

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Estrofem 1 mg filmuhúðaðar töflur

Estrofem 2 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur estradíól 1 mg eða 2 mg sem estradíólhemíhýdrat.

Hjálparefni með þekkta verkun

Estrofem 1 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 37,3 mg laktósaeinhýdrat.

Estrofem 2 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 36,8 mg laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur.

Estrofem 1 mg: Rauðar, filmuhúðaðar, kringlóttar, tvíkúptar töflur með ígreypu NOVO 282.

Þvermál: 6 mm.

Estrofem 2 mg: Bláar, filmuhúðaðar, kringlóttar, tvíkúptar töflur með ígreypu NOVO 280.

Þvermál: 6 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kvenhormónauppbót vegna óþæginda af völdum estrógenskorts eftir tíðahvörf.

Estrofem er einkum ætlað konum sem hafa farið í legnáam og þurfa því ekki samsetta estrógen/prógestagenmeðferð.

Reynsla af meðferð kvenna eldri en 65 ára er takmörkuð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Estrofem er lyf sem aðeins inniheldur estrógen og er ætlað til uppbótarmeðferðar á hormónaskorti.

Estrofem á að taka inn, eina töflu daglega án þess að gera hlé á töflutökunni.

Við upphafs- og viðhaldsmeðferð á einkennum eftir tíðahvörf á að nota minnsta skammt sem verkar í sem skemmstan tíma (sjá einnig kafla 4.4).

Breyta skal yfir í stærri eða minni skammt af Estrofem ef ekki hefur dregið úr óþægindum svo viðunandi sé eftir þriggja mánaða meðferð eða ef þol er ekki viðunandi.

Hjá konum sem eru ekki með leg, má hefja meðferð með Estrofem hvenær sem er. Hjá konum með leg og með tíðateppu, og eru að skipta úr kaflaskiptri kvenhormónauppbót, má hefja meðferð með Estrofem á 5. degi blæðinga og einungis samhliða prógestageni í að minnsta kosti 12–14 daga. Ef þær eru að skipta úr samfelldri kvenhormónauppbót með blöndu hormóna, Estrofem ásamt prógestíni, má

hefja meðferð með Estrofem hvenær sem er. Tegund og skammtur prógestagensins á að veita nægilega hömlun á frumufjölgun í legslímhúð af völdum estrógens (sjá einnig kafla 4.4).

Ef sjúklingur hefur gleymt að taka eina töflu á hann að taka töfluna eins fljótt og hægt eða innan 12 klst. Ef meira en 12 klst. hafa liðið, skal farga töflunni. Ef lyfjaskammtur gleymist hjá konum með leg geta líkur á milliblaðingum og blettblaðingum aukist.

Ekki er mælt með því að prógestageni sé bætt við meðferð hjá konum, sem leg hefur verið fjarlægð hjá, nema legslímuvilla hafi áður verið greind hjá þeim.

4.3 Frábendingar

- Þekkt brjóstakrabbamein, fyrri saga eða grunur um brjóstakrabbamein
- Þekkt, fyrri saga eða grunur um illkynja estrógenháð æxli (t.d. legslímukrabbamein)
- Blæðingar frá kynfærum af óþekktum orsökum
- Ómeðhöndlaður ofvöxtur legslímu
- Bláæðasegarek eða saga um slíkt (segarek í djúpláæðum, lungnablóðrek)
- Þekktar raskanir sem valda tilhneigingu til segamyndunar (t.d. skortur á C-próteini, S-próteini eða andtrombíní (sjá kafla 4.4))
- Virkt eða nýlegt segarek í slagæðum (t.d. hjartaöng, hjartadrep)
- Bráður lifrarsjúkdómur eða saga um lifrarsjúkdóm svo lengi sem niðurstöður prófa á lifrarstarfsemi eru ekki orðnar eðlilegar aftur
- Þekkt ofnæmi fyrir virka innihaldsefninu eða einhverju hjálparefnanna, sjá kafla 6.1
- Porfýría.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Við meðferð vegna óþæginda eftir tíðahvörf skal aðeins byrja að nota kvenhormónauppbót við einkennum sem hafa óáskileg áhrif á lífsgæði. Í öllum tilvikum skal að minnsta kosti einu sinni á ári leggja nákvæmt mat á áhættu og ávinning kvenhormónauppbótar og halda henni einungis áfram í þann tíma sem ávinningur vegur þyngra en áhættan.

