné prerušenie HSLna 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba

má byť obnovená až po úplnej mobilizácii pacientky.

U žien, ktoré nemajú v osobnej anamnéze VTE, ale ktoré majú trombózu v anamnéze u príbuzných prvého stupňa v mladom veku, sa môže uvažovať o skríningu, po starostlivom zvážení s ohľadom na jeho obmedzenia (iba časť trombofilických defektov je identifikovaná skríningom).

Ak je identifikovaný trombofilická porucha, ktorá sa vylučuje s trombózou u rodinných príslušníkov alebo je „závažná“ (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S, alebo proteínu C alebo kombinácia defektov), HSL je kontraindikovaná.

Ženy, ktoré sú už na chronickej antikoagulačnej liečbe, vyžadujú starostlivé posúdenie prínosu/rizika užívania HSL.

Ak sa VTE vyvíja po začatí liečby, liek má byť vysadený. Pacientky hneď ako zbadajú možné trombembolické príznaky (napr. bolestivé opuchy nohy, náhla bolesť v hrudi, dýchavičnosť) majú okamžite navštíviť svojho lekára.

Ischemická choroba srdca (ICHS)

V randomizovaných kontrolných štúdiách nie je žiaden dôkaz o ochrane pred infarktom myokardu u žien s existujúcim ochorením ICHS alebo bez ICHS, ktoré dostávali kombinovanú estrogén-progestagénovú alebo len estrogénovú HSL.

Randomizované kontrolné údaje nepoukazujú na zvýšené riziko ICHS u žien po hysterektómii liečených samotnými estrogénmi.

Ischemická cievna mozgová príhoda

Kombinovaná estrogén-progestagénová liečba a liečba samotnými estrogénmi sú spojené až s 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Toto relatívne riziko sa nemení vekom alebo časom od menopauzy. Avšak, pretože základné riziko mozgovej príhody je silne závislé od veku, celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL bude rásť s vekom (pozri časť 4.8).

Iné stavy

Estrogény môžu spôsobovať zadržiavanie tekutín a preto je potrebná opatrnosť u pacientok so srdcovou alebo obličkovou dysfunkciou. Ženy s už skôr existujúcou hypertriglyceridémiou majú byť častejšie sledované počas liečby estrogénom alebo HSL, pretože v zriedkavých prípadoch dochádza k veľkému zvýšeniu triglyceridov, čo vedie k pankreatitíde ako to bolo popísané pri liečbe estrogénom.

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroxín (TBG), čo spôsobuje zvýšenie cirkulujúcich hormónov štítnej žľazy merané ako jód viazaný na bielkovinu (PBI), hladiny T4 (na kolóne alebo radioimunoanalýzou) alebo hladiny T3 (radioimunoanalýzou). Absorpcia T3 je znížená odzrkadľujúc zvýšený TBG. Koncentrácie T4 a voľnej T3 sú nezmenené. Ostatné viažuce bielkoviny môžu byť v sére zvýšené napr. kortikoid viažuci globulín (CBG), pohlavný hormón viažuci globulín (SHBG) vedúce k zvýšeniu cirkulujúcich kortikosteroidov príp. pohlavných steroidov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Ďalšie bielkoviny plazmy môžu byť zvýšené (angiotensinogen/renín substrát, alfa 1 antitrypsín, ceruloplazmín).

HSL nezlepšuje kognitívne funkcie. Existujú dôkazy o zvýšení rizika možnej demencie u žien, ktoré začali užívať kontinuálnu kombinovanú liečbu alebo HSL so samotnými estrogénmi po 65. roku života.

Estrofem obsahuje monohydrát laktózy. Pacientky so zriedkavou dedičnou intoleranciou galaktózy, Lapp laktázovou deficienciou alebo glukózovo-galaktózovou malabsorpciou nemajú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus estrogénov môže byť zvýšený, ak sú súčasne podávané látky, o ktorých je známe, že stimulujú liek metabolizujúce enzýmy, konkrétne enzýmy cytochróm P 450 , ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a protiinfekčné látky (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz).

Ritonavir a nelfinavír, hoci sú známe ako silné inhibítory, naopak vykazujú indukujúce vlastnosti, keď sú podávané súčasne so steroidnými hormónami. Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov a progestagénov.

Klinicky, zvýšený metabolizmus estrogénov môže zapríčiniť zníženie účinku a zmeny v intenzite maternicového krvácania.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Estrofem nie je indikovaný počas gravidity. Ak sa gravidita zistí počas liečby liekom Estrofem, liečba musí byť okamžite prerušená.

Výsledky väčšiny epidemiologických štúdií popisujúce neúmyselnú expozíciu plodu estrogénom nepreukázali teratogénny alebo embryotoxický účinok.

Laktácia

Estrofem nie je indikovaný počas laktácie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je známy vplyv lieku Estrofem na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky*

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V*.

Klinické skúsenosti:

V klinických štúdiách menej ako 10% pacientok malo skúsenosti s nežiaducimi reakciami. Najčastejšie popisované nežiaduce reakcie boli bolestivosť/citlivosť prsníkov, bolesť brucha, opuch, a bolesť hlavy.

Počas liečby liekom Estrofem sa objavili nižšie uvedené nežiaduce účinky.

