

DIO I B

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Estrofem[®] 2 mg

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta Estrofem[®] 2 mg sadrži 2 mg estradiola u obliku hemihidrata.

Za pomoćne tvari vidi 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete za oralnu primjenu.

Estrofem[®] 2 mg filmom obložene tablete plave su boje i imaju utisnutu oznaku NOVO 280. Promjer: 6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) simptoma nedostatka estrogena u žena u postmenopauzi.
- Estrofem 2 mg posebno je namijenjen ženama koje su histerektomirane te zbog toga ne trebaju uzimati kombiniranu estrogen/progestagensku terapiju. Žene koje imaju očuvanu maternicu ne bi trebale uzimati Estrofem 2 mg ukoliko ga ne kombiniraju s odgovarajućim progestagenom najmanje tijekom posljednjih 12 -14 dana svakoga 28-dnevnog ciklusa.

Iskustvo u liječenju žena starijih od 65 godina ograničeno je.

4.2. Doziranje i način primjene

Estrofem® 2 mg estrogenski je pripravak za hormonsko nadomjesno liječenje.

Za početak i nastavak liječenja simptoma postmenopauze treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu tijekom najkraćeg vremena (vidi poglavlje 4.4).

Prelazak na višu ili nižu dozu Estrofema može biti indiciran ako je odgovor nakon tri mjeseca nedostatan za zadovoljavajuće ublažavanje simptoma.

Svakoga se dana uzima jedna tableta peroralno, bez prekida.

U žena bez maternice i žena u postmenopauzi liječenje se može započeti bilo kojega prikladna dana. U žena koje imaju ciklus liječenje treba započeti petoga dana krvarenja. Vrsta progestagena, doza kao i trajanje progestagenske terapije trebaju osigurati dovoljnu inhibiciju estrogenski inducirane proliferacije endometrija.

Ako bolesnica zaboravi uzeti jednu tabletu, zaboravljenu tabletu treba baciti. Izostanak uzimanja jedne doze može povećati vjerojatnost pojavljivanja probojnih krvarenja i oskudnih krvarenja.

Ukoliko nije postavljena dijagnoza endometrioze, ne preporuča se dodati progestagen ženama s odstranjenom maternicom.

4.3. Kontraindikacije

Liječenje Estrofemom 2 mg nije indicirano u slučaju:

- dijagnosticirana karcinoma dojke ili sumnje na njega, ili karcinoma dojke u anamnezi;
- dijagnosticiranih tumora ovisnih o estrogenu ili sumnje na njih (npr. endometrijski karcinom);
- nerazjašnjena genitalnoga krvarenja;
- neliječene hiperplazije endometrija;
- postojeće ili prijašnje idiopatske venske tromboembolije (duboka venska tromboza, plućna embolija);
- aktivnih ili nedavnih arterijskih tromboembolijskih epizoda (npr. angina pektoris, infarkt miokarda);
- akutne jetrene bolesti ili jetrene bolesti u anamnezi, sve dok se testovi jetrene funkcije ne vrate na normalne vrijednosti;
- poznate preosjetljivosti na djelatne tvari ili na bilo koju pomoćnu tvar;
- porfirije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza

U liječenju simptoma postmenopauze hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) treba uvesti samo za simptome koji nepovoljno utječu na kvalitetu života. Tijekom liječenja s pomoću HNL-a u žena valja pomno procijeniti njegove rizike i koristi. U svim slučajevima treba najmanje jedanput na godinu provesti pomnu procjenu rizika i koristi od terapije te HNL-om nastaviti samo ako je korist veća od rizika.

Liječnički pregled/praćenje

Prije uvođenja ili ponovnog hormonskoga nadomjesna liječenja treba uzeti potpunu osobnu i obiteljsku anamnezu. Liječnički pregled (uključujući ginekološki pregled i pregled dojki) treba provoditi vodeći računa o anamnestičkim podacima, kao i o kontraindikacijama i upozorenjima. Za liječenja preporučuju se povremeni kontrolni pregledi, a njihovu vrstu i učestalost treba prilagoditi za svaku ženu individualno. Žene treba uputiti da liječnika ili medicinsku sestru izvijeste o svakoj promjeni na dojkama (vidi poglavlje *Rak dojke*). Pretrage, uključujući mamografiju, valja provoditi u skladu s trenutno prihvaćenim načelima probira, prilagođenom kliničkim potrebama svake pojedine osobe.