Þar sem takmörkuð reynsla er af meðhöndlun kvenna með snemmkomin tíðahvörf (vegna þess að eggjastokkar hætta að starfa eða vegna skurðaðgerðar), eru upplýsingar um áhættu af völdum kvenhormónauppbótar einnig takmarkaðar. Hins vegar, þar sem raunáhætta hjá ungum konum er lítil, gæti hlutfall ávinnings og áhættu verið hagstæðara hjá þessum konum en hjá eldri konum.

Læknisskoðun/eftirlit

Áður en kvenhormónauppbót hefst eða er hafin á ný, skal heildarmat lagt á heilsufarssögu viðkomandi auk þess sem kanna á fjölskyldusögu. Líkamlegt ástand skal skoðað (þar með talið grindarhol og brjóst) með tilliti til þessa mats, frábendinga og varnaðarorða við notkun lyfsins. Meðan á meðferð stendur er mælt með reglulegu eftirliti og skal tíðni og eðli eftirlitsins ákvarðað fyrir hverja konu fyrir sig. Ráðleggja á konum um hvaða breytingum á brjóstum þær eigi að skýra læknum eða hjúkrunarfræðingi frá (sjá „Brjóstakrabbamein“ hér á eftir). Rannsóknir, þ.m.t. viðeigandi myndgreiningarúræði, t.d. röntgenmyndir af brjóstum, skulu gerðar í samræmi við viðteknar skimunaraðferðir og í samræmi við klínískar þarfir hvers einstaklings.

Aðstæður, sem þarfnast sérstaks eftirlits

Ef eitthvað af eftirfarandi er til staðar, hefur nýlega komið fram og/eða hefur versnað á meðgöngu eða við fyrri hormónameðferð, skal hafa náði eftirlit með sjúklingi. Hafa skal hugfast að þessir kvillar geta komið upp á ný eða versnað meðan á meðferð með Estrofem stendur, sérstaklega:

- Sléttvöðvaæxli (sléttvöðvahnútar í legi) eða legslímuvilla
- Áhættuþættir segareks (sjá hér á eftir)
- Áhættuþættir estrógenháðra æxla, t.d. 1. stigs arfgengi krabbameins í brjóstum

- Of hár blóðþrýstingur
- Lifrarsjúkdómar (t.d. kirtilæxli í lifur)
- Sykursýki með eða án æðasjúkdóma
- Gallsteinar
- Mígreni eða (svæsinn) höfuðverkur
- Rauðir úlfar (systemic lupus erythematosus)
- Saga um ofvöxt legslímu (sjá hér á eftir)
- Flogaveiki
- Astmi
- Snigilgluggahersli (otosclerosis)

Aðstæður þegar meðferð skal tafarlaust hætt:

Hætta skal meðferð ef upp koma frábendingar eða ef eftirfarandi aðstæður eru fyrir hendi:

- Gula eða skert lifrarstarfsemi
- Marktæk hækkun á blóðþrýstingi
- Nýtt höfuðverkjakast sem líkist mígreni
- Þungun.

Ofvöxtur legslímu og krabbamein

Hjá konum með leg eykst hættan á ofvexti legslímu og krabbameini þegar estrógen eru gefin ein sér í langan tíma. Greint hefur verið frá á bilinu 2- til 12-falt meiri hættu á legslímukrabbameini hjá þeim sem nota eingöngu estrógen samanborið við þær sem ekki nota estrógen, fer eftir meðferðarlengd og estrógenskammti (sjá kafla 4.8). Eftir að meðferð er hætt getur hættan áfram verið meiri í fleiri en 10 ár.

Með því að bæta prógestageni við í a.m.k. 12 daga hvers tíðahrings hjá konum með leg, er komið í veg fyrir aukna hættu af kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu.

Milliblæðingar og blettablæðingar geta komið fram á fyrstu mánuðum meðferðarinnar hjá konum, sem eru með leg. Verði milliblæðingar eða blettablæðingar eftir að meðferð hefur staðið í nokkurn tíma eða ef þær halda áfram eftir að meðferð hefur verið hætt á að rannsaka ástæður þessa og getur þurft að taka vefjasýni úr legslímu til að útiloka illkynja vöxt í legslímu.