Triedy orgánových systémov	**Veľmi časté ≥1/10**	**Časté ≥1/100; <1/10**	**Menej časté ≥1/1000; <1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000 <1/1000**
Psychické poruchy		Depresia		
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy		
Ochorenia oka			Abnormálne videnie	
Poruchy ciev			Cievna embólia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha alebo nevoľnosť	Dyspepsia, nadúvanie alebo meteorizmus	
Poruchy pečene a žlčových ciest			Žlčové kamene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Vyrážka alebo žihľavka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Kŕče v nohách		

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Citlivosť prsníkov, zväčšenie alebo bolestivosť prsníkov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Edém
Vyšetrenia	Zvýšenie telesnej hmotnosti

Post-marketingové skúsenosti

Okrem hore spomenutých nežiaducich reakcií sú nižšie uvedené tie, ktoré boli spontánne popísané a sú podľa všeobecného úsudku možným dôsledkom liečby liekom Estrofem. Výskyt hlásení nežiaducich reakcií je veľmi zriedkavý (< 1/10000, neznámy (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)). Post-marketingové skúsenosti sú predmetom nižšej miery hlásenia, zvlášť s ohľadom k bežným a dobre známym nežiaducim reakciám lieku. Uvedená frekvencia má byť interpretovaná z tohto pohľadu:

– Poruchy imunitného systému: Generalizované hypersenzitívne reakcie (napr. anafylaktická reakcia/šok)

– Poruchy nervového systému: Zhoršenie migrény, mozgová príhoda, závraty, depresia

– Poruchy a ochorenia gastrointestiálneho traktu: Hnačka

– Poruchy kože a podkožného tkaniva: Alopécia

– Poruchy reprodukčného systému a prsníkov: Nepravidelné vaginálne krvácanie*

– Abnormálne laboratórne vyšetrenia a funkčné vyšetrenia: Zvýšenie krvného tlaku

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené v spojitosti s inou estrogénovou liečbou:

– Infarkt myokardu, kongestívne ochorenie srdca

– Žilový trombembolizmus, napr. hlboká žilová trombóza v nohe alebo panve a pľúcna embólia

– Ochorenie žlčníka

– Kožné a podkožné poruchy: chloazma, multiformný erytém, uzlovitý erytém, cievna purpura, svrbenie

– Vaginálna kandidóza

– Estrogén dependentné neoplazmy nezhubné a zhubné: napr.: rakovina endometria (pozri časť 4.4), hyperplázia endometria alebo zväčšenie veľkosti myómov na maternici*

– Nespavosť

– Epilepsia

- Poruchy libida (nie sú bližšie špecifikované)

– Zhoršenie astmy

– Pravdepodobná demencia (pozri časť 4.4)

* U žien bez hysterektómie

Riziko rakoviny prsníka

Akékoľvek zvýšené riziko u žien užívajúcich samotnú liečbu estrogénmi sa javí podstatne nižšie ako tých, ktoré užívali estrogén-progestagénové kombinácie.

Úroveň rizika závisí od dĺžky užívania (pozri časť 4.4).

Výsledky najväčšej randomizovanej placebom kontrolovanje štúdie (WHI štúdia) a najväčšej epidemiologickej štúdie (MWS) sú uvedenú nižšie:

Million Women Study – Odhadované dodatočné riziko vzniku rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidencia na 1000 žien, ktoré neužívali HSL po 5-rokoch*	Pomer rizika a 95% CI**	Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSLpo 5-rokoch* (95% CI)
Samotné estrogény HSL			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Kombinácia estrogén-progestagén			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Prevzaté zo základnej hodnoty incidencie v rozvinutých krajinách.

** Celkový pomer rizika. Pomer rizika nebude konštantný, ale bude rásť s dobou užívania.

Poznámka: Vzhľadom k tomu sa incidencia rakoviny prsníka mení podľa jednotlivých krajín EU, počet ďalších prípadov rakoviny prsníka sa bude meniť proporcionálne.

US WHI štúdie – Dodatočné riziko vzniku rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidencia na 1,000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch	Pomer rizika a 95%CI	Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSLpo 5-rokoch* (95% CI)
CEE samotné estrogény			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA estrogén-progestagén**			

50-79	17		1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* WHI štúdia so ženami bez maternice, ktoré nevykazujú zvýšené riziko rakoviny prsníka.

** Keď bola analýza obmedzená na ženy, ktoré neužívali HSL pred štúdiou, nezistilo sa zjavne zvýšené riziko počas prvých 5 rokov liečby. Po 5 rokoch bolo riziko vyššie ako u žien, ktoré neužívali HSL.

Riziko rakoviny endometria

Postmenopauzálne ženy s maternicou

Riziko rakoviny endometria je asi 5 na každých 1000 žien s maternicou, ktoré neužívajú HSL.

U žien s maternicou sa užívanie HSL so samotnými estrogénmi neodporúča, pretože to zvyšuje riziko vzniku rakoviny endometria (pozri časť 4.4).

V závislosti od dĺžky užívania samotných estrogénov a dávke estrogénov, nárast rizika rakoviny endometria sa v epidemiologických štúdiach menil v rozsahu od 5 do 55 ďalších prípadov diagnostikovaných na každých 1000 žien vo veku 50 až 65 rokov.

Pridanie progestagénu k liečbe samotnými estrogénmi počas najmenej 12 dní cyklu môže zabrániť tomuto zvýšenému riziku. V štúdii Million Women Study užívanie kombinovanej (sekvenčnej alebo kontinuálnej) HSL počas 5 rokov, nezvýšilo riziko rakoviny endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Ovariálny karcinóm

Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu HSL sa spája s mierne zvýšeným rizikom, že sa diagnostikuje ovariálny karcinóm (pozri časť 4.4).