Stanja koja zahtijevaju nadzor

Ako je bilo koje od sljedećih stanja prisutno, prethodno je nastupilo i/ili se pogoršalo za vrijeme trudnoće ili prethodnoga hormonskog liječenja, potreban je liječnički nadzor. Treba voditi računa o tome da se ta stanja mogu ponovno pojaviti ili pogoršati tijekom liječenja Estrofemom, a to se poglavito odnosi na:

- leiomiom (miom maternice) ili endometriozu;
- anamnezu tromboembolijskih bolesti ili čimbenike rizika za ove bolesti (vidi dolje);
- čimbenike rizika za tumore ovisne o estrogenu, npr. pozitivnu obiteljsku anamnezu raka dojke;
- hipertenziju;
- jetrene poremećaje (npr. jetreni adenom);
- šećernu bolest s krvožilnim komplikacijama ili bez njih;
- kolelitijazu;
- migrenu ili (jaku) glavobolju;
- sistemski eritematozni lupus;
- anamnezu hiperplazije endometrija (vidi dolje);
- epilepsiju;
- astmu;
- iznenadan gubitak sluha.

Razlozi za trenutni prekid liječenja

Uzimanje lijeka treba prekinuti u slučaju otkrivanja kontraindikacije, kao i u ovim stanjima:

- žutica ili poremećaj jetrene funkcije;
- znatan porast krvnoga tlaka;
- nova pojava migrenske glavobolje;
- trudnoća.

Hiperplazija endometrija

U žena s očuvanom maternicom i nepravilnim krvarenjima nepoznata uzroka kao i u žena liječenih čistim estrogenima potrebno je obratiti posebnu pozornost kako bi se otkrila moguća hiperstimulacija/neoplazma endometrija prije početka liječenja Estrofemom.

Dugotrajno liječenje čistim estrogenima povećava rizik od hiperplazije endometrija i od karcinoma (vidi poglavlje 4.8). Kako bi se umanjio rizik, potrebno je estrogen kombinirati s progestagenom, koji se daje najmanje dvanaest dana u mjesecu u žena s očuvanom maternicom.

Za oralne doze estradiola veće od 2 mg endometrijska sigurnost dodatnih progestagena nije bila ispitivana.

Probojno krvarenje ili oskudno krvarenje može nastupiti tijekom prvih mjeseci liječenja. Međutim, ako se probojno krvarenje ili oskudno krvarenje pojavi nakon duljega liječenja ili se nastavi nakon što je liječenje prekinuto, treba ispitati razlog tome, i to endometrijskom biopsijom kako bi se isključila maligna promjena endometrija.

Stimulacija čistim estrogenima može dovesti do premaligne ili maligne transformacije u rezidualnim žarištima endometrija. Stoga treba razmotriti dodatak progestagena estrogenskoj nadomjesnoj terapiji u žena kojima je odstranjena maternica zbog endometrioze ili znaju da imaju rezidualnu endometriozu.

Rak dojke

Randomizirano placebo kontrolirano ispitivanje, Women's Health Initiative Study (WHI), kao i epidemiološka ispitivanja uključujući Million Woman Study (MWS), ukazuju na povećan rizik od raka dojke u žena koje su u HNL-u nekoliko godina uzimale estrogene, kombinacije estrogena-progestagena ili tibolon (vidi poglavlje 4.8).

U svih hormonskih nadomjesnih lijekova povećani rizik raste s trajanjem primjene HNL-a i čini se da se vraća na početnu razinu otprilike pet godina nakon prestanka liječenja.