Örvun af notkun estrógena einu sér getur leitt til forstigs illkynja breytinga eða til illkynja breytinga í því sem eftir kann að vera af upphaflegri legslímuvillu. Þess vegna á að íhuga að bæta prógestageni við kvenhormónauppbót með estrógenum hjá konum sem leg hefur verið fjarlægð hjá vegna legslímuvillu, ef vitað er að leifar af legslímu eru enn til staðar.

Brjóstakrabbamein

Rannsóknargögn í heild sýna aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum á samsettri kvenhormónauppbót með estrógeni-prógestageni eða estrógeni eingöngu sem er háð lengd kvenhormónauppbótar.

Í „Women’s Health Initiative study (WHI)“ kom ekki fram aukin hættu á brjóstakrabbameini hjá konum sem höfðu farið í legnám sem fá kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu. Í flestum áhorfsrannsóknum hefur komið fram lítil aukning í hættu á greiningu á brjóstakrabbameini sem er lægri en sést hjá þeim sem eru á samsettri meðferð með estrógeni-prógestageni (sjá kafla 4.8).

Niðurstöður úr stórrí safngreiningu sýndu að eftir að notkun er hætt dregur úr aukinni áhættu með tímanum og tíminn þar til áhættan verður aftur sú sama og fyrir notkun kvenhormónauppbótar er háður meðferðarlengd. Þegar kvenhormónauppbót hefur verið notuð lengur en 5 ár getur áhættan varað í 10 ár eða lengur.

Kvenhormónauppbót, einkum samsett estrógen-prógestagen meðferð, eykur þéttleika sem fram kemur á röntgenmyndum af brjóstum og getur haft óæskileg áhrif við myndgreiningu brjóstakrabbameins.

Krabbamein í eggjastokkum

Krabbamein í eggjastokkum er mun sjaldgæfara en brjóstakrabbamein. Faraldsfræðileg gögn úr yfirgripsmikilli safngreiningu benda til örlítið aukinnar hættu hjá konum, sem nota kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu eða samsetningu estrógens-prógestagens, sem kemur fram innan 5 ára notkunar og minnkar með tímanum eftir að notkun er hætt. Sumar aðrar rannsóknir, þ.m.t. WHI rannsóknin, gefa til kynna að notkun samsettrar kvenhormónauppbótar geti verið tengd svipaðri eða örlítið minni hættu (sjá kafla 4.8).

Bláæðasegarek

Kvenhormónauppbót tengist 1,3- til 3-faldri hættu á bláæðasegareki (VTE), þ.e. segamyndun í djúpbláæðum eða lungnablóðreki. Meiri líkur eru á slíkum tilfellum á fyrsta ári kvenhormónauppbótar en síðar (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með þekktu röskun á blóðstorknun, sem veldur tilhneigingu til segamyndunar, eru í aukinni hættu á að bláæðasegareki og kvenhormónauppbót getur aukið hættuna enn frekar.

Því mega þessir sjúklingar ekki fá kvenhormónauppbót (sjá kafla 4.3).

Almennt viðurkenndir áhættuþættir bláæðasegareks eru notkun estrógens, hár aldur, stór skurðaðgerð, langvarandi takmörkun á hreyfingu, offita (líkamsþyngdarstuðull $> 30 \text{ kg/m}^2$), meðgangi/tímabilið eftir fæðingu, rauðir úlfar (systemic lupus erythematosus (SLE)) og krabbamein. Ekki er samdóma álit um, hvaða þýðingu æðahnútar geti hugsanlega haft á bláæðasegarek.

Eins og ber að gera hjá öllum sjúklingum skal hafa í huga varúðarráðstafanir fyrir skurðaðgerðir, til að koma í veg fyrir bláæðasegarek eftir aðgerðina. Ef um skipulagða skurðaðgerð er að ræða með langvarandi hreyfingarleysi í kjölfarið er mælt með að hætta að nota kvenhormónauppbót tímabundið, 4 til 6 vikum fyrir aðgerð. Ekki á að hefja hormónameðferð aftur fyrr en konan hefur aftur fulla fótavist.

Hjá konum sem ekki hafa sögu um bláæðasegarek en nákominn ættingi hefur fengið segarek á unga aldri, má bjóða skimun eftir ítarlega ráðgjöf um takmarkanir hennar (með skimun er einungis er hægt að greina hluta sjúkdóma sem geta valdið segareki).