Pri metaanalýze z 52 epidemiologických štúdií sa zistilo zvýšené riziko výskytu ovariálneho karcinómu u žien, ktoré v súčasnosti užívajú HSL, v porovnaní so ženami, ktoré HSL nikdy neužívali (RR 1,43; 95 % IS 1,31 – 1,56). U žien vo veku 50 – 54 rokov, ktoré užívajú HSL počas piatich rokov, pripadá na 2 000 žien približne jeden prípad naviac. Približne u dvoch žien z 2 000 vo veku 50 – 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, bude v priebehu piatich rokov diagnostikovaný ovariálny karcinóm.

Riziko vzniku žilovej trombembólie

HSL je spojená s 1,3 až 3-násobným zvýšením relatívneho rizika výskytu žilovej trombembólie (VTE), napr. hlboká žilová trombembólia alebo pľúcna embólia. Výskyt takýchto príhod je pravdepodobnejší v prvých rokoch užívania HSL (pozri časť 4.4). Výsledky štúdií sú uvedené dolu.

WHI štúdie – Dodatočné riziko vzniku VTE po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	**Incidencia na 1,000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch**	**Pomer rizika a 95%CI**	**Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSLpo 5-rokoch* (95% CI)**
Perorálne samotné estrogény*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Perorálna kombinácia estrogén-progestagén			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*Štúdia so ženami bez maternice

Riziko vzniku ischemickej choroby srdca

Riziko vzniku ischemickej choroby srdca je mierne vyššie u žien vo veku nad 60 rokov, ktoré užívali kombinovanú HSL estrogén-progestagén (pozri časť 4.4).

Riziko vzniku ischemickej cievnej mozgovej príhody

Užívanie samotných estrogénov a estrogén-progestagénová liečba je spojená s až 1,5-násobným nárastom relatívneho rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody sa nezvýšilo počas užívania HSL.

Toto relatívne riziko nezávisí od veku alebo od dĺžky užívania, ale prvotné riziko je silne závislé od veku. Celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL bude stúpať s vekom (pozri časť 4.4).

WHI Kombinovaná Štúdia – Dodatočné riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody* po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidencia na 1,000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch	Pomer rizika a 95%CI	Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSLpo 5-rokoch* (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Žiadna diferenciácia medzi ischemickou a hemoragickou cievnou mozgovou príhodou.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie sa môže prejaviť pocitom nevoľnosti a vracaním. Liečba má byť symptomatická.

5. Farmakologické vlastnosti

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Prirodzené a semisyntetické estrogény, samotné

ATC kód G03CA03

Liečivo, syntetický 17 ß-estradioĺ je chemicky a biologicky identický s endogénnym ľudským estradiolom. U žien v menopauze nahrádza stratu produkcie estrogénu a tak zmierňuje postmenopauzálne príznaky.

Zmiernenie menopauzálnych symptómov sa dosiahne počas prvých niekoľkých týždňov liečby.

Estrogény zabraňujú strate kostnej hmoty, ktorá nasleduje po menopauze alebo po odstránení vaječníkov.

Nedostatok estrogénu po menopauze je spojený s rastúcim úbytkom kostnej hmoty a poklesom kostnej hmoty. Účinok estrogénov na hustotu kostnej hmoty je závislý od dávky. Ochrana je účinná tak dlho pokiaľ liečba trvá. Po prerušení liečby s HSL sa kostná hmota stráca v podobnej miere ako u neliečených žien.

Údaje z WHI štúdie a meta-analyzovaných štúdií ukazujú, že súčasné užívanie HSL, samotné alebo v kombinácii s gestagénom – podávané prevažne zdravým ženám – znižuje riziko zlomenín bedra, chrbtice a iných osteoporotických zlomenín. HSL môže tiež slúžiť na prevenciu zlomenín u žien s nízkou hustotou kostí a/alebo získanej osteoporózy, ale dôkaz o tom je nedostatočný.

Pôsobenie lieku Estrofem na obsah kostných minerálov bolo sledované v dvojročnej, randomizovanej, dvojito slepej, placebom kontrolovanj štúdii u žien na začiatku menopauzy (n=166, zahrňujúcich 41 žien liečených Estrofem 1 mg a 42 žien liečených Estrofem 2 mg). Estrofem 1 mg a 2 mg významne predchádzal strate kostnej hmoty v driekovej chrbtici a v bedre v porovnaní so ženami užívajúcimi placebo. Celkový rozdiel v percentuálnom priemere zmeny v hustote kostných minerálov ku placebu bol jednotlivo pre 1 mg a 2 mg 4,3% a 5,3% pre driekovú chrbticu, 4,0% a 3,9% pre krčok stehnovej kosti. Po 2 rokoch liečby, zodpovedajúce hodnoty pre trochanter boli 3,3 % a 3,2 %.