U studiji MWS relativni je rizik od raka dojke uz konjugirane konjske estrogene (KKE) ili estradiol (E2) bio veći kad je dodan progestagen, bilo sekvencijski ili kontinuirano, te bez obzira na vrstu progestagena. Nije dokazana nikakva razlika u riziku između različitih putova primjene.

U studiji WHI primjena je kontinuiranog proizvoda kombinacije konjugiranog konjskog estrogena i medroksiprogesteron-acetata (KKE + MPA) bila udružena s karcinomima dojke koji su bili nešto veći i češće su imali lokalne metastaze u limfne čvorove u usporedbi s placebom.

HNL, poglavito kombinirano liječenje estrogenom i progestagenom, povećava gustoću mamografskih snimaka, što može nepovoljno utjecati na radiološko otkrivanje raka dojke.

Venska tromboembolija

HNL je udruženo s većim relativnim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Jedna randomizirana kontrolirana studija, kao i epidemiološke studije pokazuju dva do tri puta veći rizik u žena na HNL-u u usporedbi s onima koje nisu rabile HNL. Procjenjuje se da je u žena koje ne uzimaju HNL broj slučajeva VTE koji će se pojaviti tijekom petogodišnjeg razdoblja oko 3 na 1000 žena u dobi od 50-59 godina i 8 na 1000 žena u dobi od 60-69 godina. Procjenjuje se da će u zdravih žena koje rabe HNL tijekom pet godina broj dodatnih slučajeva VTE kroz petogodišnje razdoblje biti između 2 i 6 (najbolja procjena =4) na 1000 žena u dobi od 50-59 godina i između 5 i 15 (najbolja procjena =9) na 1000 žena u dobi od 60-69 godina. Nastup epizode VTE vjerojatniji je u prvoj godini primjene HNL-a nego kasnije.

Opće poznati čimbenici rizika za VTE uključuju osobnu ili obiteljsku anamnezu, izrazitu pretilost (indeks tjelesne mase $>30 \text{ kg/m}^2$) i sistemski eritematozni lupus. Nema usklađena mišljenja o mogućoj ulozi varikoznih vena za razvoj VTE.

Bolesnice s preboljelom ili opetovanom VTE ili s poznatim trombofiličnim stanjima imaju povećan rizik od VTE, a HNL može pridonijeti tom riziku. Osobna ili snažna obiteljska anamneza opetovane tromboembolije ili opetovani spontani pobačaji zahtijevaju ispitivanja kako bi se isključila sklonost stvaranju krvnih ugrušaka. Primjenu HNL-a u tih bolesnica treba smatrati kontraindiciranom sve dok se ne provede temeljita procjena trombofiličnih čimbenika ili započne liječenje antikoagulansima.

U žena koje već primaju antikoagulanse treba pomno ispitati sve koristi i rizike primjene HNL-a.

Rizik od VTE može se privremeno povećati dugotrajnom nepokretnošću, težom ozljedom ili većim kirurškim zahvatom. Kao u svih bolesnika nakon operacijskoga zahvata, pozornost treba osobito posvetiti profilaktičnim mjerama kako bi se spriječila VTE nakon operacije. Kada se očekuje dugotrajna nepokretnost nakon elektivnog operacijskog zahvata, poglavito nakon abdominalne ili ortopedske kirurgije nogu, ako je moguće treba razmotriti mogućnost privremenog prekida HNL-a 4 do 6 tjedana prije operacije. HNL ne treba nastaviti sve dok se ne postigne potpuna pokretnost.

Ako VTE nastupi na početku liječenja, uzimanje lijeka treba prekinuti. Bolesnice treba uputiti da se odmah jave liječniku ako osjete moguće tromboembolijske simptome (npr. bolno otjecanje nogu, iznenadna bol u prsištu, dispneja).

Koronarna srčana bolest

Nema dokaza iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja za povoljan kardiovaskularni učinak kontinuiranih konjugiranih estrogena i medroksiprogesteron-acetata (MPA). Dvije velike kliničke studije (WHI i HERS, tj. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) pokazale su mogući povećani rizik od kardiovaskularne smrtnosti u prvoj godini primjene, bez ikakve sveukupne koristi. Za ostale pripravke HNL postoje tek ograničeni podaci iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja u kojima su se ispitivali učinci na kardiovaskularni pobol i smrtnost. Zato nije poznato protežu li se ti nalazi i na druge pripravke HNL.