Ef saman fer greining röskunar sem veldur tilhneigingu til segamyndunar og blóðsegarekstilvik hjá fjölskyldumeðlimum eða ef röskunin er alvarleg (t.d. skortur á andtrombín, S-próteini eða C-próteini eða fleiri en ein röskun er til staðar) má ekki nota kvenhormónauppbót.

Hjá konum sem nú þegar eru á langvarandi segaleysandi meðferð þarf að meta vandlega ávinning og áhættu af notkun kvenhormónauppbótar.

Komi í ljós bláæðasegarek eftir að meðferð hefst, skal hætta að nota lyfið. Ráðleggja á sjúklingum að hafa þegar í stað samband við lækinn ef þeir finna fyrir hugsanlegum einkennum segareks (t.d. sársaukafullri bólgu í fótlegg, skyndilegum verk fyrir brjósti, andnauð).

Kransæðasjúkdómur (CAD)

Í slembuðum samanburðarrannsóknum hafa ekki komið fram vísbendingar um vörn gegn hjartadrepum hjá konum, hvort sem þær voru með hjartasjúkdóm fyrir eða ekki, sem fengu samsetta kvenhormónauppbót með estrógeni-prógestageni eða kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu. Í upplýsingum úr slembuðum samanburðarrannsóknum kom ekki fram aukin áhætta á kransæðasjúkdómi hjá konum sem höfðu farið í legnám og fengu meðferð með estrógeni eingöngu.

Heilaslag vegna blóðþurrðar

Samsett estrógen-prógestagen meðferð og meðferð með estrógeni eingöngu tengist allt að 1,5-faldri aukinni hættu á heilaslagi vegna blóðþurrðar. Hlutfallsleg áhætta breytist ekki með hækkandi aldri eða tíma frá tíðahvörfum. Hins vegar, þar sem grunnhætta á heilaslagi vegna blóðþurrðar er mjög háð aldri eykst heildaráhætta á heilaslagi hjá konum sem fá kvenhormónauppbót með hækkandi aldri (sjá kafla 4.8).

Aðrir sjúkdómar

Estrógen geta valdið vökvasöfnun og því á að fylgjast náið með sjúklingum með skerta hjarta- eða nýrnastarfsemi.

Meðan á meðferð með estrógenum eða kvenhormónauppbót stendur á að fylgjast náið með konum, sem eru fyrir með hækkaða þríglýseríða, þar sem í tengslum við estrógenmeðferð við þessar aðstæður hefur verið skýrt frá mjög sjaldgæfum tilvikum um mikla hækkun þríglýseríða í plasma, sem leitt hefur til brisbólgu.

Utanaðkomandi estrógen geta valdið því að arfgengur og áunninn ofnæmisbjúgur kemur fram eða versnar.

Estrógen auka magn skjaldvakabindandi glóbúlíns (TBG), sem leiðir til aukinnar blóðþéttni skjaldkirtilshormóns, sem mælt er með próteinbundnu jodíði (PBI), T4 gildum (með súlu eða með geislaónæmismælingu) eða T3 gildum (með geislaónæmismælingu). T3 resín upptaka minnkar og er afleiðing af hækkun á TBG. Þéttni óbundins T4 og óbundins T3 er óbreytt. Aðrar próteinbindingar í sermi geta verið hækkaðar, t.d. barksterabindandi glóbúlín (CBG), sem veldur aukinni blóðþéttni barkstera og kynhormónabindandi glóbúlín (SHBG), sem veldur aukinni blóðþéttni kynhormóna. Þéttni óbundinna eða líffræðilega virkra hormóna er óbreytt. Önnur plasmaprótein geta aukist (angiotensinogen/renín hvarfefni, alfa-I-andtrýpsín, cerúlóplasmín).

Kvenhormónauppbót bætir ekki vitræna starfsemi. Einhverjar vísbendingar eru um aukna hættu á hugsanlegum vitglöpum hjá konum sem byrja að nota samfellda, samsetta kvenhormónauppbót eða kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu, eftir 65 ára aldur.