Percento žien ktoré si udržali alebo získali hustotu kostných minerálov v driekovej časti počas liečby jednotlivo s 1 mg a 2 mg liekom Estrofem bolo 61% a 68%

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní 17ß- estradiolu v mikronizovanej forme, je rýchlo absorbovaný z tráviaceho traktu. Prvá extenzívna metabolizácia je v pečeni a iných vnútorných orgánoch a dosiahne maximum koncentrácie v plazme približne 44 pg/ml (rozsah 30-53 pg/ml) za 6 hodín po podaní 2 mg. Polčas 17ß- estradiolu je okolo 18 hodín. Viaže sa na SHBG (37%) a na albumín (61%), kým neviazaného ostane približne 1-2 %. Metabolizmus 17ß- estradiolu prebieha prevažne v pečeni a čreve, ale tiež v cieľových orgánoch a zahrňuje aj vznik menej aktívnych alebo neaktívnych metabolitov vrátane estrónu, katecholestrogénov a viacerých síranov estrogénu a glukuronidov. Estrogény sú vylučované žlčou, kde sú hydrolyzované a znovu absorbované (enterohepatálnym obehom) a hlavne močom v biologicky neaktívnej forme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Profil toxicity estradiolu je veľmi dobre známy. Nie sú žiadne predklinické údaje, ktoré by bolo potrebné dodať k tým, ktoré sú zahrnuté v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

6. **Farmaceutické informácie**

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety obsahuje:

Monohydrát laktózy

Kukuričný škrob

Hydroxypropylcelulóza

Mastenec

Magnéziumstearát

Filmová vrstva:

Estrofem 1 mg: Hypromelóza,mastenec, dioxid titaničitý (E171), propylénglykol a červený oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 ^{o}C.

Neuchovávajte v chladničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 x 28 tabliet alebo 3 x 28 tabliet v kalendárne číslovanom otáčavom kruhovom balení.

Balenie s 28 tabletami v kalendárne číslovanom otáčavom kruhovom balení pozostáva z nasledujúcich 3 častí:

– Základ tvorí sfarbený, nepriehľadný polypropylén

– Viečko kruhového tvaru je z priehľadného polystyrénu

– Otáčavá kruhová stupnica umiestnená v strede je vyrobená zo sfarbeného nepriehľadného polystyrénu.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. Držiteľ rozhodnutia o registrácii

NovoNordisk A/S

DK- 2880 Bagsvaerd

Dánsko

8. 8. Registračné číslo

56/0303/91-C/S

9. Dátum PRVEJ registrácie/POSLEDNÉHO predĺženia registrácie

Dátum prvej registrácie: 11.09.1991

Dátum posledného predĺženia: 06.10.2006/bez časového obmedzenia.

10. **Dátum revízie textu**

01/2018

Písomná informácia pre používateľa

Estrofem

1 mg filmom obalené tablety

Hemihydrát estradiolu

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

– Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

– Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

– Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako vy.

– Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.To sa týka akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Estrofem a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Estrofem
3. Ako užívať Estrofem
4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Estrofem
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. **Čo je Estrofem a na čo sa používa**

Estrofem je hormonálna substitučná liečba (HSL). Obsahuje ženský hormón estradiol. Estrofem užívajú ženy po menopauze, hlavne ženy, ktoré majú odstránenú maternicu (podstúpili hysterektómiu) a preto nevyžadujú kombinovanú estrogén/progestagénovú liečbu.

Estrofem sa užíva na:

Zmiernenie príznakov prejavujúcich sa po menopauze

Počas menopauzy klesá množstvo estrogénu produkovaného ženským telom. Toto môže spôsobiť príznaky ako návaly horúčavy do tváre, krku a hrude (“návaly horúčavy”). Tieto príznaky po menopauze Estrofem zmierňuje. Estrofem má byť predpísaný, ak Vám tieto príznaky vážne prekážajú v bežnom živote.

Predchádzanie osteoporóze (rednutie kostí) , ak máte vysoké riziko zlomenín a ak nemôžete užívať iné lieky na toto ochorenie.

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov liekom Estrofem sú obmedzené.

2. **Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Estrofem**

Anamnéza a pravidelné lekárske vyšetrenie

Užívanie HSL nesie riziká, ktoré treba brať do úvahy, keď uvažujete o tom, či ju začať užívať, alebo či v nej pokračovať.

Skúsenosti s liečbou žien s predčasnou menopauzou (kvôli zlyhávaniu vaječníkov alebo chirurgickému odstráneniu vaječníkov) sú obmedzené. Ak máte predčasnú menopauzu, riziká užívania HSL môžu byť rôzne. Poraďte sa prosím so svojím lekárom.

Skôr ako začnete užívať (alebo znovu začnete) HSL sa Vás lekár má spýtať na osobnú a rodinnú anamnézu. Lekár môže rozhodnúť o vykonaní lekárskych vyšetrení. Tieto môžu zahŕňať vyšetrenie prsníkov a/alebo interné vyšetrenie, ak je to potrebné.

Keď už začnete užívať Estrofem máte sa podrobiť pravidelným lekárskym kontrolám (najmenej raz ročne). Pri týchto kontrolách sa porozprávajte so svojím lekárom

o prínosoch a rizikách pokračovania v liečbe liekom Estrofem.

Choďte na pravidelnú kontrolu prsníkov ako vám odporučí lekár.

Neužívajte Estrofem

Ak sa niečo z uvedeného vzťahuje na vás. Ak nerozumiete niečomu z doluuvedeného **poraďte sa so svojím lekárom**, skôr ako začnete užívať Estrofem.