Moždani udar

U velikoj randomiziranoj kliničkoj studiji (WHI) utvrđen je kao sekundarni ishod povećan rizik od ishemijskoga moždanog udara u zdravih žena tijekom liječenja kontinuiranim kombiniranim konjugiranim estrogenima i MPA. U žena koje ne uzimaju HNL procijenjeno je kako broj slučajeva moždanog udara koji će nastupiti tijekom petogodišnjeg razdoblja iznosi oko 3 na 1000 žena u dobi od 50-59 godina i 11 na 1000 žena u dobi od 60-69 godina. Procjenjuje se da će broj dodatnih slučajeva u žena koje uzimaju konjugirane estrogene i MPA tijekom pet godina biti između 0 i 3 (najbolja procjena =1) na 1000 korisnica u dobi od 50-59 godina i između 1 i 9 (najbolja procjena =4) na 1000 korisnica u dobi od 60-69 godina. Nije poznato proteže li se taj povećani rizik i na druge pripravke HNL.

Rak jajnika

U nekim epidemiološkim studijama dugotrajna je primjena (najmanje 5-10 godina) pripravaka s čistim estrogenima u histerektomiziranih žena bila udružena s povećanim rizikom od raka jajnika. Nije jasno izaziva li dugotrajna primjena kombiniranoga HNL drukčiji rizik od onoga povezana s čistim estrogenskim pripravcima.

Ostala stanja

Estrogeni mogu izazvati zadržavanje tekućine, pa je stoga u bolesnica sa srčanom ili bubrežnom disfunkcijom potreban stalan liječnički nadzor. Bolesnice s terminalnim bubrežnim zatajenjem treba pomno pratiti, jer valja očekivati povećanu razinu djelatnih tvari iz Estrofema u cirkulaciji.

Žene s hipertrigliceridemijom treba pomno pratiti za vrijeme liječenja nadomjescima estrogena ili hormonske nadomjesne terapije, jer su s estrogenskom terapijom u ovom stanju zabilježeni rijetki slučajevi velika povišenja triglicerida koje je dovelo do pankreatitisa.

Estrogeni povećavaju globulin koji veže tiroidne hormone (TBG), što dovodi do povišenih razina ukupnih tiroidnih hormona u cirkulaciji mjerenih za proteine vezanim jodom (PBI), razina T4 (izmjerenih u koloni ili radioimunoodređivanjem) ili razina T3 (izmjerenih radioimunoodređivanjem). Smanjuje se preuzimanje T3, što odražava povišeni TBG. Koncentracije slobodnoga T4 i slobodnoga T3 ostaju nepromijenjene. Ostali vezni proteini u serumu mogu biti povišeni, tj. globulin koji veže kortikoide (CBG) i globulin koji veže spolne hormone (SHBG), što dovodi do povećanih razina kortikosteroida odnosno spolnih steroida u cirkulaciji. Koncentracije slobodnih ili biološki djelatnih hormona ostaju nepromijenjene. Ostali proteini plazme mogu biti povišeni (supstrat angiotenzina/renina, alfa-I-antitripsin, ceruloplazmin).

Nema konačnih dokaza za poboljšanje spoznajne funkcije. Postoje stanoviti dokazi iz studije WHI za povećan rizik od vjerojatne demencije u žena koje započnu uzimati kontinuirane kombinirane KKE i MPA nakon dobi od 65 godina. Nije poznato odnose li se ti nalazi na mlađe žene u postmenopauzi te na druge pripravke HNL-a.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija

Metabolizam estrogena može se pojačati uz istodobnu primjenu tvari za koje se zna da potiču enzime koji metaboliziraju lijekove, poglavito enzime citokroma P450, kao što su lijekovi protiv konvulzija (npr.

fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin) ili oni za liječenje infekcija (rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Za razliku od tih lijekova, ritonavir i nelfinavir, iako poznati kao snažni inhibitori, pokazuju poticajna svojstva kad ih se uzima istodobno sa steroidnim hormonima.