Hækkun alanín amínótransferasa (ALAT)

Í klínískum rannsóknum á samsettu meðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír með eða án dasabúvírs við lífrarbólgu C, voru ALAT-hækkanir sem voru meira en 5-föld efri eðlileg mörk marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól eins og t.d. samsettar hormónagetnaðarvarnir. Að auki komu ALAT-hækkanir fram, meðal sjúklinga sem fengu glecaprevír/pibrentasvír, hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól, svo sem samsettar hormónagetnaðarvarnir. Konur sem nota lyf sem innihalda önnur estrógen en etínýlestradíól, eins og t.d. estradíól, voru með svipaða tíðni ALAT-hækkana og konur sem fengu engin estrógen. Hinsvegar, þar sem takmarkaður fjöldi kvenna tók önnur estrógen, skal gæta varúðar við samhliðagjöf með samsettu lyfjameðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír með eða án dasabúvírs og einnig lyfjameðferð með glecaprevíri/pibrentasvíri. Sjá kafla 4.5.

Hjálparefni

Estrofem töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Estrofem 2 mg filmuhúðaðar töflur innihalda minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. eru sem næst natríumlausar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Verið getur að umbrot estrógena aukist vegna samtímis notkunar efna sem vitað er að hvetja lyfjaumbrot fyrir tilstilli ensíma, einkum cýtókróm P450, eins og krampaleysandi lyf (t.d. fenóbarbítal, fenýtóín, karbamezepín) og sýkingalyf (t.d. rífampisín, rífabútín, nevírapín, efavírenz).

Rítónavír og nelfínavír, sem venjulega eru þekkt sem öflugir hemlar, geta aftur á móti sýnt hvetjandi eiginleika þegar þau eru notuð samtímis sterahormónum. Náttúrulyf, sem innihalda Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) geta hvatt umbrot estrógena.

Klínískt séð geta aukin umbrot estrógena leitt til minni verkunar og breytinga á blæðingum frá legi.

Áhrif kvenhormónauppbótar með estrógeni á önnur lyf

Sýnt hefur verið fram á að hormónagetnaðarvarnir sem innihalda estrógen lækka marktækt þétni lamotrigins í plasma við samtímis notkun vegna virkjunar á glúkúróníðtengingu lamotrigins. Þetta gæti dregið úr stjórn á flogum. Þó að hugsanleg milliverkun milli kvenhormónauppbótar og lamotrigins hafi ekki verið rannsökuð er búist við að svipuð milliverkun sé til staðar, sem gæti leitt til skertrar flogastjórnunar hjá konum sem nota bæði lyfin samtímis.

Lyfhrifamilliverkanir

Í klínískum rannsóknum á samsettu lyfjameðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír með eða án dasabuvírs við lifrabólgu C veiru, voru ALAT-hækkunar sem voru meira en 5-föld eðlileg efri mörk marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól eins og t.d. samsettar hormónagetnaðarvarnir. Konur sem nota lyf sem innihalda önnur estrógen en etínýlestradíól eins og t.d. estradíól, voru með svipaða tíðni ALAT-hækkana og konur sem fengu engin estrógen. Hinsvegar, þar sem að takmarkaður fjöldi kvenna tók önnur estrógen, skal gæta varúðar við samhliðagjöf með samsettu lyfjameðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír með eða án dasabuvírs og einnig lyfjameðferð með glecaprevíri/pibrentasvíri (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Meðganga er frábending við notkun Estrofem.

Verði kona barnshafandi meðan á meðferð með Estrofem stendur, á að hætta meðferð þegar í stað.

Fram til þessa hafa upplýsingar úr flestum faraldsfræðilegum rannsóknum, varðandi ótilætlaða útsetningu fósturs fyrir estrógeni, ekki bent til vansköpunar eða eiturvekana á fóstur.

Brjóstagjöf

Brjóstagjöf er frábending við notkun Estrofem.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Estrofem hefur engin áhrif til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Klínísk reynsla

Í klínískum rannsóknum fundu færri en 10% sjúklinganna fyrir aukaverkunum.

Algengustu aukaverkanirnar sem skýrt var frá eru eymsli eða verkir í brjóstum, kviðverkir, bjúgur og höfuðverkur.

Aukaverkanirnar, sem eru taldar hér á eftir, komu fram í klínískum rannsóknum meðan á Estrofem meðferð stóð.