Neužívajte Estrofem

- • Ak máte, alebo ste niekedy mali **rakovinu prsníka**, alebo ak bolo podozrenie, že ju máte.
- • Ak máte, alebo ste mali **rakovinu, ktorá je citlivá na estrogény**, ako rakovina sliznice maternice (endometrium), alebo ak bolo podozrenie, že ju máte.
- • Ak ste mali **neobjasnené krvácanie z pošvy**.
- • Ak máte **nadmerne zhrubnutú sliznicu maternice** (hyperplázia endometria), ktorá sa neliečila.
- • Ak máte, alebo ste niekedy mali **krvnú zrazeninu v žile** (trombóza), napríklad v nohe (hlboká žilová trombóza) alebo v pľúcach (pľúcna embólia).
- • Ak máte **poruchu krvnej zrážanlivosti** (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S, alebo antitrombínu).
- • Ak máte alebo ste v minulosti mali ochorenie spôsobené krvnými zrazeninami v tepnách, napríklad **infarkt, mozgovú príhodu**, alebo **srdcovú angínu**.
- • Ak máte alebo ste niekedy mali **ochorenie pečene** a pečeňové testy sa nevrátili na normálne hodnoty.
- • Ak máte **zriedkavý krvný problém nazývaný „porfýria**“, ktorá sa v rodinách dedí (dedičná).
- • Ak ste **alergická** (precitlivená) na **estradiol** alebo na ktorúkoľvek zložku lieku Estrofem (uvedenú v časti 6, Ďalšie informácie).

Ak sa niektorý z horeuvedených stavov objaví u vás prvý raz počas užívania lieku Estrofem, prerušte užívanie lieku a ihneď sa poraďte s lekárom.

Kedy sa vyžaduje zvlášna opatrnosť pri užívaní lieku Estrofem

Keď máte alebo ste niekedy mali niektorý z nasledujúcich stavov, povedzte to lekárovi skôr ako začnete liečbu, lebo tieto stavy sa môžu v zriedkavých prípadoch vrátiť alebo zhoršiť počas liečby liekom Estrofem. Ak by sa tak stalo, možno bude potrebné častejšie navštíviť lekára kvôli vyšetreniam:

- • myómov vnútri maternice

- • rastu sliznice maternice mimo maternice (endometrióza) alebo nadmernému rastu sliznice maternice v anamnéze (hyperplázia endometria)
- • nadmerného rizika tvorby krvných zrazenín (pozri “Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)“)
- • zvýšenému riziku vzniku nádorov citlivých na estrogény (ak sa vyskytli u matky, sestry alebo starej matky, ktoré mali rakovinu prsníka)
- • vysokého krvného tlaku
- • poruchy pečene, ako je nezhubný nádor pečene
- • diabetu (cukrovky)
- • žlčových kameňov
- • migrény alebo silných bolestí hlavy.
- • ochorenia imunitného systému, ktoré postihuje mnohé orgány tela (systémový lupus erytematózus, SLE)
- • epilepsie
- • astmy
- • ochorenia postihujúceho ušný bubienok a sluch (otoskleróza)
- • veľmi vysokej hladiny tukov v krvi (triglyceridy)
- • zadržiavania tekutín kvôli problémom so srdcom a obličkami.

Ukončite užívanie lieku Estrofem a navštívte ihneď lekára

Ak spozorujete niečo z nasledujúceho počas užívania HSL:

- • niektorý zo stavov uvedených v časti NEUŽÍVAJTE Estrofem
- • žltnutie pokožky alebo očných bielkov (žltačka). To môžu byť príznaky ochorenia pečene
- • veľké zvýšenie krvného tlaku (príznaky môžu byť bolesť hlavy, únava a závrat)
- • migrenóznu bolesť hlavy, ktorá sa objaví prvý raz
- • ak otehotniete
- • ak spozorujete príznaky krvných zrazenín, ako:
- bolestivý opuch alebo začervenenie nohy
- náhla bolesť hrude
- ťažkosti s dýchaním.

Viac informácií nájdete v „Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)“.

Poznámka: Estrofem nie je antikoncepčný prípravok. Ak ste menej ako 12 mesiacov od poslednej menštruácie, alebo máte menej ako 50 rokov, ešte stále môžete potrebovať užívať antikoncepciu na zabránenie otehotneniu. Požiadajte lekára o radu.

HSL a rakovina

Nadmerné zhrubnutie sliznice maternice (hyperplázia endometria) a rakovina sliznice maternice (rakovina endometria)

Užívanie HSL so samotnými estrogénmi zvýši riziko nadmerného zhrubnutia sliznice maternice (hyperplázia endometria) a rakoviny sliznice maternice (rakovina endometria).

Pridanie progestagénu k estrogénu počas najmenej 12 dní počas každého 28 dňového cyklu, zabráni tomuto nadmernému riziku. Preto, ak máte ešte maternicu, lekár vám predpíše zvlášť progestagén. Ak máte odstránenú maternicu (hysterektómia), poraďte sa s lekárom, či môžete bez obáv užívať tento liek bez progestagénu.

Porovnanie

U žien, ktoré majú maternicu a neužívajú HSL, priemerne 5 z 1000 bude mať diagnostikovanú rakovinu endometria vo veku 50 až 65 rokov.

U žien vo veku 50 až 65 rokov, ktoré majú maternicu a užívajú HSL so samotnými estrogénmi, počet prípadov rakoviny endometria bude medzi 10 a 60 na 1000 užívateliek HSL (t.j. 5 a 55 prípadov naviac) v závislosti na dávke a dĺžke jej užívania.