Biljni pripravci koji sadrže pljuskavicu (*Hypericum perforatum*) mogu potaknuti metabolizam estrogena.

Klinički, pojačani metabolizam estrogena može dovesti do smanjenoga učinka i promjena u profilu uterinoga krvarenja.

4.6. Primjena lijeka u trudnoći i tijekom dojenja

Estrofem nije indiciran tijekom trudnoće.

Ako trudnoća nastupi tijekom liječenja Estrofemom, liječenje treba smjesta prekinuti.

Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških studija važnih za nenamjernu izloženost fetusa estrogenima nisu pokazali nikakav teratogeni ili fetotoksični učinak.

Estrofem nije indiciran za vrijeme dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

Nema poznatih učinaka.

4.8. Nuspojave

Klinička iskustva

Tijekom kliničkih ispitivanja u manje od 10 posto bolesnica nastupili su štetni događaji.

Najčešće opisivani štetni događaji tijekom liječenja u kliničkim ispitivanjima s pripravkom Estrofem osjetljivost su dojki, bolovi u trbuhu, edemi i glavobolja.

Niže su navedeni štetni događaji zapaženi u bolesnica liječenih Estrofemom:

Organski sustav	Vrlo uobičajene >1/10	Uobičajene >1/100; <1/10	Neuobičajene >1/1000; <1/100	Vrlo rijetke >1/10.000; <1/1000
Psihijatrijske bolesti		Depresija		
Bolesti živčanoga sustava		Glavobolja		
Bolesti oka			Poremećaji vida (koji nisu drukčije specificirani)	
Krvožilne bolesti			Venska embolija (koja nije drukčije specificirana)	
Bolesti probavnoga sustava		Bolovi u trbuhu ili mučnina	Dispepsija, povraćanje, napuhnutost	
Jetrene i žučne bolesti			Kolelitijaza	
Bolesti kože i potkožnoga tkiva			Svrbež ili osip	
Koštano-mišićne bolesti i bolesti vezivnoga tkiva		Grčevi u mišićima nogu		
Bolesti reproduktivnoga sustava i dojki		Osjetljivost dojki, povećanje dojki ili bolovi u		

		dojkama		
Opće bolesti i stanja na mjestu primjene		Edem		
Ispitivanja		Povećanje težine		

Rak dojke

Prema dokazima iz velikoga broja epidemioloških studija i jedne randomizirane placebom kontrolirane studije, Women's Health Initiative (WHI), sveukupni rizik od raka dojke povećava se s trajanjem primjene HNL-a u žena koje primaju ili su donedavno primale HNL.

Za HNL koje se sastoji od čistih estrogena procjene relativnoga rizika (RR) prema metaanalizi izvornih podataka iz 51 epidemiološke studije (u kojima je >80% HNL bilo čisto estrogensko HNL) i epidemiološke studije Million Women Study (MWS) slične su na razini od 1,35 (95% CI 1,21-1,49) odnosno 1,30 (95% CI 1,21-1,40).

Za kombinirano HNL, koje se sastoji od estrogena i progestagena nekoliko je epidemioloških studija objavilo sveukupno viši rizik za rak dojke negoli samo s estrogenom.

Iz studije MWS objavljeno je kako je u usporedbi s novijim korisnicama primjena raznih vrsta kombiniranog estrogensko-progestagenskog HNL bila udružena s višim rizikom od raka dojke (RR=2,00; 95% CI 1,88-2,12) nego primjena čistih estrogena (RR=1,30; 95% CI 1,21-1,40) ili tibolona (RR=1,45; 95% CI 1,25-1,68).

Studija WHI objavila je procjenu rizika od 1,24 (95% CI 1,01-1,54) nakon 5,6 godina primjene kombiniranog estrogensko-progestagenskog HNL (CEE + MPA) u svih korisnica u usporedbi s placebom.