Líffæraflokkun	Mjög algengar > 1/10	Algengar > 1/100 til < 1/10	Sjaldgæfar > 1.000 til < 1/100	Mjög sjaldgæfar > 1/10.000 til < 1/1.000
Geðræn vandamál		Þunglyndi		
Taugakerfi		Höfuðverkur		
Augu			Óeðlileg sjón	
Æðar			Bláæðasegarek	
Meltingarfæri		Kviðverkir eða ógleði	Meltingartruflanir, uppköst, vindgangur eða uppþemba	
Lifur og gall			Gallsteinar	
Húð og undirhúð			Útbrot eða ofsakláði	
Stoðkerfi og stoðvefur		Sinadráttur í fótleggjum		
Æxlunarfæri og brjóst		Eymsli í brjóstum, brjóstastækkun eða verkir í brjóstum		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Bjúgur		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdaraukning		

Reynsla eftir markaðssetningu

Auk ofanefndra aukaverkana hefur verið tilkynnt um þær aukaverkanir sem greint er frá hér á eftir og þær eru almennt taldar hugsanlega tengdar notkun Estrofem. Tilkynningatíðni þessara aukaverkana er: kemur örsjaldan fyrir (<1/10.000 sjúklingar, tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)). Tilkynningar um aukaverkanir eftir markaðssetningu eru álitnar vantaldar, einkum hvað varðar smávægilegar og vel þekktar aukaverkanir. Skoða skal tíðni þeirra í ljósi þessa:

- Ónæmiskerfi: Útbreidd ofnæmisviðbrögð (t.d. ofnæmislost/bráðaofnæmi)
- Taugakerfi: Versnun mígrenis, heilaslag, sundl, þunglyndi
- Meltingarfæri: Niðurgangur
- Húð og undirhúð: Hármisssir
- Æxlunarfæri og brjóst: Óreglulegar blæðingar frá legi*
- Rannsóknaniðurstöður: Blóðþrýstingshækkun

Skýrt hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í tengslum við aðrar estrógen meðferðir:

- Hjartadrep, hjartabilun (congestive heart disease)
- Bláæðasegarek, þ.e. segamyndun í djúpbláæðum í fótleggjum eða grindarholi og lungnablóðrek
- Sjúkdómur í gallblöðru
- Kvillar í húð og undirhúð: Þungunarfreknur, regnbogaróðasótt, rósahnútar, æðapurpuri, kláði
- Hvítsveppasýkingar í leggöngum
- Estrógenháð æxli, góðkynja eða illkynja, t.d. legslímukrabbamein (sjá kafla 4.4), ofvöxtur legslímu eða stækkun sléttvöðvahnúta í legi*
- Svefnleysi
- Flogaveiki
- Breytingar á kynhvöt (ekki nánar skilgreint)
- Versnun astma
- Hugsanleg vitglöp (sjá kafla 4.4).

* Hjá konum sem ekki hafa farið í legnám.

Hætta á brjóstakrabbameini

Aukin áhætta hjá þeim sem eru eingöngu á meðferð með estrógeni er minni en sú áhætta sem sést hefur hjá þeim sem nota samsetta meðferð með estrógeni-prógestageni.

Áhættustigið er háð meðferðarlengd (sjá kafla 4.4).

Áætluð heildaráhætta byggð á niðurstöðum úr stærstu slembiröðuðum samanburðarrannsókninni með lyfleysu (WHI-rannsóknin) og stærstu safngreiningunni á framskygnum faraldsfræðilegum rannsóknum er birt hér fyrir neðan.

Stærsta safngreiningin á framskygnum faraldsfræðilegum rannsóknum

Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Aldur við upphaf kvenhormónauppbótar (ár)	Nýgengi á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 einstaklingum (50-54 ára), sem aldrei hafa notað kvenhormónauppbót	Áhættuhlutfall	Viðbótarlífelli eftir 5 ár hjá hverjum 1.000 einstaklingum, sem notuðu kvenhormónauppbót
Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu			
50	13,3	1,2	2,7
Estrógen-prógestagen-samsetningar			
50	13,3	1,6	8,0

* Grunnildi nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m².

Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum mun fjöldi viðbótarlífella af brjóstakrabbameini einnig breytast hlutfallslega.

Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 10 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Aldur við upphaf kvenhormónauppbótar (ár)	Nýgengi á 10 ára tímabili hjá hverjum 1.000 einstaklingum (50-59 ára) sem aldrei hafa notað kvenhormónauppbót*	Áhættuhlutfall	Viðbótarlífelli eftir 10 ár hjá hverjum 1.000 einstaklingum sem notuðu kvenhormónauppbót
Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu			
50	26,6	1,3	7,1
Estrógen-prógestagen-samsetningar			
50	26,6	1,8	20,8

* Grunnildi nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m².

Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum mun fjöldi viðbótarlífella af brjóstakrabbameins einnig breytast hlutfallslega.

USA WHI rannsóknir – Viðbótaráhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Fjöldi, á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli, á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 notendum, sem notuðu kvenhormónauppbót (95% CI)
CEE estrógen eingöngu			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA estrógen-prógestagen**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* WHI rannsókn á konum án legs, sem sýndi ekki aukna áhættu á brjóstakrabbameini.

** Þegar greiningin var takmörkuð við konur, sem höfðu ekki fengið kvenhormónauppbót áður en rannsóknin hófst, var ekki aukin áhætta á fyrstu 5 árum meðferðar. Eftir 5 ár var áhættan meiri en hjá þeim sem fengu ekki meðferð.

Hætta á legslímukrabbameini

Konur eftir tíðahvörf með leg

Tíðni legslímukrabbameins er um það bil 5 tilvik hjá hverjum 1.000 konum með leg, sem ekki nota kvenhormónauppbót.

Ekki er mælt með kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu hjá konum með leg, þar sem hún eykur hættu á legslímukrabbameini (sjá kafla 4.4).

Í faraldsfræðilegum rannsóknum var aukin hættu á legslímukrabbameini frá 5 til 55 greind viðbótartilfelli, hjá hverjum 1.000 konum á aldrinum 50 til 65 ára, eftir því hversu lengi meðferð með estrógeni eingöngu hafði staðið yfir og eftir því hversu stór estrógenskammtur var notaður. Viðbót prógestagens við meðferð með estrógeni eingöngu í a.m.k. 12 daga hvers tíðahrings getur komið í veg fyrir þessa auknu áhættu. Í „Million Women“ rannsókninni jók 5 ára samsett meðferð (lotubundin eða samfelld) með kvenhormónauppbót ekki hættuna á legslímukrabbameini (hlutfallsleg áhætta 1,0 (0,8-1,2)).

Hætta á krabbameini í eggjastokkum

Meðferð með kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu eða með estrógeni-prógestageni hefur verið tengd örlítið aukinni hættu á að krabbamein greinist í eggjastokkum (sjá kafla 4.4).

Í safngreiningu úr 52 faraldsfræðilegum rannsóknum kom fram aukin hættu á krabbameini í eggjastokkum hjá konum sem fá kvenhormónauppbót í samanburði við konur sem aldrei höfðu fengið slíka meðferð (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem hafa fengið kvenhormónauppbót í 5 ár, þýðir það að 1 viðbótartilfelli greinist fyrir hverja 2.000 notendur. Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem ekki fá kvenhormónauppbót, munu u.þ.b. 2 konur af hverjum 2.000 greinast með krabbamein í eggjastokkum á 5 ára tímabili.

Hætta á bláæðasegareki

Kvenhormónauppbót tengist 1,3- til 3-faldri aukningu á hlutfallslegri áhættu fyrir bláæðasegareki, þ.e. segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki. Meiri líkur eru á slíku tilviki á fyrsta ári meðferðar með kvenhormónauppbót (sjá kafla 4.4). Niðurstöður WHI rannsókna eru sýndar hér fyrir neðan.

WHI rannsóknir – Viðbótaráhætta á bláæðasegareki yfir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Fjöldi, á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli, á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 notendum, sem

			notuðu kvenhormónauppbót (95% CI)
Eingöngu estrógen til inntöku*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Samsett meðferð með estrógeni og prógestageni til inntöku			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Rannsókn á konum án legs.

Hætta á kransæðasjúkdómi

Hætta á kransæðasjúkdómi eykst lítillega hjá þeim sem eru eldri en 60 ára, sem eru á samsettri meðferð með kvenhormónauppbót með estrógeni og prógestageni (sjá kafla 4.4).

Hætta á heilaslaga vegna blóðþurrðar

Meðferð með estrógeni eingöngu og samsett meðferð með estrógeni-prógestageni, tengist allt að 1,5-faldri hlutfallslega aukinni hættu á heilaslaga vegna blóðþurrðar. Hætta á heilaslaga vegna blæðingar eykst ekki við notkun á kvenhormónauppbót.

Þessi hlutfallslega áhætta er ekki háð aldri eða meðferðarlengd, en grunnáhættan er mjög háð aldri. Heildaráhætta heilaslaga hjá konum sem fá kvenhormónauppbót eykst með hækkandi aldri (sjá kafla 4.4).