Neočakávané krvácanie

Kým užívate Estrofem, budete mať krvácanie raz mesačne (takzvané krvácanie z vysadenia) . Ale, ak máte neočakávané krvácanie alebo stopy krvi (špinenie) okrem mesačného krvácania, ktoré:

- • trvá dlhšie ako prvých 6 mesiacov
- • začalo po viac ako 6 mesiacov, keď ste už užívala Estrofem
- • trvá aj po ukončení užívania lieku Estrofem

navštívte svojho lekára čím skôr.

Rakovina prsníka

Dôkazy nasvedčujú tomu, že pri kombinovanej estrogén-progestagénovej liečbe a prípadne aj pri HSL so samotnými estrogénmi sa zvyšuje riziko rakoviny prsníka. Toto závisí od toho ako dlho užívate HSL. Dodatočné riziko je viditeľné po niekoľkých

rokoch. Avšak na normálnu úroveň sa vracia do niekoľkých rokov (najviac 5) po ukončení liečby.

U žien, ktoré majú odstránenú maternicu a užívajú HSL so samotnými estrogénmi počas 5 rokov, je preukázané malé alebo žiadne zvýšenie rizika rakoviny prsníka.

Porovnanie

U žien vo veku 50 až 79 rokov, ktoré neužívajú HSL, priemerne 9 až 17 z 1000 bude mať diagnostikovanú rakovinu prsníka počas 5-ročného obdobia. U žien vo veku 50 až 79 rokov, ktoré užívajú estrogén-progestagénovú HSL počas 5 rokov, bude 13 až 23 prípadov na 1000 užívateliek (t.j. 4 až 6 prípadov naviac).

Pravidelne si kontrolujte prsníky. Navštívte lekára, ak spozorujete niektoré z týchto zmien:

- • jamky v koži
- • zmeny na bradavkách
- • akékoľvek hrčky, ktoré vidíte, alebo cítite.

Okrem uvedeného sa odporúča, aby ste sa zapojili do programu preventívneho mamografického vyšetrenia, keď vám ho ponúknu. Čo sa týka preventívneho mamografického vyšetrenia, je dôležité, aby ste upozornili zdravotnú sestru/zdravotníckeho pracovníka, ktorý vám robí toto röntgenové vyšetrenie, že užívate HSL, pretože tento liek môže zvyšovať hustotu tkaniva prsníkov, čo môže mať vplyv na výsledok mamografie. Tam, kde je zvýšená hustota tkaniva prsníkov, nemusia sa pri mamografickom vyšetrení objaviť všetky hrčky.

Ovariálny karcinóm (Rakovina vaječníkov)

Ovariálny karcinóm (rakovina vaječníkov) je zriedkavý – oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka (rakovina prsníka). Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu sa spája s mierne zvýšeným rizikom ovariálneho karcinómu.

Riziko ovariálneho karcinómu sa mení s vekom. Napríklad u približne dvoch žien z 2 000 vo veku 50 - 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, bude v priebehu piatich rokov diagnostikovaný ovariálny karcinóm. U žien, ktoré HSL užívali počas piatich rokov, pripadnú približne tri prípady na 2 000 žien (t. j. približne jeden prípad naviac).

Účinok HSL na srdce a krvný obeh

Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)

Riziko vzniku **krvných zrazenín v žilách** je asi 1,3-až 3-krát vyššie u žien užívajúcich HSL ako u žien neužívajúcich HSL, a to najmä v priebehu prvého roka užívania.

Krvné zrazeniny môžu byť vážnym problémom, a keď sa dostanú do pľúc, môžu spôsobiť bolesť hrudníka, dýchavičnosť, kolaps alebo dokonca smrť.

Všeobecne je väčšia pravdepodobnosť, že budete mať krvnú zrazeninu v žilách, ak ste staršia a ak niečo z nasledujúceho platí pre vás. Informujte svojho lekára, ak niektorá z nasledujúcich situácií platí pre vás:

- • ak nemôžete chodiť dlhšiu dobu kvôli veľkej operácii, zraneniu alebo chorobe (pozri tiež časť 3, “Ak potrebujete operáciu”)
- • máte veľkú nadváhu (BMI >30 kg/m^2)
- • ak máte problém s krvnými zrazeninami, ktoré vyžadujú dlhodobú liečbu liekmi na zabránenie tvorby krvných zrazenín
- • ak niekto z vaších blízkych príbuzných mal niekedy krvnú zrazeninu v nohe, pľúcach alebo inom orgáne
- • máte systémový lupus erytematózus (SLE)
- • máte rakovinu

Pri príznakoch krvnej zrazeniny si pozrite časť “Ukončenie liečby liekom Estrofem“ a navštívte ihneď lekára.

Porovnanie

U žien vo veku 50 rokov, ktoré neužívajú HSL, v priemere počas 5-ročného obdobia, sa môže očakávať u 4 až 7 z 1.000, že budú mať krvnú zrazeninu v žile.

U žien vo veku 50 rokov, ktoré užívali estrogén-progestagénovú HSL počas 5 rokov, bude počet dodatočných prípadov 9 až 12 z 1000 užívajúcich HSL (t.j. 5 prípadov naviac).

U žien vo veku 50 rokov, ktoré majú odstránenú maternicu a užívali HSL so samotnými estrogénmi počas 5 rokov, bude 5 až 8 prípadov z 1000 užívajúcich HSL (t.j. 1 prípad naviac).

Ochorenie srdca (srdcový infarkt)

Neexistuje žiadny dôkaz, že HSL zabráni srdcovému infarktu.