Niže su prikazani apsolutni rizici izračunati prema studijama MWS i WHI:

Prema poznatoj prosječnoj incidenciji raka dojke u razvijenim zemljama u studiji MWS dobivene su ove procjene:

- U žena koje ne rabe HNL očekuje se da će se u 32 na svakih 1000 žena rak dojke dijagnosticirati u dobi od 50 do 64 godine.
- Među 1000 žena koje rabe ili su donedavno rabile HNL broj dodatnih slučajeva tijekom odgovarajućeg razdoblja bit će kako slijedi:

- za žene koje rabe čisto estrogensko HNL
 - između 0 i 3 (najbolja procjena =1,5) uz petogodišnju primjenu;
 - između 3 i 7 (najbolja procjena =5) uz desetogodišnju primjenu;
- za žene koje rabe kombinirano estrogensko i progestagensko HNL
 - između 5 i 7 (najbolja procjena =6) uz petogodišnju primjenu;
 - između 18 i 20 (najbolja procjena =19) uz desetogodišnju primjenu.

U studiji WHI procijenjeno je da će nakon 5,6 godina praćenja žena u dobi od 50 do 79 godina dodatnih 8 slučajeva invazivnog raka dojke biti uzrokovano kombiniranim estrogensko-progestagenskim HNL (KKE + MPA) na 10.000 žena/godina. Prema izračunu podataka iz ove studije dobivene su ove procjene:

- Za 1000 žena u skupini na placebo
 - otprilike 16 slučajeva invazivnoga raka dojke bilo bi dijagnosticirano tijekom 5 godina.
- Za 1000 žena koje rabe kombinirano HNL estrogenom-progestagenom (CEE + MPA) broj dodatnih slučajeva bio bi
 - između 0 i 9 (najbolja procjena =4) uz petogodišnju primjenu.

Broj dodatnih slučajeva raka dojke u žena koje rabe HNL mahom je sličan u žena koje započinju uzimati HNL bez obzira na dob u vrijeme početka primjene terapije (dob od 45 do 65 godina) (vidi poglavlje 4.4).

Rak endometrija

U žena s očuvanom maternicom rizik od endometrijske hiperplazije i raka endometrija raste s trajanjem primjene čistih estrogena. Prema podacima iz epidemioloških studija najbolja je procjena rizika ona za žene koje ne rabe HNL, među kojima se dijagnoza raka endometrija u dobi od 50 do 65 godina očekuje u oko 5 na svakih 1000 žena.

Objavljeni porast rizika od raka endometrija među korisnicama čistih estrogena kreće se od dvostrukog do dvanaesterostrukoga porasta u usporedbi sa ženama koje ne rabe te lijekove, ovisno o trajanju liječenja i dozi estrogena. Dodavanjem progestagena terapiji čistim estrogenom taj se povećani rizik uvelike snižava.

Iskustva opisana nakon stavljanja lijeka na tržište

Uz gore navedene štetne reakcije na lijek, ove niže opisane objavljene su spontano i prema sveukupnoj procjeni smatra se da bi mogle biti povezane s liječenjem Estrofemom. Opisana učestalost tih spontanih štetnih reakcija na lijek vrlo je niska (<1/10.000 bolesnica/godina).

Iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište povezana su s nižom stopom prijavljivanja događaja, poglavito kad je riječ o nevažnim i dobro poznatim štetnim reakcijama na lijek, pa u tom svjetlu treba tumačiti i ovdje prikazanu učestalost.

- Bolesti reproduktivnoga sustava i dojki: nepravilno vaginalno krvarenje*;
- Bolesti živčanoga sustava: pogoršanje postojeće migrene, moždani udar, vrtoglavica, depresija;
- Bolesti probavnoga sustava: proljev;
- Bolesti kože i potkožnog tkiva: alopecija;
- Ispitivanja: povećanje krvnoga tlaka.