WHI rannsóknir sameinaðar – Viðbótaráhætta á heilaslaga* yfir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Fjöldi, á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli, á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 notendum, sem notuðu kvenhormónauppbót (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Ekki var gerður greinarmunur á milli heilaslaga vegna blóðþurrðar og vegna blæðingar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ógleði og uppköst geta komið fram við ofskömmun. Ekkert sértækt mót efni er til við þessu og meðferð fer eftir einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Náttúruleg og hálf-samtengd (hálf-sýntentísk) estrogen, óblönduð lyf- Estradiolum, ATC flokkur: G 03 CA 03.

Virka innihaldsefnið, samtengt 17β-estradíól, er efnafræðilega og líffræðilega eins og það estradíól, sem myndast í mönnum. Það kemur í stað minnkaðrar estrógenmyndunar hjá konum eftir tíðahvörf og dregur úr óþægindum af þeirra völdum.

Eftir nokkurra vikna meðferð hefur dregið úr óþægindum af völdum tíðahvarfa.

5.2 Lyfjahvörf

Örkristallað 17β-estradíól, sem er í Estrofem frá Novo Nordisk frásogast hratt og vel frá meltingarvegi eftir inntöku og næst hámarksþéttni í plasma sem er u.þ.b. 44 pg/ml (á bilinu 30-53 pg/ml) innan 4 - 6 klst eftir inntöku 2 mg. Helmingunartími 17β-estradíóls er um 14 - 16 klst. Meira en 90% af 17β-estradíóli er bundið plasmapróteinum.

17β-estradíól myndar estrón við oxun, sem aftur á móti umbreytist í estrónsúlfat.

Báðar ummyndanirnar eiga sér aðallega stað í lifur. Útskilnaður estrógena verður með galli og þau endurfrásogast frá þörmum. Við þessa lifrar-þarmahringrás brotna þau niður. 17β-estradíól og umbrotsefni þess skiljast út með þvagi (90-95%) sem líffræðilega óvirk glúkúróníð og súlfatsambönd eða með hægðum (5-10%) aðallega á óbundnu formi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráð eiturvirkni estrógena er lítil. Þar sem greinilegur munur er á milli dýrategunda annars vegar og dýra og manna hins vegar hafa forklínískar niðurstöður takmarkað gildi til að hægt sé að segja fyrir um hvaða áhrif notkun estrógena hefur á menn.

Í dýrarannsóknunum með estradíóli eða estradíólvalerati kom fósturdaugi fram þegar við tiltölulega litla skammta; vanskapnaður á þvag- og kynfærum og kvengering karlfóstra sást.

Forklínískar upplýsingar, sem byggja á hefðbundnum rannsóknum á eiturhrifum eftir endurtekna lyfjagjöf, eiturverkanir á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrif leiddu ekki í ljós neina sérstaka hættu fyrir menn umfram það sem getið er um í öðrum köflum samantektarinnar á eiginleikum lyfsins (SPC).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarnar beggja styrkleika innihalda:

Laktósaeinhýdrat
Maíssterkja
Hydroxýprópýlsellulósi
Talkúm
Magnesíumsterat

Filmuhúð:

Estrofem 1 mg: Hýprómellósi, rautt járnoxíð (E 172), títantvíoxíð (E 171), própýlenglýkól og talkúm.
Estrofem 2 mg: Hýprómellósi, indigótín (blátt) (E 132), talkúm, títantvíoxíð (E 171) og makrógól 400.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki geyma í kæli.

6.5 Gerð íláts og innihald

1x28 töflur eða 3x28 töflur í skífupakkningum með dagatali.

Skífupakkning, með dagatali með 28 töflum í, er gerð úr eftirtöldum 3 hlutum:

- Botninn er úr lituðu, ógegnsæju pólýprópýleni
- Hringlaga lokið er úr gegnsæju pólýstýreni
- Miðstykkið er úr lituðu, ógegnsæju pólýstýreni

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danmörk.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Estrofem 1 mg: IS/1/03/031/01
Estrofem 2 mg: IS/1/03/031/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Estrofem 1 mg: 30. apríl 2004.
Estrofem 2 mg: 20. október 1980.
Nýjasta dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfa: 27. nóvember 2007.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

18. nóvember 2024.