U žien starších ako 60 rokov užívajúcich estrogén-progestagénovú HSL je mierne väčšia pravdepodobnosť ochorenia srdca ako u tých, ktoré neužívali žiadnu HSL.

U žien, ktoré majú odstránenú maternicu a užívajú liečbu so samotnými estrogénmi, nie je zvýšené riziko vzniku ochorenia srdca.

Mozgová príhoda

Riziko vzniku mozgovej príhody je asi 1,5-krát vyššie u žien užívajúcich HSL ako u žien, ktoré neužívali HSL. Počet dodatočných prípadov mozgovej príhody kvôli užívaniu HSL bude rásť s pribúdajúcim vekom.

Porovnanie

U žien vo veku 50 rokov, ktoré neužívajú HSL, sa môže očakávať u priemerne 8 z 1000 mozgová príhoda počas 5 rokoch. U žien vo veku 50 rokov, ktoré užívajú HSL, to bude 11 prípadov z 1000 užívajúcich HSL, počas 5 rokoch (t.j. 3 prípady naviac).

Iné stavy

HSL nezabraňuje strate pamäte. Sú dôkazy o vyššom riziku straty pamäte u žien, ktoré začali užívať HSL po 65 roku veku života. Poraďte sa so svojím lekárom.

Iné lieky a Estrofem

Niektoré lieky môžu ovplyvniť účinok lieku Estrofem. To môže viesť k nepravidelnému krvácaniu. Toto platí pre nasledujúce lieky:

- • Lieky používané pri **epilepsii** (ako fenobarbital, fenytoín, karbamazepín)
- • Lieky používané pri **tuberkulóze** (ako rifampicín a rifabutín)
- • Lieky používané pri **HIV infekciách** (ako nevirapín, efavirenz, ritonavir a nelfinavir)
- • Rastlinné prostriedky obsahujúce **ľubovník bodkovaný** *(Hypericum perforatum).*

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, **oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**.

Estrofem a jedlo a nápoje

Liek sa môže užívať s jedlom a nápojmi alebo bez nich.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je známy žiadny vplyv lieku Estrofem na schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje**.**

Dôležité informácie o niektorých zložkách lieku Estrofem

Estrofem obsahuje monohydrát laktózy. Ak trpíte neznášanlivosťou na niektoré cukry, prosím informujte svojho lekára predtým ako začnete užívať Estrofem.

Laboratórne testy

Ak potrebujete krvné testy, povedzte lekárovi alebo laborantke, že užívate Estrofem, pretože tento liek môže ovplyvniť výsledky niektorých testov.

Tehotenstvo a dojčenie

Estrofem je určený na užívanie len pre ženy v postmenopauze. Ak otehotniete, ihneď ukončite užívanie lieku Estrofem a kontaktujte svojho lekára.

3. **Ako užívať Estrofem**

Vždy užívajte Estrofem presne tak, ako Vám predpísal Váš lekár. Ak si nie ste istá, preverte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte odstránenú maternicu alebo nemáte krvácanie z pošvy a neužívate iné lieky na hormonálnu liečbu, môžete začať s liečbou v ktorýkoľvek deň.

Užite jednu tabletu každý deň, približne v rovnakom čase. Po užití všetkých 28 tabliet kalendárneho balenia, pokračujte bez prerušenia s ďalším balením.

Návod na použitie kalendárneho balenia je na konci tejto Písomnej informácie pre používateľov, pozri „Návod na použitie“.

Lekár vám má predpísať na liečbu najnižšiu účinnú dávku na čo najkratší čas, aký je potrebný. Poraďte sa so svojím lekárom, ak si myslíte, že táto dávka je príliš silná, alebo nie je dostačne silná.

Ak ste mali odstránenú maternicu, lekár vám navyše nepredpíše progestagén (ďalší ženský hormón), s výnimkou toho, ak ste mali stav nazývaný endometrióza (ukladanie tkaniva maternice mimo maternice).

Ak ste doteraz užívali inú HSL, spýtajte sa lekára alebo lekárnika, kedy máte začať užívať Estrofem.

Ak sa u Vás prejaví náhle krvácanie alebo špinenie, nie je zvyčajne potrebné znepokojovať sa, zvlášť počas prvých pár mesiacov užívania HSL (pozri tiež časť 2 “HSL a rakovina”, Nadmerné zhrubnutie sliznice maternice (hyperplázia endometria) a rakovina sliznice maternice (rakovina endometria)” pre ďalšie informácie).

Ak užijete viac lieku Estrofem, ako máte:

Ak ste užila viac lieku Estrofem, ako ste mala, povedzte to lekárovi alebo lekárnikovi. Predávkovanie liekom Estrofem môže u vás spôsobiť nutkanie na vracanie alebo vracanie.

Ak zabudnete užiť Estrofem:

Ak ste zabudli užiť tabletu vo zvyčajnom čase, užite ju do najbližších 12 hodín. Ak prešlo viac ako 12 hodín, vynechajte chýbajúcu dávku a začnite znovu ako obyčajne v nasledujúci deň. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Vynechanie dávky môže zvýšiť pravdepodobnosť náhleho krvácania a špinenia, ak máte ešte maternicu.