Ostale opisane neželjene reakcije udružene s liječenjem estrogenima:

- Infarkt miokarda, kongestivna bolest srca;
- Bolesti žučnoga mjehura;
- Bolesti kože i potkožnog tkiva: kloazma, multiformni eritem, nodozni eritem, hemoragijski osip, vaskularna purpura, svrbež;
- Vaginalna kandidijaza;
- Rizik za razvoj raka endometrija (vidi poglavlje 4.4), hiperplazija endometrija ili povećanje mioma maternice*;
- Nesanica;
- Epilepsija;
- Poremećaj libida (koji nije drukčije specificiran);
- Pogoršanje astme;
- Demencija (vidi poglavlje 4.4).

* u žena s očuvanom maternicom

4.9. Predoziranje

Predoziranje se može očitovati mučninom i povraćanjem. Potrebno je simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamska svojstva

ATK šifra G03CA03

Estrogenska sastavnica Estrofema je 17β -estradiol, koji je kemijski i biološki jednak endogenom humanom 17β -estradiolu. Estrogenska

sastavnica Estrofema nadomješta gubitak proizvodnje estrogena u žena u menopauzi i ublažava simptome menopauze.

Ublažavanje menopauzalnih tegoba postiže se tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja.

Endogeni 17β -estradiol odgovoran je za primarne i sekundarne spolne karakteristike. Biološki učinak 17β -estradiola ostvaruje se putem specifičnih estrogenskih receptora. Steroidni receptorski kompleks veže se na staničnu DNA i inducira sintezu specifičnih proteina.

17β -estradiol povećava SHBG-BC (sex-hormone-binding-globulin binding capacity) i CBG-BC (corticosteroid-binding-globulin binding capacity) te suprimira FSH (folikulostimulirajući hormon) i LH (luteinizirajući hormon).

5.2. Farmakokinetika svojstva

Nakon oralne primjene 17β -estradiola u mikroniziranu obliku dolazi do brze apsorpcije iz probavnoga trakta. Vršna koncentracija u plazmi postiže se unutar 4-6 sati. Poluvrijeme života 17β -estradiola iznosi otprilike 14-16 sati. Više od 90 posto 17β -estradiola veže se na proteine plazme.

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

5.3. Pretklinički podaci o neškodljivosti

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

Ispitivanja estradiola ili estradiol valerata na životinjama pokazala su embrioletalne učinke u relativno niskih doza; također je zapažena malformacija urogenitalnoga trakta i feminizacija muških fetusa.

Glede ostalih pretkliničkih učinaka, toksičnost ponovljene doze, genotoksičnost i karcenogeni potencijal nisu pokazali nikakve posebne rizike za ljude osim onih navedenih u poglavljima Sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Laktoza monohidrat
Kukuruzni škrob
Želatina
Talk
Magnezij-stearat

Film-ovojnica

Hipromeloza
Talk
Titan-dioksid (E171)
Makrogol 400
Indigokarmin (E132)

6.2. Inkompatibilnosti

Nema.

6.3. Rok valjanosti

4 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi nižoj od 25 °C. Ne držati u hladnjaku. Držati spremnik u originalnoj kartonskoj kutiji.

6.5. Narav i sastav unutarnjega pakiranja/spremnika

Kalendarsko pakiranje (dispensor s označenim danima u tjednu) sa 28 filmom obloženih tableta.

Kalendarsko pakiranje (dispensor s označenim danima u tjednu) sa 28 filmom obloženih tableta sastoji se od tri dijela:

- podloge načinjene od obojenoga neprozirnog polipropilena,
- prstenastoga poklopca načinjena od prozirnog polistirena,
- središnjega diska s brojčanikom načinjena od neprozirnog polistirena.

6.6. Upute za uporabu/rukovanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Način i mjesto izdavanja

Na liječnički recept, samo u ljekarnama.

6.8. Naziv i adresa proizvođača

Novo Nordisk A/S
2880 Bagsvaerd
Danska

6.9. Naziv i adresa podnositelja zahtjeva u Republici Hrvatskoj

Novo Nordisk Hrvatska d.o.o.
Oreškovićeve 20 A
10 000 Zagreb

7. Broj i datum rješenja o odobrenju za stavljanje lijeka u promet

UP/I-530-09/05-02/86; 02. svibnja 2005.