Ak prestanete užívať Estrofem:

Ak chcete ukončiť liečbu s liekom Estrofem, poraďte sa najprv so svojím lekárom. Lekár vám vysvetlí dôsledok ukončenia liečby a vysvetlí vám iné možnosti liečby.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak potrebujete operáciu:

Ak plánujete operáciu, povedzte chirurgovi, že užívaze Estrofem. Možno bude potrebné ukončiť užívanie lieku Estrofem približne 4 až 6 týždňov pred operáciou, aby sa znížilo riziko tvorby krvných zrazenín (pozri časť 2, „Krvné zrazeniny v žilách“). Spýtajte sa lekára, kedy môžete začať znova užívať Estrofem.

4. **Možné vedľajšie účinky**

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Nasledujúce ochorenia sú hlásené častejšie u žien užívajúcich HSL v porovnaní so ženami neužívajúcimi HSL:

- • rakovina prsníka
- • abnormálny rast alebo rakovina sliznice maternice (hyperplázia alebo rakovina endometria)
- • rakovina vaječníkov
- • krvné zrazeniny v žilách nôh alebo pľúcach (žilový tromboembolizmus)
- • ochorenie srdca
- • mozgová príhoda
- • pravdepodobná strata pamäte, ak sa HSL začne užívať vo veku viac ako 65 rokov

Viac informácií o vedľajších účinkoch pozri v časti 2.

Precitlivenosť/alergia (menej časté vedľajšie účinky – môžu postihovať 1 až 10 osôb z 1000). Hoci je to menej častá udalosť, môže sa vyskytnúťprecitlivenosť/alergia . Príznaky precitlivenosti/alergie môžu zahŕňať jeden alebo viacero z nasledujúcich príznakov: žihľavka, svrbenie, opuch, ťažkosti s dýchaním, nízky krvný tlak (bledú a chladnú pokožku, rýchly tep srdca), pocit závratu, potenie, ktoré môžu byť príznakmi anafylaktickej reakcie/šoku. Ak sa objaví jeden z uvedených príznakov, prestaňte užívať Estrofem a vyhľadajte ihneď lekársku pomoc.

Výskyt možných vedľajších účinkov uvedených dolu je definovaný podľa nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Časté (môžu postihovať 1 až 10 osôb zo 100)

Menej časté (môžu postihovať 1 až 10 osôb z 1000)

Zriedkavé (môžu postihovať 1 až 10 osôb z 10000)

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10000 osôb)

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť na základe dostupných údajov).

Časté vedľajšie účinky

Depresia

- • Bolesť hlavy
- • Bolesti brucha (žalúdka)
- • Nevoľnosť (pocit na vracanie)
- • Kŕče v nohách
- • Bolestivosť prsníkov, citlivosť prsníkov alebo zväčšenie prsníkov
- • Opuch (zadržiavanie tekutín)
- • Zvýšenie telesnej hmotnosti.

Menej časté vedľajšie účinky:

- • Poruchy videnia
- • Krvné zrazeniny v žilách (žilový embolizmus)
- • Pálenie záhy (dyspepsia)
- • Vracanie
- • Plynatosť alebo nadúvanie
- • Žlčníkové kamene
- • Svrbenie alebo žihľavka (urtikária).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

- • Nepravidelné krvácanie z pošvy*
- • Migréna, zhoršenie oproti predchádzajúcemu stavu
- • Mozgová príhoda
- • Nespavosť (neschopnosť zaspať)
- • Epilepsia
- • Zmeny pohlavnej túžby
- • Infekcie pošvy spôsobené plesňami
- • Zhoršenie astmy
- • Závrat
- • Hnačka
- • Vypadávanie vlasov (alopécia)
- • Zvýšený krvný tlak
- • Alergická reakcia.

*Ak je predpísaný žene s maternicou

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené u iných HSL.

- • Ochorenie žlčníka
- • Rôzne poruchy kože:

Odfarbenie kože, zvlášť na tvári alebo krku, známe ako „tehotenské škvrny“ (chloazma)

Bolestivé červenkasté kožné uzliny (uzlovitý erytém)

Kožná vyrážka so začervenaním alebo vriedkami (multiformný erytém).

5. **Ako uchovávať Estrofem**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte Estrofem po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuľke. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Neuchovávajte v chladničke.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. **Obsah balenia a ďalšie informácie**

Čo Estrofem obsahuje

Liečivo je estradiol 1 mg (ako hemihydrát estradiolu).

Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, kukuričný škrob, hydroxypropylcelulóza, mastenec a magnéziumstearát.

Filmová vrstva obsahuje: hypromelózu, mastenec, oxid dvojtitaničitý (E171), propylénglykol a červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Estrofem a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú červené okrúhle s priemerom 6 mm. Tablety sú na povrchu označené vyrytou značkou NOVO 282.

Veľkosť balenia:

- • 1 x 28 filmom obalených tabliet
- • 3 x 28 filmom obalených tabliet

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca:

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

2880 Bagsvaerd

Dánsko

www.novonordisk.com

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v januári 2018

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Slovensko/ŠÚKL: www.sukl.sk.

NÁVOD NA POUŽÍVANIE

Návod na používanie kalendárne číslovaného, otáčavého, kruhového balenia

1. **Nastavenie dňa**

Otočte vnútorný disk na deň týždňa oproti malému plastovému držiaku tabliet.

2. **Ako vybrať prvú tabletu**

Rozlomte plastový držiak a vyklopte tabletu.

3. **Otočte každý deň**

Jednoduchým pohybom otočte priehľadný ciferník v smere hodinových ručičiek o jedno miesto tak, ako ukazuje šípka. Vyklopte ďalšiu tabletu.

Priehľadný ciferník môže byť pootočený len po vyklopení tablety.